



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

(11) BR 112017015514-1 B1



(22) Data do Depósito: 14/01/2016

(45) Data de Concessão: 30/08/2022

(54) Título: DERIVADOS POLICÍCLICOS ATIVOS COM SUBSTITUINTES CONTENDO ENXOFRE ATIVO EM TERMOS PESTICIDAS, COMPOSIÇÃO PESTICIDA E MÉTODOS PARA CONTROLE DE PRAGAS E PROTEÇÃO DE SEMENTES DO ATAQUE POR PRAGAS

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; A01N 43/90; C07D 487/04.

(30) Prioridade Unionista: 19/01/2015 EP 15151643.2.

(73) Titular(es): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG.

(72) Inventor(es): ANDREW EDMUNDS; MICHEL MUEHLEBACH; PIERRE JOSEPH MARCEL JUNG; ANDRÉ JEANGUENAT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2016050593 de 14/01/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/116338 de 28/07/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/07/2017

(57) Resumo: DERIVADOS POLICÍCLICOS ATIVOS COM SUBSTITUINTES CONTENDO ENXOFRE ATIVOS EM TERMOS PESTICIDAS. Derivados policíclicos da fórmula I em que os substituintes são como definidos na reivindicação 1, e os sais, estereoisômeros, enantiômeros, tautômeros e Nôxidos agroquimicamente aceitáveis desses compostos podem ser usados como inseticidas e podem ser preparados de uma forma conhecida per se.

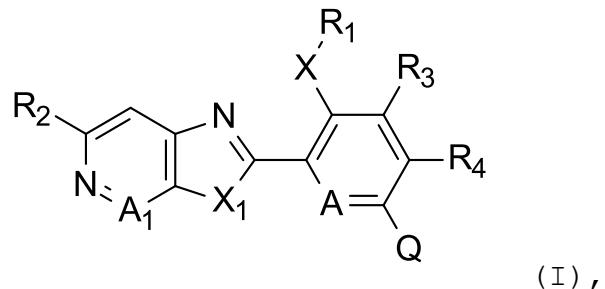
DERIVADOS POLICÍCLICOS ATIVOS COM SUBSTITUINTES CONTENDO ENXOFRE ATIVO EM TERMOS PESTICIDAS, COMPOSIÇÃO PESTICIDA E MÉTODOS PARA CONTROLE DE PRAGAS E PROTEÇÃO DE SEMENTES DO ATAQUE POR PRAGAS

[0001] A presente invenção se relaciona com derivados policíclicos contendo substituintes de enxofre ativos em termos pesticidas, em particular ativos em termos inseticidas, com composições compreendendo esses compostos, e com seu uso para controle de pragas animais, incluindo artrópodes e em particular insetos ou representantes da ordem *Acarina*.

[0002] Compostos heterocíclicos com ação pesticida são conhecidos e descritos, por exemplo, em

[0003] WO 2012/086848, WO 2013/018928, WO 2014/142292, WO 2015/133603, WO2015/000715 e WO 2015/121136. Foram agora descobertos novos derivados de anéis policíclicos com substituintes de fenila e piridila contendo enxofre ativos em termos pesticidas.

[0004] Consequentemente, a presente invenção se refere a compostos da fórmula I,



em que

A representa CH, N ou o N-óxido;

A₁ é CH, N ou o N-óxido;

Q ser fenila que pode estar mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em

halogênio, ciano, alquila_{C₁-C₄}, haloalquila_{C₁-C₄}, haloalcóxi_{C₁-C₄}, alcóxi_{C₁-C₄}, haloalquila_{C₁-C₄}sulfanila, haloalquila_{C₁-C₄}sulfinila, haloalquila_{C₁-C₄}sulfonila e -C(O)haloalquila_{C₁-C₄}; ou

Q ser um sistema de anéis bicíclicos ou monocíclicos fundidos com cinco a dez membros ligado através de um átomo de carbono ao anel que contém o grupo A, o referido sistema de anéis pode ser aromático, parcialmente saturado ou totalmente saturado e contém 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre,

contanto que cada sistema de anéis não possa conter mais do que 2 átomos de oxigênio e mais do que 2 átomos de enxofre, o referido sistema de anéis com cinco a dez membros pode estar mono- a polissubstituído por substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, alquila_{C₁-C₄}, haloalquila_{C₁-C₄}, haloalcóxi_{C₁-C₄}, alcóxi_{C₁-C₄}, alquila_{C₁-C₄}sulfanila, alquila_{C₁-C₄}sulfinila, alquila_{C₁-C₄}sulfonila, -C(O)alquila_{C₁-C₄}, haloalquila_{C₁-C₄}sulfanila, haloalquila_{C₁-C₄}sulfinila, haloalquila_{C₁-C₄}sulfonila e -C(O)haloalquila_{C₁-C₄}; ou

Q é um sistema de anéis parcialmente saturados ou totalmente saturados, aromáticos, com cinco a seis membros ligado através de um átomo de nitrogênio ao anel que contém o grupo A, o referido sistema de anéis pode estar mono- ou polissubstituído por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, alquila_{C₁-C₄}, haloalquila_{C₁-C₄}, haloalcóxi_{C₁-C₄}, alcóxi_{C₁-C₄}, alquila_{C₁-C₄}sulfanila, alquila_{C₁-C₄}sulfinila, alquila_{C₁-C₄}sulfonila, -C(O)alquila_{C₁-C₄}, haloalquila_{C₁-C₄}sulfanila, haloalquila_{C₁-C₄}sulfinila, haloalquila_{C₁-C₄}sulfonila e -C(O)haloalquila_{C₁-C₄}; o referido

sistema de anéis contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, contanto que o referido sistema de anéis não possa conter mais do que um átomo de oxigênio e mais do que um átomo de enxofre; ou

Q é cicloalquilaC₃-C₆, ou cicloalquilaC₃-C₆ mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, CONH₂, carboxila, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, cicloalquilaC₃-C₆ e fenila, em que a referida fenila pode estar mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, halo-alquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄; ou

Q é alquenilaC₂-C₆, ou alquenilaC₂-C₆ mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, cicloalquilaC₃-C₆ e fenila, em que a referida fenila pode estar mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄; ou

Q é alquinilaC₂-C₆, ou alquinilaC₂-C₆ mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, cicloalquilaC₃-C₆, tri(alquilaC₁-C₄)silila e fenila, em que a referida fenila pode estar mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em

halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄; ou

Q é alquilaC₁-C₆, ou alquilaC₁-C₆ mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, cicloalquilaC₃-C₆, tri(alquilaC₁-C₄)silila e fenila, em que a referida fenila pode estar mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, halo-alquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄;

X ser S, SO ou SO₂;

R₁ é alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, cicloalquilaC₃-C₆, cicloalquilaC₃-C₆-alquilaC₁-C₄; ou

R₁ é cicloalquilaC₃-C₆-alquilaC₁-C₄ mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano e alquilaC₁-C₄; ou

R₁ é alquenila C₂-C₆, haloalquenila C₂-C₆ ou alquinila C₂-C₆;

R₂ é halogênio, ciano, haloalquilaC₁-C₆ ou haloalquilaC₁-C₆ substituída por um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxila, metóxi e ciano; ou

R₂ é haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila, O(haloalquilaC₁-C₄), ou -C(O)haloalquilaC₁-C₄; ou

R₂ ser cicloalquilaC₃-C₆ que pode estar mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano e alquilaC₁-C₄;

X_1 é NR_5 ; em que R_5 é hidrogênio, alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_6 , alquinila C_2-C_6 , alcóxi C_1-C_4 -alquila C_1-C_4 ou cicloalquila C_3-C_6 ; ou

X_1 é oxigênio ou enxofre;

R_3 é hidrogênio ou C_1-C_2 alquila;

R_4 ser hidrogênio, halogênio ou haloalquila C_1-C_3 ;

e sais agroquimicamente aceitáveis, estereoisômeros, enantiômeros, tautômeros dos compostos da fórmula I.

[0005] Os compostos de fórmula I que têm pelo menos um centro básico podem formar, por exemplo, sais de adição de ácido, por exemplo com ácidos inorgânicos fortes tais como ácidos minerais, por exemplo ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, um ácido fosforoso ou um ácido halídrico, com ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tais como ácidos alcanocarboxílicos C_1-C_4 que são não substituídos ou substituídos, por exemplo, com halogênio, por exemplo o ácido acético, tais como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo o ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico ou ácido ftálico, tais como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo ácido ascórbico, ácido láctico, ácido mállico, ácido tartárico ou ácido cítrico, ou tais como o ácido benzoico, ou com ácidos sulfônicos orgânicos, tais como ácidos aril ou alcano(C_1-C_4)sulfônicos que são não substituídos ou substituídos, por exemplo com halogênio, por exemplo ácido metano ou p-toluenossulfônico. Os compostos da fórmula I que têm pelo menos um grupo acídico podem formar, por exemplo, sais com bases, por exemplo sais minerais tais como sais de metais alcalinos ou alcalinoterrosos, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio, ou sais com amônia ou uma amina

orgânica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono, di ou trialquilamina de cadeia curta, por exemplo etil, dietil, trietyl ou dimetilpropilamina, ou uma mono, di ou tri-hidroxialquilamina de cadeia curta, por exemplo mono, di ou trietanolamina.

[0006] Os grupos alquila ocorrendo nas definições dos substituintes podem ter cadeia linear ou ramificada e são, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *tert*-butila, pentila, hexila, e seus isômeros ramificados. Os radicais alquilsulfanila, alquilsulfinila, alquilsulfonila, alcoxi, alquenila e alquinila são derivados dos radicais alquila mencionados. Os grupos alquenila e alquinila podem ser mono ou poli-insaturados. di-alquilaC₁-amino é dimetilamino.

[0007] O halogênio é geralmente flúor, cloro, bromo ou iodo. Isto se aplica também, correspondentemente, a halogênios em combinação com outros significados, tais como haloalquilas ou halofenilas.

[0008] Os grupos haloalquila possuem, preferencialmente, um comprimento de cadeia de 1 a 6 átomos de carbono. Haloalquila é, por exemplo, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-fluoroetila, 2-cloroetila, pentafluoroetila, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetila, 2,2,3,3-tetrafluoroetila e 2,2,2-tricloroetila.

[0009] Alcoxi é, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi e *tert*-butoxi e também os radicais isoméricos pentiloxi e hexiloxi.

[0010] Alcoxialquila é, por exemplo, metoximetila,

metoxietila, etoximetila, etoxietila, n-propoximetila, n-propoxietila, isopropoximetila ou isopropoxietila.

[0011] Alcoxcarbonila é por exemplo metoxicarbonila (que é alcoxcarbonila), etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, n-butoxicarbonila, tert-butoxicarbonila, n-pentoxicarbonila ou hexoxicarbonila.

[0012] Uma alquilsulfanila é, por exemplo, metilsulfanila, etilsulfanila, propilsulfanila, isopropilsulfanila, butilsulfanila, pentilsulfanila, e hexilsulfanila.

[0013] Uma alquilsulfinila é, por exemplo, metilsulfinila, etilsulfinila, propilsulfinila, isopropilsulfinila, uma butilsulfinila, pentilsulfinila, e hexilsulfinila.

[0014] Uma alquilsulfonila é, por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonila, propilsulfonila, isopropilsulfonila, butilsulfonila, pentilsulfonila, e hexilsulfonila.

[0015] Uma haloalquilsulfanila é, por exemplo trifluorometilsulfanila, 2,2,2-trifluoroetilsulfanila e pentafluoroetilsulfanila.

[0016] Uma haloalquilsulfinila é, por exemplo trifluorometilsulfinila, 2,2,2-trifluoroetilsulfinila ou pentafluoroetilsulfinila.

[0017] Uma haloalquilsulfonila é, por exemplo trifluorometilsulfonila, 2,2,2-trifluoroetilsulfonila e pentafluoroetilsulfonila.

[0018] Cicloalquila é, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila.

[0019] No contexto desta invenção, exemplos de um sistema

de anéis parcialmente saturados ou totalmente saturados, aromáticos, com cinco a seis membros que está ligado através de um átomo de nitrogênio ao anel que contém o grupo A são, por exemplo, pirazol, pirrol, pirrolidina, pirrolidina-2-ona, piperidina, morfolina, imidazol, triazol e piridina-2-ona.

[0020] No contexto desta invenção, "mono- a polissubstituído" na definição dos substituintes significa, tipicamente, dependendo da estrutura química dos substituintes, monossubstituído até sete vezes substituído, de preferência monossubstituído até cinco vezes substituído, com mais preferência mono-, dupla- ou triplamente substituído.

[0021] Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção incluem também os hidratos que podem ser formados durante a formação dos sais.

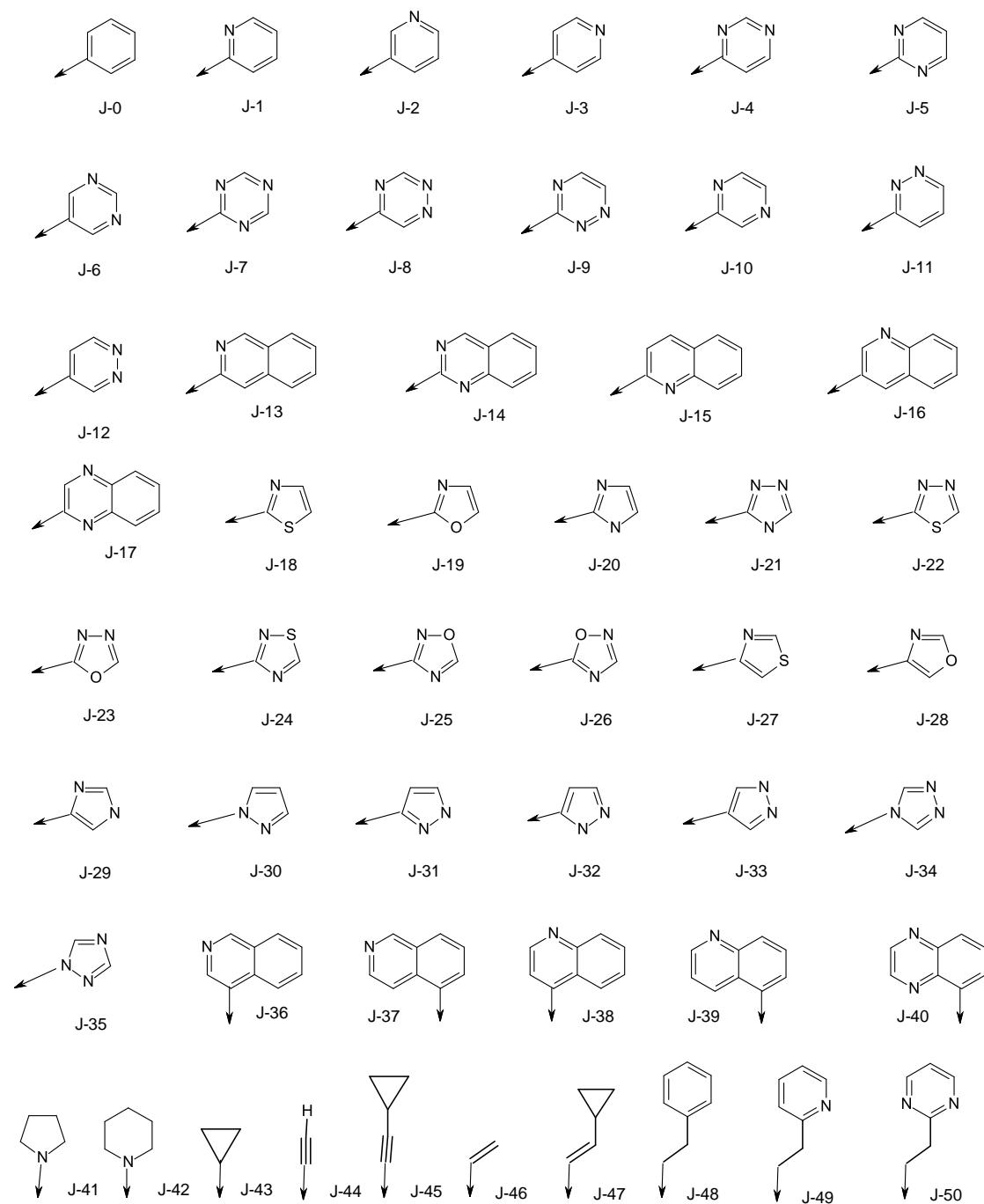
[0022] De acordo com a presente invenção, um sistema de heteroanéis monocíclicos ou bicíclicos fundidos com cinco a dez membros que pode ser aromático, parcialmente saturado ou totalmente saturado e contém 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, contanto que cada sistema de anéis não possa conter mais do que 2 átomos de oxigênio e não mais do que 2 átomos de enxofre ou um sistema de anéis monocíclicos ou bicíclicos fundidos com três a dez membros que pode ser aromático, parcialmente saturado ou totalmente saturado é, dependendo do número de membros dos anéis, preferencialmente selecionado do grupo consistindo nos seguintes grupos heterocíclicos:

pirrolila; pirazolila; isoxazolila; furanila; tienila;

imidazolila; oxazolila; tiazolila; isotiazolila; triazolila;
 oxadiazolila; tiadiazolila; tetrazolila; furila; piridila;
 pirimidila; pirazinila; piridazinila; triazinila; piranila;
 quinazolinila; isoquinolinila; indolizinila;
 isobenzofuranilnaftiridinila; quinoxalinila; cinolinila;
 ftalazinila; benzotiazolila; benzoxazolila;
 benzotriazolila; indazolila; indolila; (1H-pirrol-1-il)-;
 (1H-pirrol-2-il)-; (1H-pirrol-3-il)-; (1H-pirazol-1-il)-;
 (1H-pirazol-3-il)-; (3H-pirazol-3-il)-; (1H-pirazol-4-il)-;
 (3-isoxazolil)-; (5-isoxazolil)-; (2-furanil)-; (3-
 furanil)-; (2-tienil)-; (3-tienil)-; (1H-imidazol-2-il)-;
 (1H-imidazol-4-il)-; (1H-imidazol-5-il)-; (2-oxazol-2-il)-;
 (oxazol-4-il)-; (oxazol-5-il)-; (tiazol-2-il)-; (tiazol-4-
 il)-; (tiazol-5-il)-; (isotiazol-3-il)-; (isotiazol-5-il)-;
 (1H-1,2,3-triazol-1-il)-; (1H-1,2,4-triazol-3-il)-; (4H-
 1,2,4-triazol-4-il)-; (1H-1,2,4-triazol-1-il)-(1,2,3-
 oxadiazol-2-il)-; (1,2,4-oxadiazol-3-il)-; (1,2,4-
 oxadiazol-4-il)-; (1,2,4-oxadiazol-5-il)-; (1,2,3-
 tiadiazol-2-il)-; (1,2,4-tiadiazol-3-il)-; (1,2,4-
 tiadiazol-4-il)-; (1,3,4-tiadiazol-5-il)-; (1H-tetrazol-1-
 il)-; (1H-tetrazol-5-il)-; (2H-tetrazol-5-il)-; (2-
 piridil)-; (3-piridil)-; (4-piridil)-; (2-pirimidinil)-; (4-
 pirimidinil)-; (5-pirimidinil)-; (2-pirazinil)-; (3-
 piridazinil)-; (4-piridazinil)-; (1,3,5-triazin-2-il)-;
 (1,2,4-triazin-5-il)-; (1,2,4-triazin-6-il)-; (1,2,4-
 triazin-3-il)-; (furazan-3-il)-; (2-quinolinil)-; (3-
 quinolinil)-; (4-quinolinil)-; (5-quinolinil)-; (6-
 quinolinil)-; (3-isoquinolinil)-; (4-isoquinolinil)-; (2-
 quinazolinil)-; (2-quinoxalinil)-; (5-quinoxalinil)-;
 (pirido[2,3-b]pirazin-7-il)-; (benzoxazol-5-il)-;

(benzotiazol-5-il)-; (benzo[b]tien-2-il)- e
 (benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-; indolinila e
 tetraidroquinolinila.

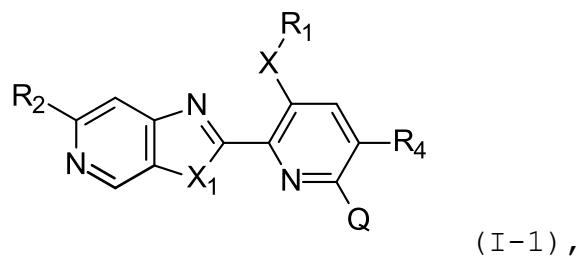
[0023] Em compostos preferenciais da fórmula I, Q é selecionado do grupo consistindo em J-0 a J-50:



em que cada grupo J-0 a J-50 está mono-, di- ou trissubstituído por Rx, em que cada Rx é independentemente selecionado do grupo consistindo

em hidrogênio, halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, alquilaC₁-C₄sulfanila, alquilaC₁-C₄sulfinila, alquilaC₁-C₄sulfonila, -C(O)alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄.

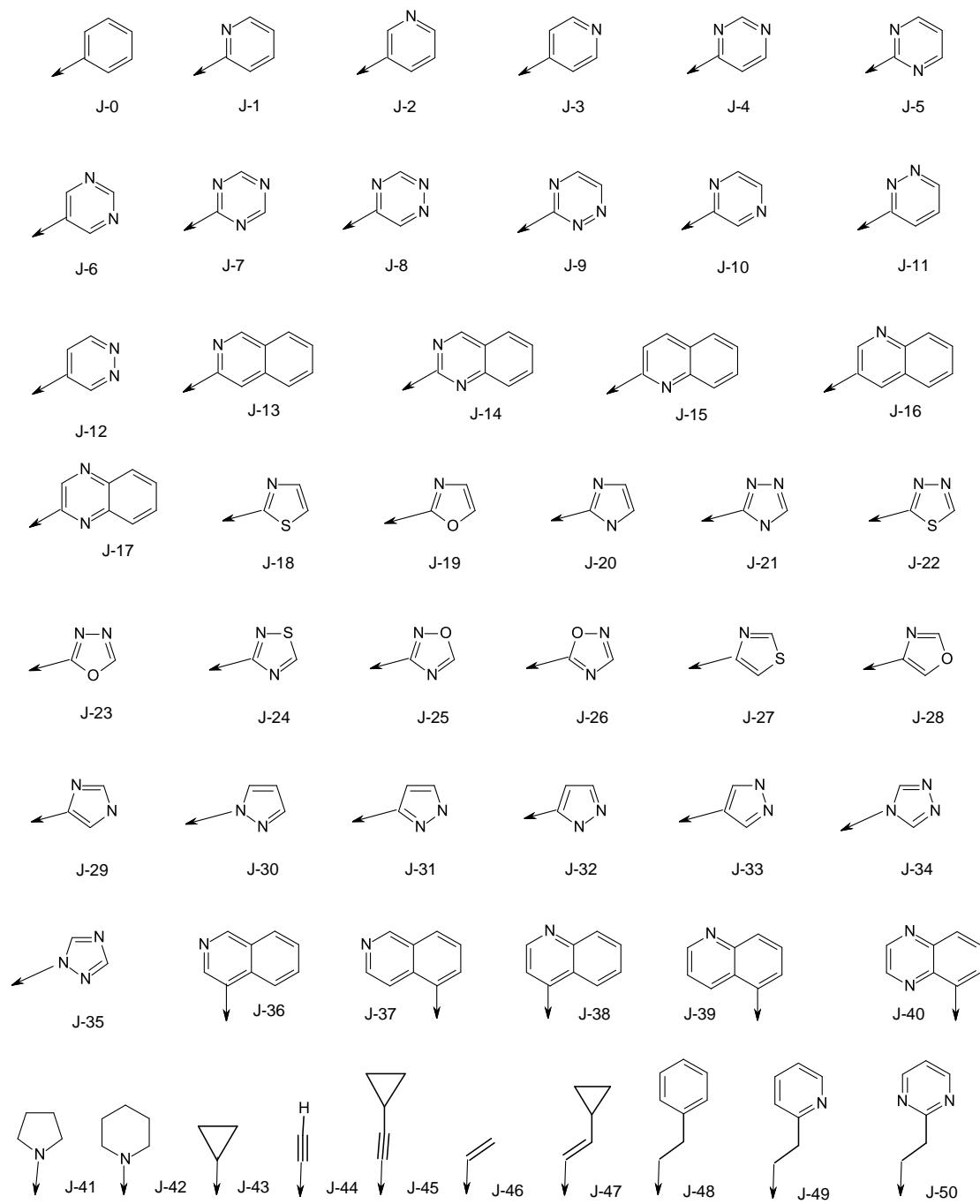
[0024] Um grupo preferido de compostos de fórmula I é representado pelos compostos de fórmula I-1



em que R₂, R₄, A, X e Q são como definidos sob a fórmula I acima; e em que R₁ é metila, etila, n-propila, i-propila ou ciclopropilmetila; R₄ é hidrogênio, halogênio ou haloalquilaC₁-C₃; X₁ é N-metila, oxigênio ou enxofre; e sais agroquimicamente aceitáveis, estereoisômeros, enantiômeros, tautômeros e N-óxidos dos compostos da fórmula I-1.

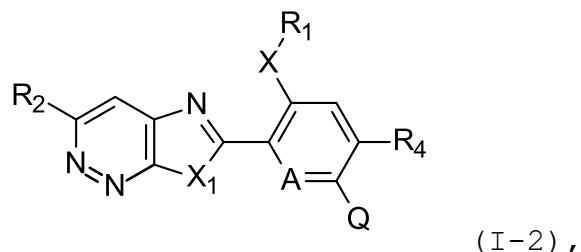
[0025] No referido grupo preferencial de compostos da fórmula I-1, R₂ é preferencialmente haloalquilaC₁-C₄, halogênio, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila ou haloalquilaC₁-C₄sulfonila; X é SO₂; R₁ é preferencialmente etila; X₁ é preferencialmente N-metila; e R₄ é preferencialmente hidrogênio ou haloalquilaC₁-C₂.

[0026] No referido grupo preferencial de compostos da fórmula I-1, Q é selecionado do grupo consistindo em J-0 a J-50 (onde a seta representa o ponto de anexação do heterociclo ao radical Q):



em que cada grupo J-0 a J-50 está mono-, di- ou trissubstituído por Rx, em que cada Rx é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, alquilaC₁-C₄sulfanila, alquilaC₁-C₄sulfinila, alquilaC₁-C₄sulfonila, -C(O)alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄.

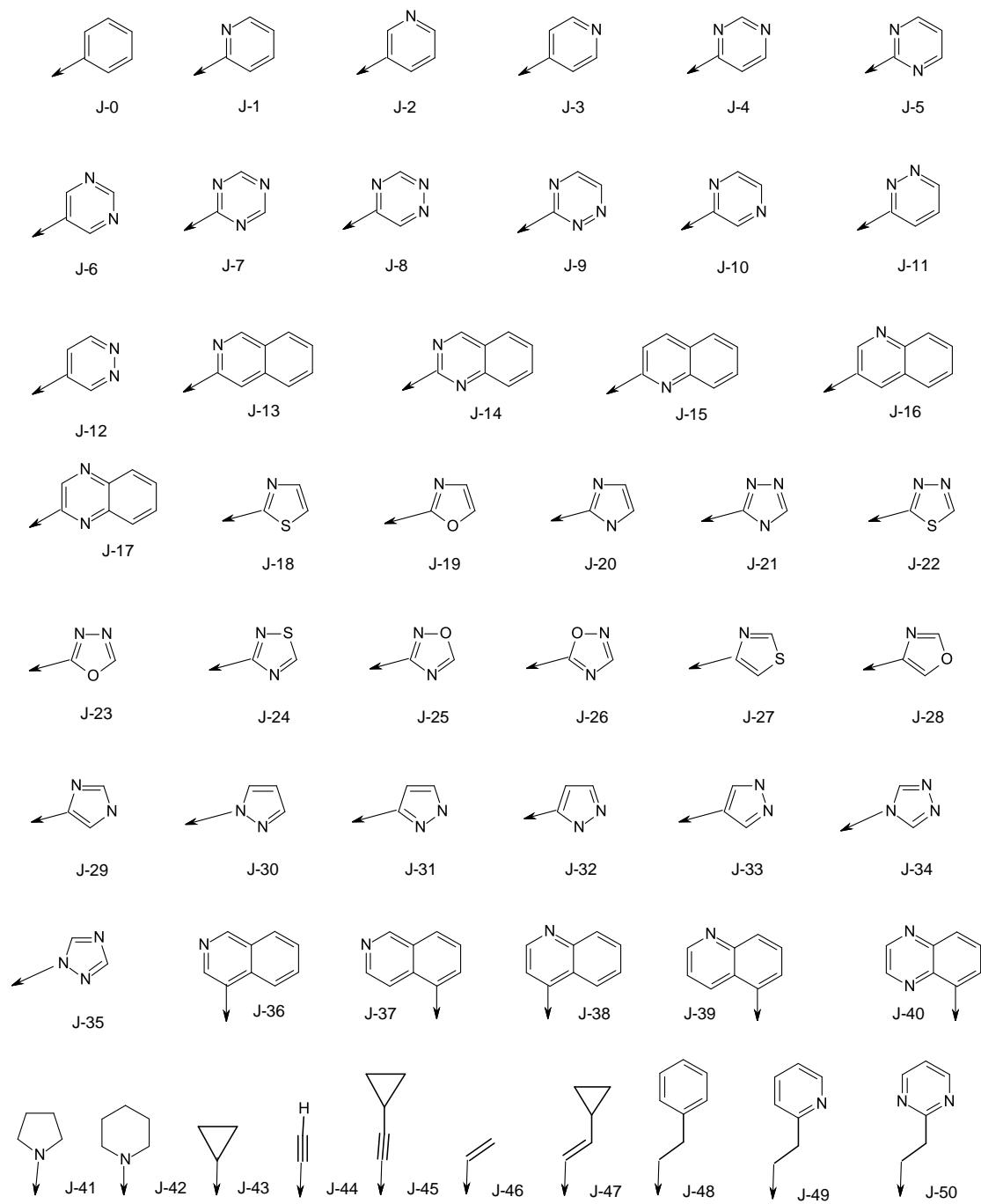
[0027] Compostos preferenciais adicionais da fórmula I são representados pelos compostos da fórmula I-2



em que R_2 , R_4 , A , X e Q são como definidos sob a fórmula I acima; e em que R_1 é metila, etila, *n*-propila, *i*-propila ou ciclopropilmetila; R_4 é hidrogênio, halogênio ou haloalquilaC₁-C₃; X_1 é N-metila, oxigênio ou enxofre; e sais agroquimicamente aceitáveis, estereoisômeros, enantiômeros, tautômeros e N-óxidos dos compostos da fórmula I-2.

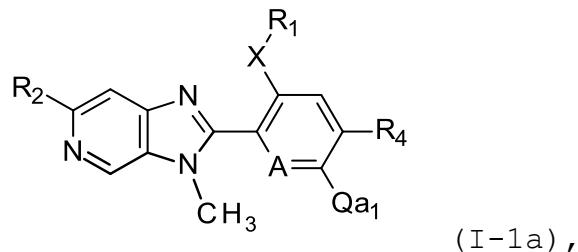
[0028] No referido grupo preferencial de compostos da fórmula I-2, R_2 é preferencialmente haloalquilaC₁-C₄, halogênio, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila ou haloalquilaC₁-C₄sulfonila; X é SO₂; R_1 é preferencialmente etila; X_1 é preferencialmente N-metila; e R_4 é preferencialmente hidrogênio ou haloalquilaC₁-C₂.

[0029] No referido grupo preferencial de compostos da fórmula I-2, Q é selecionado do grupo consistindo em J-0 a J-50 (onde a seta representa o ponto de anexação do heterociclo ao radical Q):



em que cada grupo J-0 a J-50 está mono-, di- ou trissubstituído por Rx, em que cada Rx é, independentemente uns dos outros, selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, alquilaC₁-C₄sulfanila, alquilaC₁-C₄sulfinila, alquilaC₁-C₄sulfonila, -C(O)alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄.

[0030] Em particular, compostos preferenciais da fórmula I-1 são aqueles da fórmula I-1a



em que

A é N ou CH;

X é S ou SO₂;

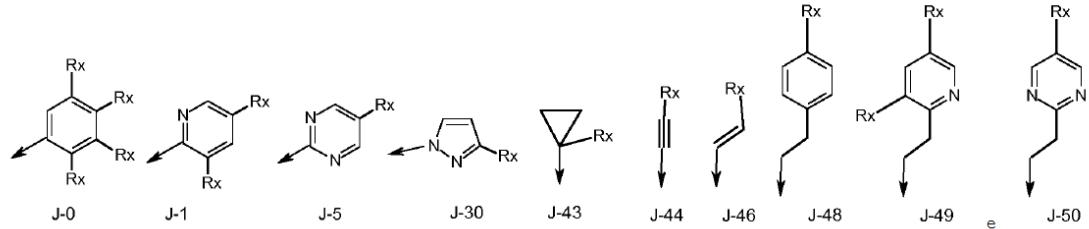
R₁ é alquilaC₁-C₄;

R₂ é haloalquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila,

haloalquilaC₁-C₄sulfinila ou haloalquilaC₁-C₄sulfonila;

R₄ é hidrogênio ou haloalquila C₁-C₂;

[0031] Qa₁ é selecionado do grupo consistindo nos substituintes

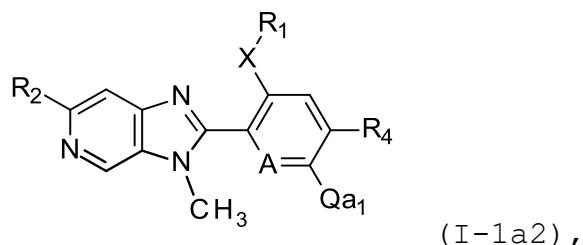


em que cada Rx é, independentemente uns dos outros, selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, alquilaC₁-C₄sulfanila, alquilaC₁-C₄sulfinila, alquilaC₁-C₄sulfonila, -C(O)alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄.

[0032] Compostos mais preferenciais da fórmula I-1a são aqueles nos quais cada Rx é, independentemente uns dos outros, selecionado de hidrogênio, halogênio, alquilaC₁-C₄ e

haloalquilaC₁-C₄.

[0033] Um grupo especialmente preferencial de compostos da fórmula I-1a é representado pelos compostos da fórmula I-1a2



em que

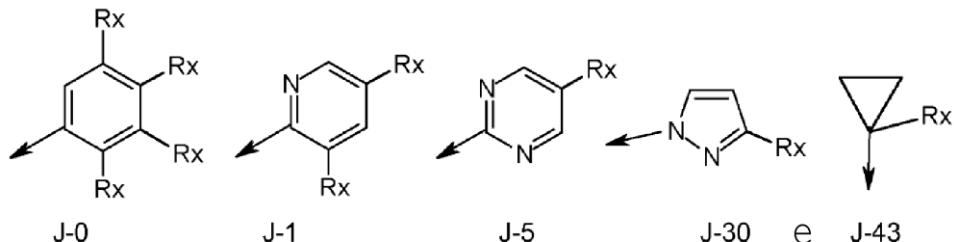
A é N ou CH;

R₂ é haloalquilaC₁-C₂, haloalquilaC₁-C₂sulfanila,

haloalquilaC₁-C₂sulfinila ou haloalquilaC₁-C₂sulfonila;

R₄ é hidrogênio ou haloalquila C₁-C₂;

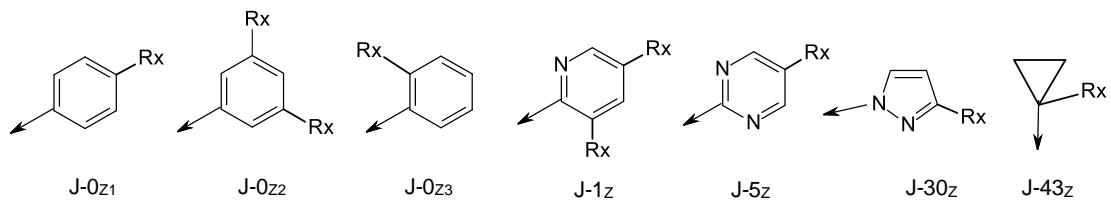
e Q_{a1} é selecionado do grupo consistindo nos substituintes



em que cada Rx, independentemente uns dos outros, é hidrogênio, halogênio, alquilaC₁-C₄ ou haloalquilaC₁-C₄.

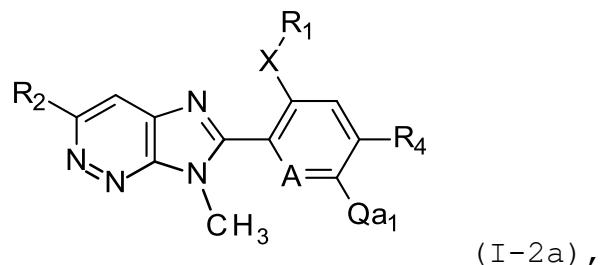
[0034] Nos referidos compostos preferenciais da fórmula I-1a2, Rx é, independentemente uns dos outros, preferencialmente halogênio, hidrogênio ou haloalquilaC₁-C₄h; R₁ é preferencialmente etila; e R₄ é preferencialmente hidrogênio.

[0035] Em particular, compostos preferenciais da fórmula I-1a2 são aqueles nos quais Q_{a1} é selecionado de J-0z1, J-0z2, J0z3, J-1z, J-5z, J-30z e J-43z;



em que cada Rx é, independentemente uns dos outros, hidrogênio, halogênio ou haloalquilaC₁-C₄.

[0036] Compostos mais altamente preferenciais da fórmula I-2 são aqueles da fórmula I-2a



em que

A é N ou CH;

X é S ou SO₂;

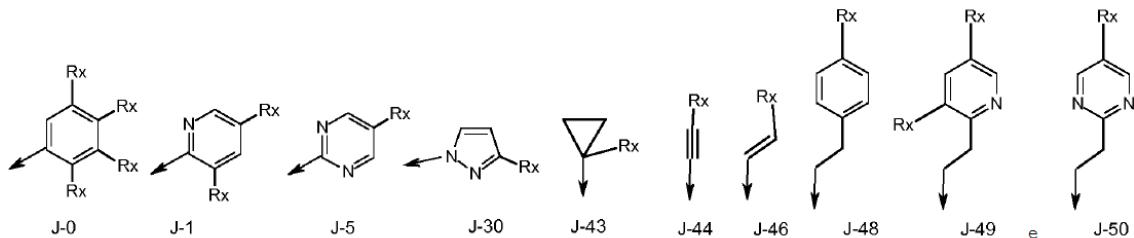
R₁ é alquilaC₁-C₄;

R₂ é haloalquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila,

haloalquilaC₁-C₄sulfinila ou haloalquilaC₁-C₄sulfonila;

R₄ é hidrogênio ou haloalquilaC₁-C₁-C₂;

Q_{a1} é preferencialmente selecionado do grupo consistindo nos substituintes

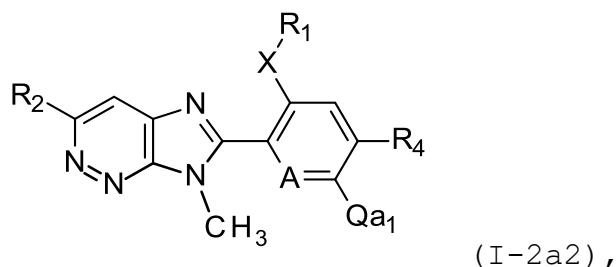


em que cada Rx é, independentemente uns dos outros, selecionado de hidrogênio, halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, alquilaC₁-C₄sulfanila, alquilaC₁-C₄sulfinila, alquilaC₁-C₄sulfonila, -C(O)alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-

C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄.

[0037] Compostos mais preferenciais da fórmula I-2a são aqueles nos quais cada Rx é, independentemente uns dos outros, selecionado de hidrogênio, halogênio, alquilaC₁-C₄, e haloalquilaC₁-C₄;

[0038] Um grupo especialmente preferencial de compostos da fórmula I-2a é representado pelos compostos da fórmula I-2a2



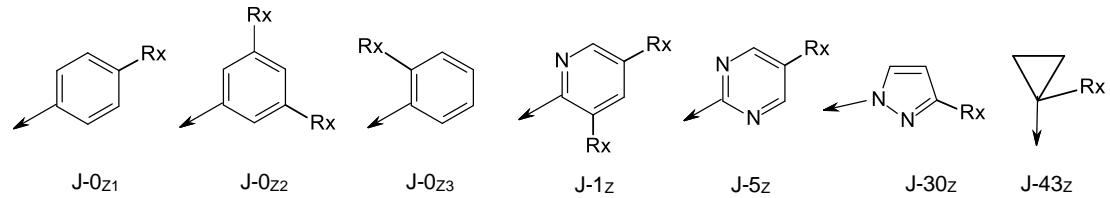
em que

A é N ou CH;

R₂ é haloalquilaC₁-C₂, haloalquilaC₁-C₂sulfanila, haloalquilaC₁-C₂sulfinila ou haloalquilaC₁-C₂sulfonila;

R₄ é hidrogênio ou haloalquila C₁-C₂;

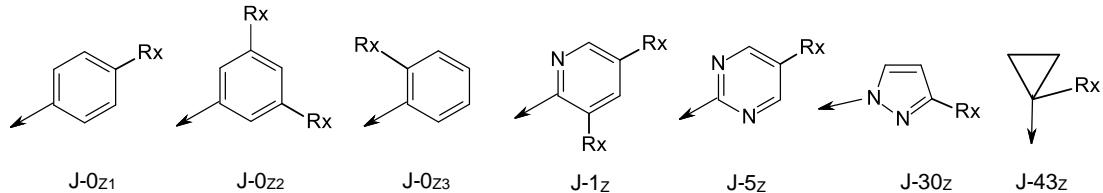
e Qa1 é selecionado do grupo dos substituintes;



em que cada Rx é, independentemente uns dos outros, hidrogênio, halogênio, alquilaC₁-C₄ ou haloalquilaC₁-C₄.

[0039] Nos referidos compostos preferenciais da fórmula I-2a2, cada Rx é, independentemente uns dos outros, preferencialmente halogênio, hidrogênio ou haloalquilaC₁-C₄; R₁ é preferencialmente etila; e R₄ é preferencialmente hidrogênio.

[0040] Compostos o mais altamente preferenciais da fórmula I-2a2 são aqueles nos quais Q_{a1} é selecionado de $J-0z_1$, $J-0z_2$, $J0z_3$, $J-1z$, $J-5z$, $J-30z$ e $J-43z$;

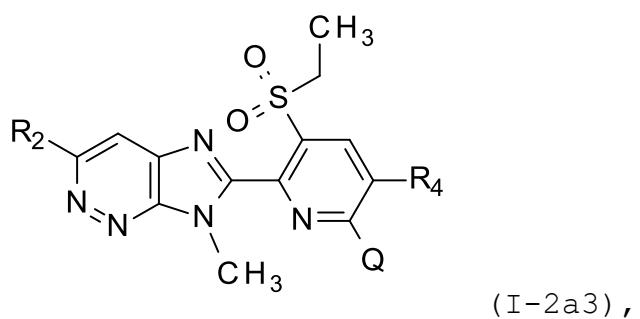


em que cada Rx é, independentemente uns dos outros, hidrogênio, halogênio ou haloalquilaC₁-C₄.

[0041] Em todas as modalidades preferenciais dos compostos da fórmula I mencionadas acima, os substituintes Q e Q_{a1} são preferencialmente selecionados de

- fenila, que pode estar substituída por halogênio ou haloalquilaC₁-C₄;
- pirazol, que pode estar substituído por haloalquilaC₁-C₄;
- ciclopropila, que pode estar substituída por ciano;
- triazol, que pode estar substituído por halogênio;
- alquinilaC₂-C₆, que pode estar substituída por fenila, em que a referida fenila pode estar substituída por halogênio;
- alquenilaC₂-C₆, que pode estar substituída por fenila, em que a referida fenila pode estar substituída por halogênio.

[0042] Uma modalidade preferencial particular dos compostos da fórmula I é representada pelos compostos da fórmula I-2a3



em que

R_2 é haloalquila C_1-C_4 ;

R_4 é hidrogênio ou uma C_1-C_4 alquila; e

Q é selecionado de

- a) fenila, que pode estar substituída por halogênio ou haloalquila C_1-C_4 ;
- b) pirazol, que pode estar substituído por haloalquila C_1-C_4 ;
- d) ciclopropila, que pode estar substituída por ciano;
- e) triazol, que pode estar substituído por halogênio;
- f) alquinila C_2-C_6 , que pode estar substituída por fenila, em que a referida fenila pode estar substituída por halogênio;
- e
- g) alquenila C_2-C_6 , que pode estar substituída por fenila, em que a referida fenila pode estar substituída por halogênio.

[0043] Em uma modalidade adicional desta invenção são preferenciais compostos da fórmula I, em que

R_1 é alquila C_1-C_4 ;

R_2 é alquila C_1-C_4 ou haloalquila C_1-C_4 sulfanila;

R_3 é hidrogênio;

R_4 é hidrogênio ou haloalquila C_1-C_4 ;

Q é fenila, que pode estar mono-, di- ou trissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio e haloalquila C_1-C_4 ; ou

Q é alquenila C_2-C_6 que pode estar monossubstituída por fenila, cuja própria fenila pode estar monossubstituída por haloalquila C_1-C_4 ; ou

Q é pirazolila que pode estar monossubstituída por haloalquila C_1-C_4 ou halogênio; ou

Q é pirimidinila ou cicloalquila C_3-C_6 , a referida cicloalquila pode estar substituída por ciano; ou

Q é triazolila que pode estar substituída por halogênio; ou Q é alquilaC₁-C₄ que pode estar substituída por ciano; ou Q é alquinilaC₂-C₆ que pode estar monossubstituída por fenila, cuja própria fenila pode estar mono- ou dissubstituída por halogênio;

X é S ou SO₂;

X₁ é N-alquilaC₁-C₄; em particular N-CH₃;

A é CH ou N; e

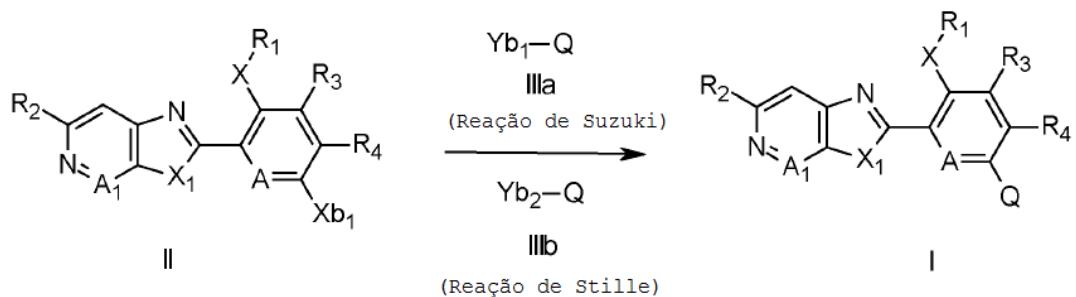
A₁ é CH ou N.

[0044] O processo de acordo com a invenção para preparação de compostos da fórmula I é levado a cabo em princípio por métodos conhecidos daqueles peritos na técnica, e como descrito em baixo:

[0045] Os compostos da fórmula I, em que , A₁, R₂, R₁, R₃, R₄, X, X₁ e Q são como definidos na fórmula I, podem preparados (como mostrado no esquema 1) por uma reação de Suzuki, que envolve, por exemplo, reação de compostos da fórmula II, em que X_{b1} é um grupo lábil, por exemplo, cloro, bromo ou iodo, ou um aril- ou alquilsulfonato tal como trifluorometanossulfonato com compostos da fórmula IIIa, em que Y_{b1} pode ser um grupo funcional derivado do boro, como por exemplo B(OH)₂ ou B(OR_{b1})₂ em que R_{b1} pode ser um grupo alquilaC₁-C₄ ou os dois grupos OR_{b1} podem formar em conjunto com o átomo de boro um anel com cinco membros, como por exemplo um éster borônico de pinacol. A reação pode ser catalisada por um catalisador à base de paládio, por exemplo tetrakis(trifenilfosfina)-paládio ou (1,1'bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaládio-diclorometano (complexo 1:1), na presença de uma base, tal como carbonato de sódio ou fluoreto de césio, em um solvente

ou uma mistura de solventes, como, por exemplo, uma mistura de 1,2-dimetoxietano e água, ou de dioxano e água, preferencialmente sob uma atmosfera inerte. A temperatura da reação pode variar preferencialmente entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição da mistura reacional. Tais reações de Suzuki são bem conhecidas dos peritos na técnica e foram revisadas, por exemplo, em *J.Orgmet. Chem.* 576, **1999**, 147-168.

Esquema 1:

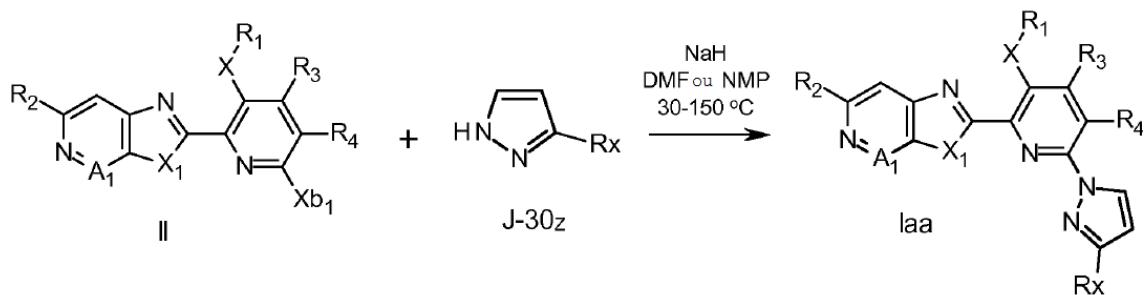


[0046] Alternativamente, os compostos da fórmula I podem ser preparados por uma reação de Stille de compostos da fórmula IIIb em que Yb_2 é um derivado de estanho de trialquila, preferencialmente estanho de tri-*n*-butila, com compostos da fórmula II. Tais reações de Stille são usualmente levadas a cabo na presença de um catalisador de paládio, por exemplo *tetraquis*(trifenilfosfina)paládio (0), ou *(1,1'bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaládio-diclorometano* (complexo 1:1), em um solvente inerte tal como DMF, acetonitrila, ou dioxano, opcionalmente na presença de um aditivo, tal como fluoreto de césio, ou cloreto de lítio, e opcionalmente na presença de um catalisador adicional, por exemplo iodeto de cobre (I). Tais acoplamentos de Stille são também bem conhecidos dos peritos na técnica, e foram descritos, por exemplo, em *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8601-8604, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5599-5602, e *Angew. Chem.*

Int. Ed., 2004, 43, 1132-1136.

[0047] Os compostos da fórmula I em que Q é um sistema heterocíclico transportando nitrogênio, e em que A, A₁, R₂, R₁, R₃, R₄, X, X₁, e Q são como definidos na fórmula I, podem ser preparados a partir de compostos da fórmula II, em que A, A₁, R₂, R₁, R₃, R₄, X, e X₁ são como definidos na fórmula I, e X_{b1} é um grupo lábil tal como cloro, bromo ou iodo, ou um aril- ou alquilsulfonato tal como trifluorometanossulfonato por reação do heterociclo Q (que contém uma funcionalidade de NH apropriada), na presença de uma base, por exemplo um hidreto de metais alcalinos tal como hidreto de sódio, ou um carbonato de metais alcalinos, por exemplo carbonato de césio ou potássio, opcionalmente na presença de um catalisador de cobre, por exemplo iodeto de cobre (I) em um solvente inerte tal como pirrolidona de N-metila ou DMF a temperaturas entre 30-150 °C. Esta reação é particularmente favorecida para compostos da fórmula I em que A é metano. Alternativamente, tais compostos podem ser preparados a partir de compostos da fórmula II por reação do heterociclo Q (que contém uma funcionalidade de NH apropriada), na presença de uma base, por exemplo um hidreto de metais alcalinos tal como hidreto de sódio, ou um carbonato de metais alcalinos, por exemplo carbonato de césio ou potássio, em um solvente apropriado tal como pirrolidona de N-metila ou DMF a temperaturas entre 30-150 °C. A reação é ilustrada para o heterociclo J-30_z no esquema 2, que dá compostos da fórmula Iaa, em que A, A₁, R₂, R₁, R₃, R₄, X e R_x são como previamente definidos.

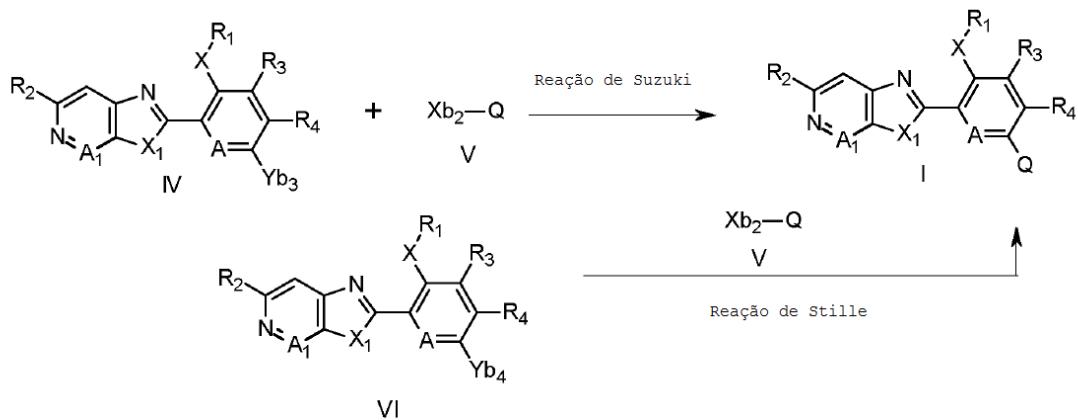
Esquema 2



[0048] Os compostos da fórmula I podem ser também preparados (como ilustrado no esquema 3) por uma reação de Suzuki como descrita acima, que envolve reação de compostos da fórmula IV com compostos da fórmula V, em que X_{b2} pode ser um halogênio, preferencialmente cloro, bromo ou iodo, ou um sulfonato, como por exemplo um trifluorometanossulfonato e Y_{b2} pode ser um grupo funcional derivado de boro, como por exemplo $B(OH)_2$ ou $B(OR_{b2})_2$ em que R_{b2} pode ser um grupo alquilaC₁-C₄ ou os dois grupos OR_{b2} podem formar em conjunto com o átomo de boro um anel com cinco membros, como por exemplo um éster borônico de pinacol. Na fórmula IV, A, A₁, X, X₁, R₁, R₂, R₃, e R₄, são como descritos na fórmula I.

[0049] A reação pode ser catalisada por um catalisador à base de paládio, por exemplo *tetraquis*(trifenilfosfina)-paládio, na presença de uma base, como carbonato de sódio, em um solvente ou uma mistura de solventes, como, por exemplo, uma mistura de 1,2-dimetoxietano e água, preferencialmente sob atmosfera inerte. A temperatura da reação pode variar preferencialmente a temperatura ambiente e o ponto de ebulição da mistura reacional.

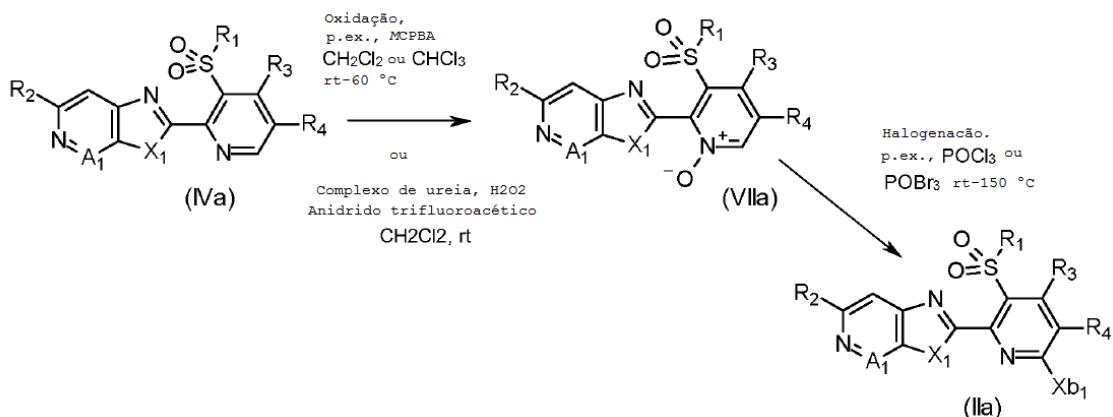
Esquema 3



[0050] Em um modo similar, os compostos da fórmula I podem ser preparados por um acoplamento de Stille (Esquema 3) de compostos da fórmula V com compostos da fórmula VI, em que A , A_1 , A_2 , X , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 , e R_4 , são como descritos acima, e Y_{b4} é um derivado de estanho de trialquila, preferencialmente estanho de tri-*n*-butila, sob condições descritas como no esquema 1.

[0051] Os compostos da fórmula IIa, em que A é nitrogênio e A_1 , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são como descritos na fórmula I, e $Xb1$ é cloro ou bromo, podem ser preparados de acordo com os métodos mostrados no esquema 4:

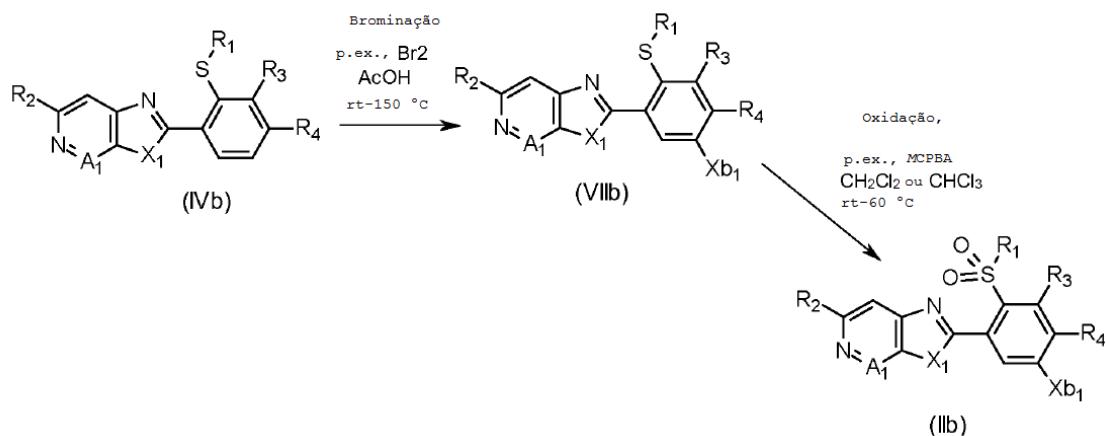
Esquema 4.



[0052] Assim, os compostos da fórmula IVa são oxidados por métodos conhecidos daqueles peritos na técnica e descritos em, por exemplo, em WO 2010/125985, para dar compostos da fórmula VIIa, em que A_1 , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são

como descritos na fórmula I e Xb1 é cloreto ou brometo. Os compostos da fórmula VIIa após tratamento com oxicloreto de fósforo ou oxicloreto de fósforo, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, e opcionalmente em um solvente, por exemplo diclorometano, DMF, ou dioxano (ver por exemplo *Syn. Comm.*, 31 (16), 2507-2511, 2001) Compostos da fórmula II em que A é CH, *i.e.*, compostos da fórmula IIb, podem ser preparados como mostrado no esquema 5:

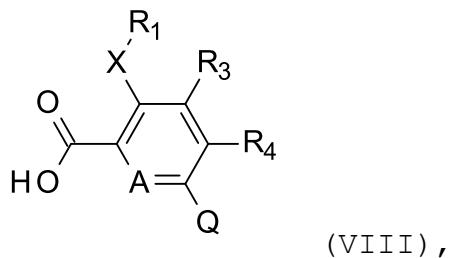
Esquema 5.



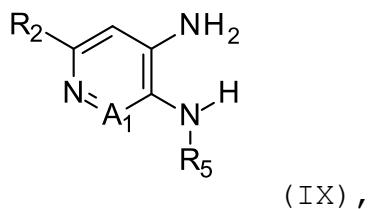
[0053] Assim, os compostos da fórmula IVb podem ser halogenados até compostos da fórmula VIIb, em que A₁, X₁, R₁, R₂, R₃ e R₄ são como descritos nas fórmulas I e Xb1 é cloreto ou brometo, por exemplo com bromo ou cloro em um solvente apropriado, por exemplo ácido acético glacial, a temperaturas entre 0 °C e 150 °C, opcionalmente em um reator de micro-ondas. Alternativamente, a reação pode ser levada a cabo na presença de um catalisador de ácido de Lewis, por exemplo, ferro, ou Tricloreto de alumínio (halogenação de Friedel-Craft). Reações similares foram descritas na literatura (ver por exemplo *Ger. Offen.*, 19840337, 2000, *Med. Chem. Lett.*, 3 (6), 450-453; 2012 e *Macromolecules*, 47 (14), 4607-4614; 2014). A oxidação de VIIb de acordo métodos

conhecidos daqueles peritos na técnica, e descritos por exemplo em WO 2010/125985, leva a compostos da fórmula IIb, em que A_1 , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são como descritos na fórmula I e $Xb1$ é cloreto ou brometo.

[0054] Os compostos da fórmula I podem ser também preparados por reação de um composto da fórmula VIII,

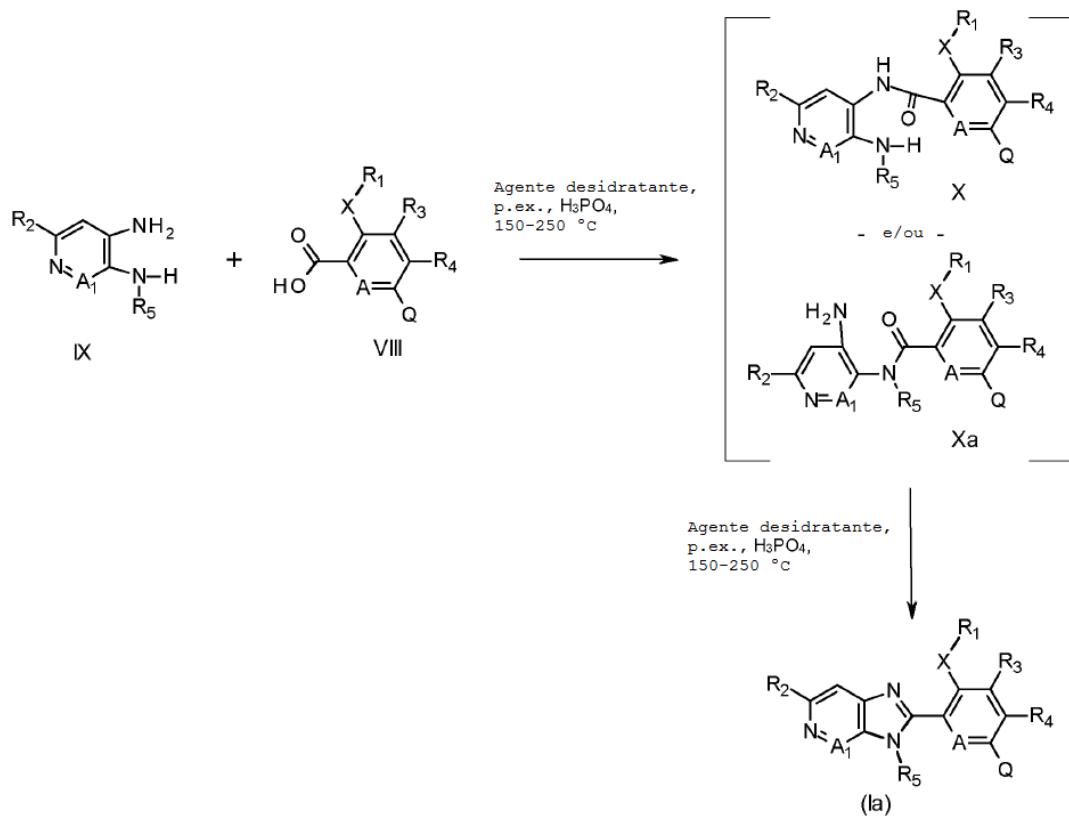


em que X , R_1 , R_3 , R_4 , Q e A são como definidos sob a fórmula I acima, com um composto da fórmula IX,



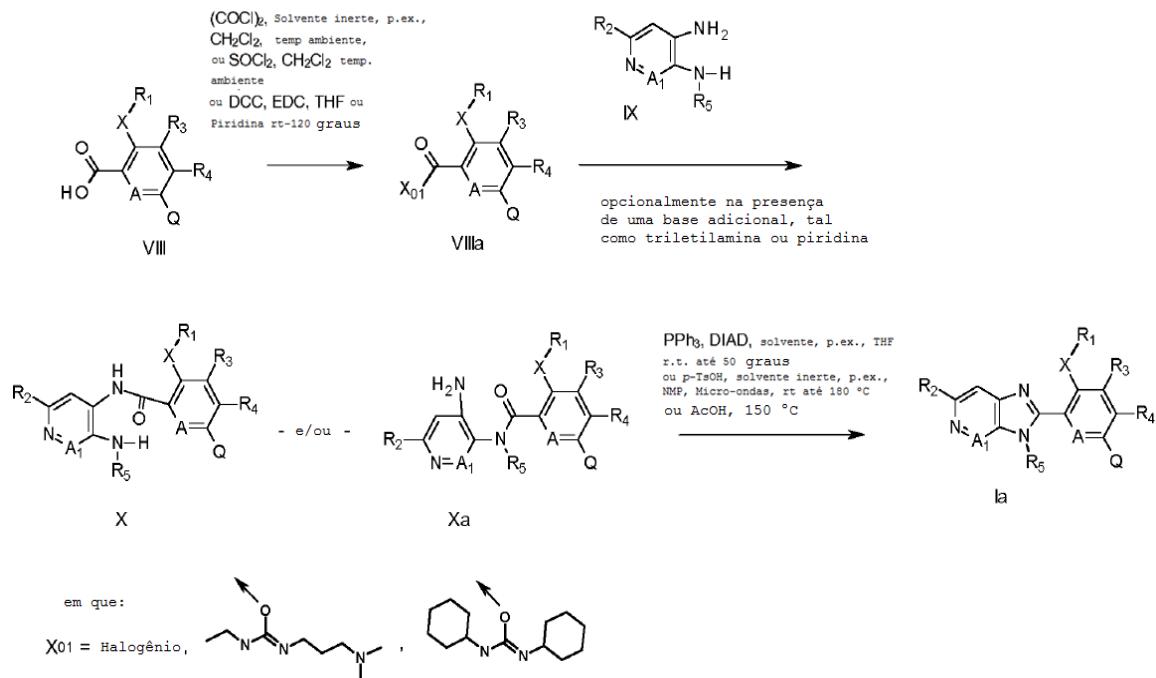
em que A_1 e R_2 são como descritos sob a fórmula I acima, e em que R_5 é hidrogênio ou como descrito sob a fórmula I acima, na presença de um agente desidratante, tal como por exemplo ácido polifosfórico a temperaturas entre 150 °C e 250 °C, para originar compostos da fórmula I, em que os substituintes são como descritos acima e sob a fórmula I. Tais processos são bem conhecidos e foram descritos por exemplo em WO 2008/128968, WO 2012/086848, WO 2013/018928, WO 2014/142292 e WO 2006/003440. O processo é resumido no esquema 6 para os compostos de fórmula Ia:

Esquema 6



[0055] Como pode ser visto no esquema 6, a formação de compostos da fórmula Ia ocorre através do intermediário de um composto da fórmula X (e/ou seu isômero de posição Xa). Os intermediários X ou o intermediário Xa podem se formar como uma entidade pura, ou os intermediários X e Xa podem surgir como uma mistura de produtos regioisoméricos de acilação. É em muitos casos vantajoso preparar assim compostos da fórmula (Ia) através de tais intermediários Xa/Xa, que podem ser isolados e opcionalmente purificados. Isto é ilustrado para os compostos de fórmula Ia no esquema 7:

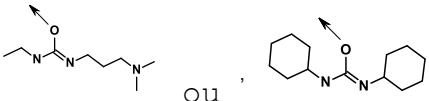
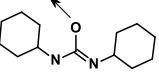
Esquema 7.



[0056] Os compostos da fórmula X e/ou Xa (ou uma sua mistura), ou um seu sal, em que Q é como definido acima, e em que X, R₁, R₂, R₃, R₄, A e A₁ são como descritos sob a fórmula I acima, e em que R₅ é hidrogênio ou como descrito sob a fórmula I acima, podem ser preparados por

- ativação de composto da fórmula VIII, em que Q é como definido acima, por métodos conhecidos daqueles peritos na técnica e descritos em, por exemplo, *Tetrahedron*, **2005**, 61 (46), 10827-10852, para formar uma espécie ativada VIIIa, em que Q é como definido acima e em que X₀₁ é halogênio, preferencialmente cloro. Por exemplo, os compostos VIIIa onde X₀₁ é halogênio, preferencialmente cloro, são formados por tratamento de VIII com, por exemplo, cloreto de oxalila (COCl)₂ ou cloreto de tionila SOCl₂ na presença de quantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida (DMF) em solventes inertes tais como cloreto de metileno ou tetraidrofurano a temperaturas entre 20 e 100 °C, preferencialmente 25 °C. Alternativamente, o tratamento de compostos da fórmula VIII com, por exemplo, 1-etyl-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodi-imida (EDC) ou carbodi-imida de diciclohexila (DCC) gerará uma espécie ativada VIIa, em que

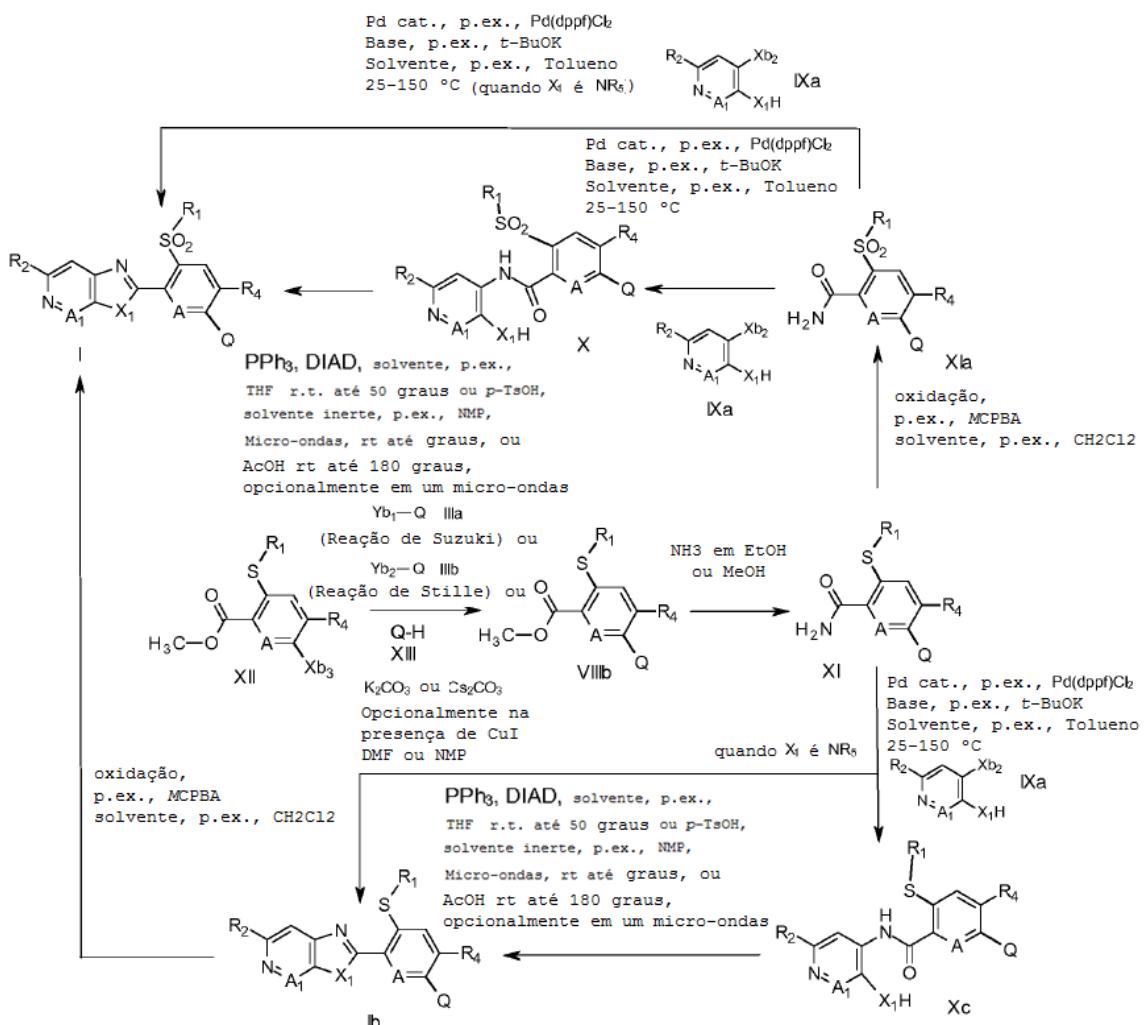
X₀₁ é  ou  respectivamente, em um solvente inerte, tal como piridina ou tetraidrofurano, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, a temperaturas entre 25-180 °C; seguido por

ii) tratamento da espécie ativada VIIa com um composto ad fórmula IX (ou um seu sal), em que A₁ e R₂ são como descritos sob a fórmula I acima, e R₅ é hidrogênio, alquilaC₁-C₄, alquenilaC₂-C₆, alquinilaC₂-C₆, alcóxiC₁-C₄-alquilaC₁-C₄ ou cicloalquilaC₃-C₆, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina ou piridina, em um solvente inerte tal como diclorometano, tetraidrofurano, dioxano ou tolueno, a temperaturas entre 0 e 80 °C, para formar os compostos da fórmula X e/ou Xa (ou uma sua mistura).

[0057] Os compostos da fórmula X e/ou Xa (ou uma sua mistura) podem ser adicionalmente convertidos em compostos da fórmula Ia, em que Q é como definido acima, e em que A, A₁, R₁, R₂, R₃ e R₄ são como descritos sob a fórmula I acima, e em que R₅ é hidrogênio ou como descrito sob a fórmula I acima, por desidratação, p.ex., por aquecimento dos compostos X e/ou Xa (ou uma sua mistura) na presença de um catalisador de ácido, tal como por exemplo ácido metanossulfônico, ou ácido *para*-toluenossulfônico (TsoH), em um solvente inerte tal como pirrolidina de N-metila a temperaturas entre 25-180 °C, preferencialmente 100-170 °C, opcionalmente sob condições de micro-ondas, ou por aquecimento em ácido acético a temperaturas entre 100-180

°C. Tais processos foram descritos previamente, por exemplo, em WO 2010/125985 e WO2015/000715. Os compostos da fórmula VIII são obtidos por hidrólise de compostos das fórmulas VIIId, VIIIC e VIIId (ver em baixo), usando condições conhecidas daqueles peritos na técnica. Uma síntese alternativa de compostos da fórmula I é ilustrada no esquema 8.

Esquema 8.

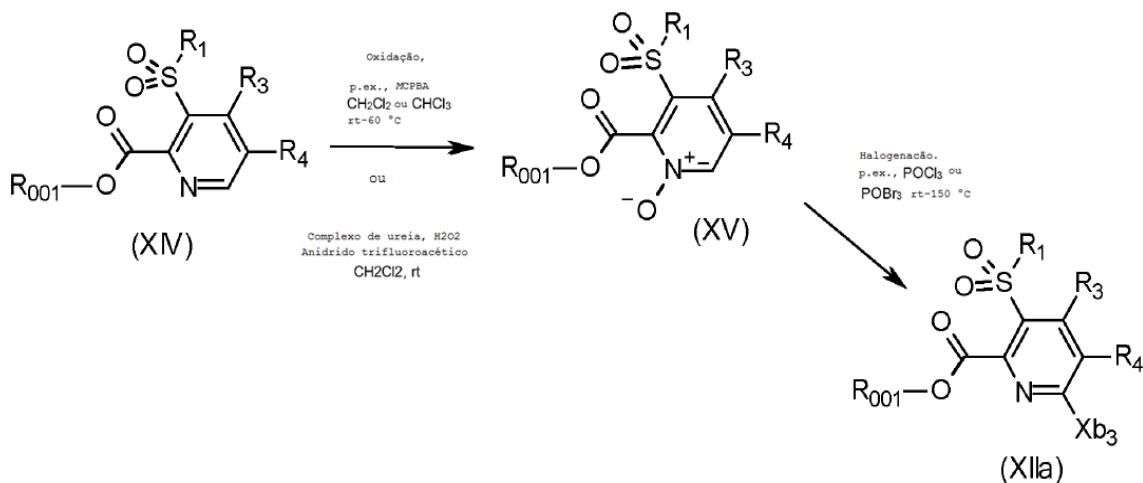


[0058] Como mostrado no esquema 8, os compostos da fórmula XII, em que R₁, R₄ são como descritos na fórmula I, e Xb3 é halogênio, podem ser reagidos com um composto de IIIa (reação de Suzuki) ou IIIb, como descrito previamente no Esquema I

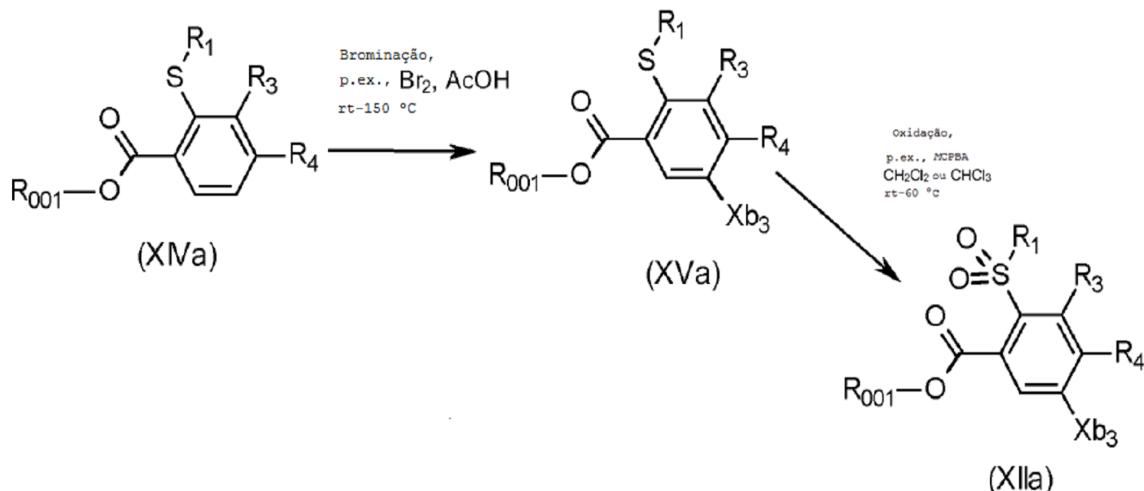
para dar compostos da fórmula VIIb. Alternativamente, os compostos da fórmula XII podem ser reagidos com compostos da fórmula XIII, em que Q é um heterociclo e o hidrogênio está anexado a um átomo de nitrogênio desse heterociclo, na presença de uma base, opcionalmente na presença de um catalisador de cobre. A química é similar àquela ilustrada no esquema 2. Os compostos da fórmula VIIb são depois tratados com amônia em um solvente adequado, por exemplo metanol ou etanol, para dar as amidas da fórmula XI, em que R₁, R₄ e Q são como descritos na fórmula I. A reação das amidas da fórmula XI com compostos da fórmula IXa, em que A₁, R₂ e X₁ são como descritos na fórmula I, leva a compostos da fórmula Xc. Uma tal reação de heteroarilação de nitrogênio de amida opera tipicamente sob condições de formação de ligação C-N catalisada por metais de transição (tais como por exemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)), usualmente compostas por um metal, tal como uma fonte de paládio (por exemplo precursores de paládio (0) como Pd₂(dibenzilidenoacetona)₃, ou precursores de paládio (II) como Pd(OAc)₂) e um ligando (por exemplo à base de fosfina ou à base de carbeno N-heterocíclico), uma base, tal como alcóxidos (por exemplo tert-butóxido de sódio ou potássio), carbonatos, fosfatos ou amidas de silila (por exemplo carbonato de potássio ou césio, fosfato de potássio, ou dissilazano de hexametila de lítio) ou hidróxidos (por exemplo hidróxido de sódio ou potássio), e solventes tais como tolueno, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano, formamida de N,N-dimetila, pirrolidina de N-metila e dimetilsulfóxido, bem como suas soluções aquosas. Estes

métodos são conhecidos daqueles peritos na técnica e descritos, por exemplo, em WO 2014/142292. Sob aquelas condições de reação de acoplamento cruzado de amida acima descritas, os compostos da fórmula Xc podem ser isolados, e convertidos em compostos da fórmula Ib como descrito acima no esquema 7 mas podem também espontaneamente fechar em anel até aos compostos da fórmula Ib, especialmente em casos onde X₁ é NR₅. A oxidação de compostos da fórmula Ib até compostos da fórmula I pode ser alcançada por métodos conhecidos daqueles peritos na técnica, por exemplo com ácido *meta*-cloroperbenzoico em um solvente inerte tal como clorofórmio ou cloreto de metileno. Alternativamente, a sequência de reações pode ser modificada tal que o composto da fórmula XI seja em primeiro lugar oxidada até um composto da fórmula XIa, e depois convertida em compostos da fórmula I usando as mesmas reações previamente descritas. Os compostos das fórmulas XIIa e XIIb podem ser obtidos pelas reações mostradas nos esquemas 9 e 10.

Esquema 9.



Esquema 10

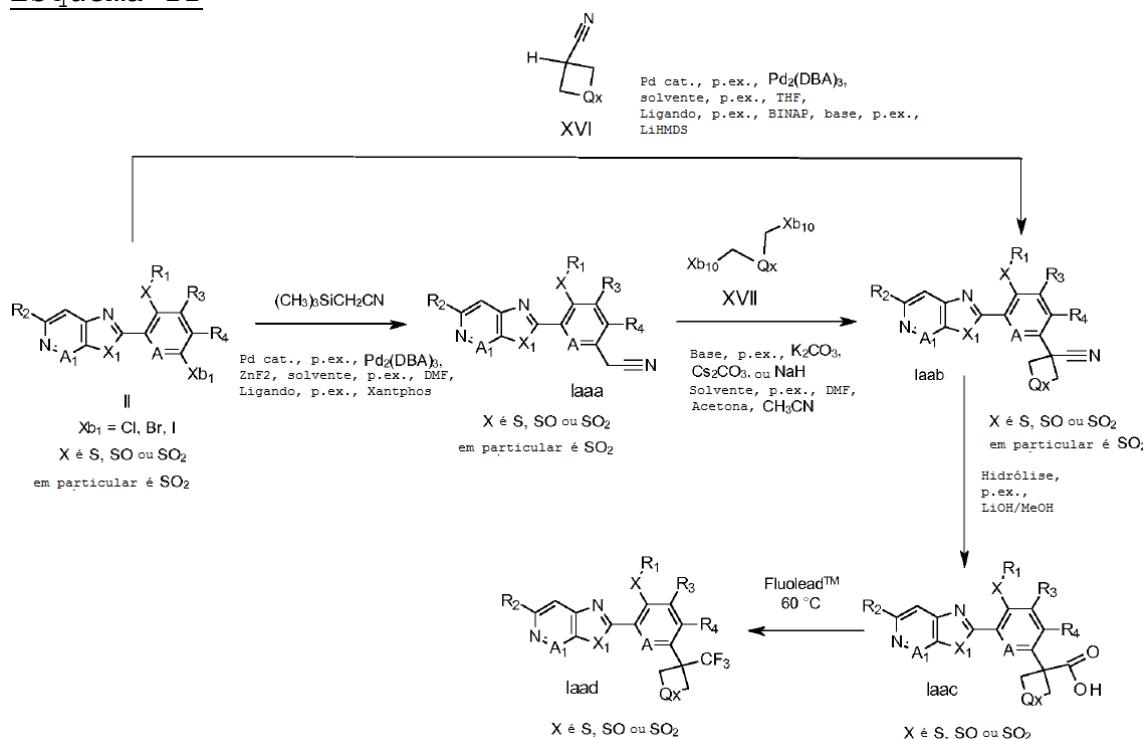


[0059] No esquema 9, os compostos da fórmula XIV, em que R_{001} é alquilaC₁-C₄, podem ser oxidados e os N-óxidos da fórmula XV convertidos em compostos da fórmula XII usando metodologia descrita no esquema 4. Similarmente, os compostos da fórmula XIVa, em que R_{001} é alquilaC₁-C₄, podem ser halogenados até compostos da fórmula XVa, e depois convertidos em compostos da fórmula XIIb usando a química descrita no esquema 5. Os compostos da fórmula IV são conhecidos na literatura, por exemplo em WO2015/000715. Os compostos das fórmulas XIV e XIVa foram descritos por exemplo em WO 2014132971, WO 2014123205, WO 2014119670, WO 2014119679, WO 2014119674, WO 2014119699, WO 2014119672, e WO 2014104407. Os compostos da fórmula Ixa são descritos na literatura (ver por exemplo WO 2014/142292) ou estão comercialmente disponíveis.

[0060] Os compostos da fórmula I em que Q é cicloalquilaC₃-C₆, ou cicloalquilaC₃-C₆ monosubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, haloalquilaC₁-C₄, e fenila, podem ser preparados por métodos descritos acima (em particular, os compostos da fórmula I em que Q é ciclopropila

podem ser preparados por uma reação de Suzuki envolvendo ácido ciclopropil-borônico de acordo com descrições feitas no esquema 1). Para o caso especial de compostos da fórmula I em que Q é cicloalquilaC₃-C₆ substituída por ciano (p.ex., compostos Iaaa) e haloalquilaC₁-C₄ (p.ex., compostos Iaab), os compostos podem ser preparados pelos métodos mostrados no esquema 11.

Esquema 11



[0061] Como mostrado no esquema 11, o tratamento de compostos da fórmula II, em que X é S, SO ou SO₂ (em particular SO₂), e em que A₁, A, X₁, R₁, R₂, R₃ e R₄ são como definidos acima, e na qual Xb₁ é um grupo lábil como, por exemplo, cloro, bromo ou iodo (preferencialmente bromo), ou um aril- ou alquilsulfonato tal como trifluorometanossulfonato, com trimetilsilil-acetonitrila (TMSCN), na presença de fluoreto de zinco (II) ZnF₂, e um catalisador de paládio (0) tal como aducto de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0)-clorofórmio

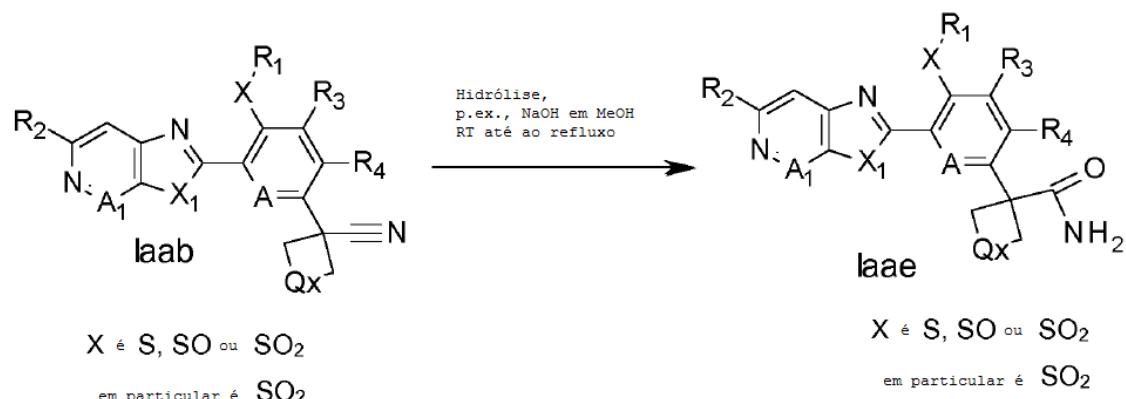
($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), com um ligando, por exemplo Xantphos, em um solvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida DMF a temperaturas entre 100-180 °C, opcionalmente sob aquecimento de micro-ondas, leva a compostos da fórmula Iaaa, em que X é S, SO ou SO_2 (em particular SO_2). Tal química foi descrita na literatura, p.ex., em *Org. Lett.* 16 (24), 6314-6317, 2014. Os compostos da fórmula Iaaa podem ser tratados com compostos da fórmula XVII, em que Q_x é uma ligação direta ou é $(\text{CH}_2)_n$ e n é 1, 2 ou 3, e na qual X_{b10} é um grupo lábil tal como um halogênio (preferencialmente cloro, bromo ou iodo), na presença de uma base tal como hidreto de sódio, carbonato de potássio K_2CO_3 , ou carbonato de césio Cs_2CO_3 , em um solvente inerte tal como N,N-dimetilformamida DMF, acetona, ou acetonitrila, a temperaturas entre 0-120 °C, para dar compostos da fórmula Iaab, em que X é S, SO ou SO_2 (em particular SO_2), e em que A_1 , A, X_1 , R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são como definidos acima e na qual Q_x é uma ligação direta ou é $(\text{CH}_2)_n$ e n é 1, 2 ou 3. Alternativamente, os compostos da fórmula Iaa podem ser preparados diretamente a partir de compostos da fórmula II por tratamento com compostos da fórmula XVI, em que Q_x é como descrito em XVII, na presença de um catalisador tal com $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, com um ligando, tal como BINAP, uma base forte tal como hexametildissilazano de lítio LiHMDS, em um solvente inerte tal como tetraidrofuranô THF, a temperaturas entre 30-80 °C. Tal química foi descrita em, por exemplo, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (45), 15824-15832, 2005.

[0062] Os compostos da fórmula Iaab podem ser adicionalmente utilizados para a preparação de compostos das fórmulas Iaac e Iaad (esquema 15). De fato, os compostos da fórmula Iaab, em que X é S, SO ou SO_2 , e em que A_1 , A, X_1 ,

R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são como definidos acima e na qual Qx é uma ligação direta ou é $(CH_2)_n$ e n é 1, 2 ou 3, podem ser hidrolisados, sob condições conhecidas de uma pessoa perita na técnica (condições básicas ou ácidas aquosas; por exemplo hidróxido de lítio ou sódio em um solvente alcoólico tal como metanol, a temperaturas entre 20 °C e condições de refluxo), até compostos da fórmula Iaac, em que X é S, SO ou SO_2 , e em que A_1 , A, X_1 , R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são como definidos acima e na qual Qx é uma ligação direta ou é $(CH_2)_n$ e n é 1, 2 ou 3. O tratamento de compostos da fórmula Iaac com reagentes tais como tetrafluoreto de enxofre SF_4 ou Fluolead (trifluoreto de fenilenxofre de 4-*tert*-butil-2,6-dimetila), opcionalmente na presença de fluoreto de hidrogênio HF, a temperaturas entre 20-100 °C, leva a compostos da fórmula Iaad, em que X é S, SO ou SO_2 , e em que A_1 , A, X_1 , R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são como definidos acima e na qual Qx é uma ligação direta ou é $(CH_2)_n$ e n é 1, 2 ou 3.

[0063] Os compostos da fórmula Iaab podem também ser utilizados para a preparação de compostos da fórmula Iaae (esquema 12).

Esquema 12



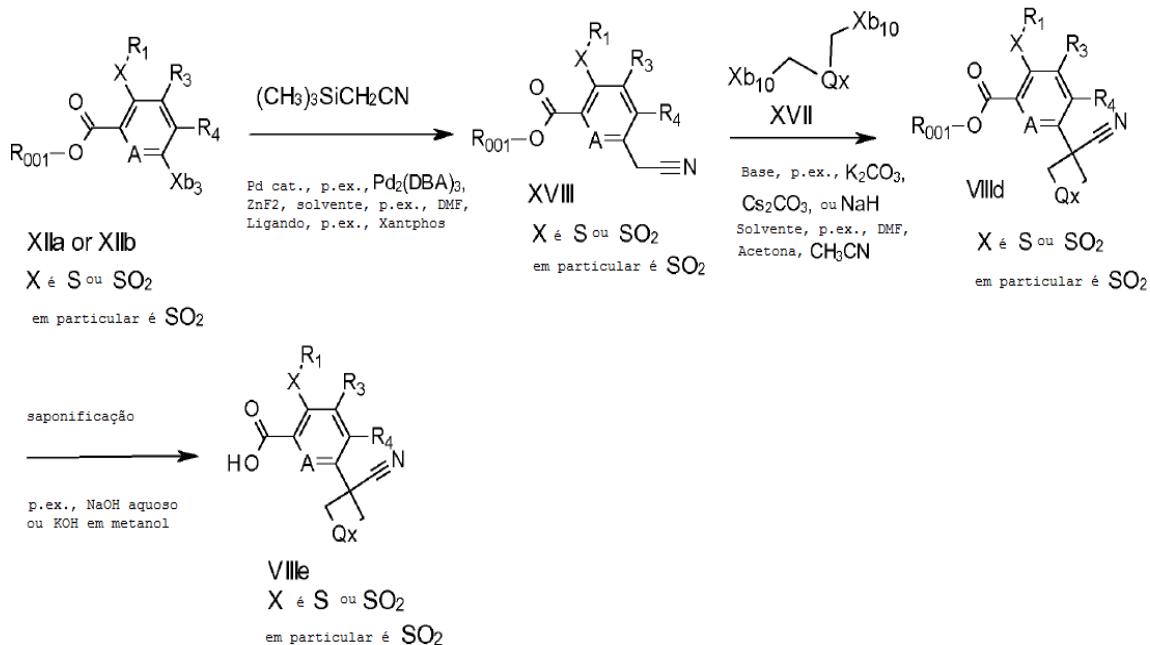
Como mostrado no esquema 12, os compostos da fórmula Iaab, em que X é S, SO ou SO_2 , e em que A_1 , A, X_1 , R_1 , R_2 , R_3 e R_4

são como definidos acima e na qual Qx é uma ligação direta ou é $(CH_2)_n$ e n é 1, 2 ou 3, podem ser hidrolisados, sob condições conhecidas de uma pessoa perita na técnica (condições básicas ou ácidas aquosas; por exemplo hidróxido de lítio ou sódio em um solvente alcoólico tal como metanol, a temperaturas entre 20 °C e condições de refluxo; ou ácido sulfúrico aquoso, opcionalmente na presença de um co-solvente, a temperaturas entre 20 °C e condições de refluxo), até compostos da fórmula Iaae, em que X é S, SO ou SO₂, e em que A₁, A, X₁, R₁, R₂, R₃ e R₄ são como definidos acima e na qual Qx é uma ligação direta ou é $(CH_2)_n$ e n é 1, 2 ou 3.

[0064] Alternativamente, os compostos da fórmula Iaab podem ser preparados como mostrado nos esquemas 13 e 14. Como mostrado no esquema 13, a química usada é idêntica àquela descrita no esquema 11, é somente que os substratos para as reações são diferentes. Assim, a reação dos compostos previamente descritos XIIa ou XIIb, em que X é S ou SO₂ (em particular SO₂), e em que A, R₁, R₃ e R₄ são como definidos acima, e na qual Xb₃ é um halogênio como, por exemplo, cloro, bromo ou iodo (preferencialmente cloro), ou um aril- ou alquilsulfonato tal como trifluorometanossulfonato, e na qual R₀₀₀₁ é alquilaC_{1-C4}, com trimetilsilil-acetonitrila TMSCN como descrito no esquema 11, leva a compostos da fórmula XVIII, em que X é S ou SO₂ (em particular SO₂), e em que A, R₁, R₃ e R₄ são como definidos acima, e na qual R₀₀₁ é alquilaC_{1-C4}. Estes são convertidos em compostos da fórmula VIIId, em que X é S ou SO₂ (em particular SO₂), e em que Qx, em que A, R₁, R₃ e R₄ são como definidos acima, e na qual R₀₀₁ é alquilaC_{1-C4}, por reação com compostos da fórmula XVII como

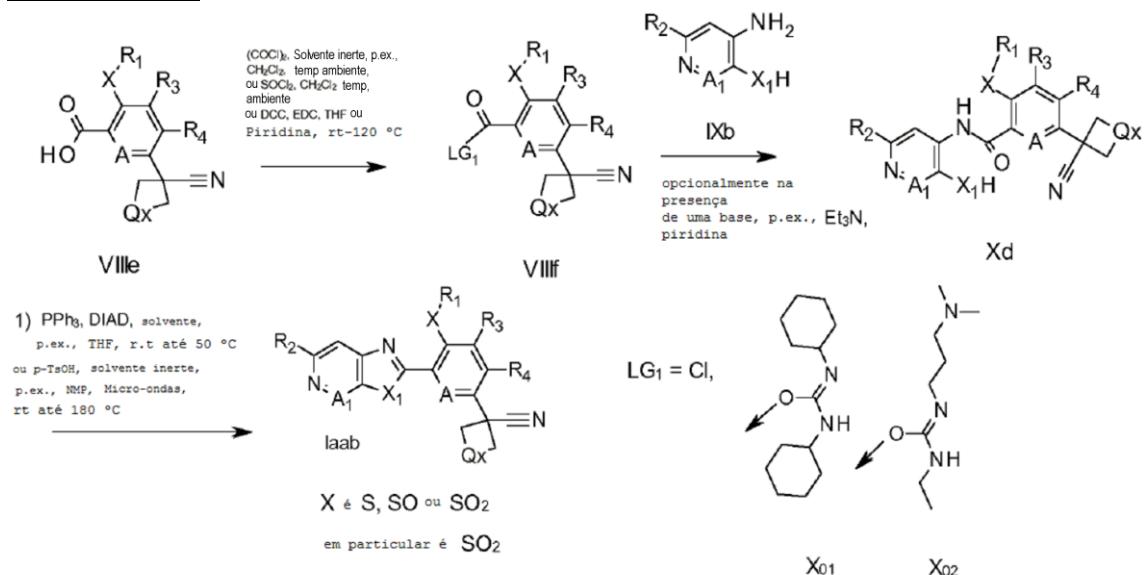
descrito no esquema 11. Os compostos da fórmula VIIId são prontamente hidrolisados por métodos conhecidos daqueles peritos na técnica para dar compostos da fórmula VIIIf, em que X é S ou SO₂ (em particular SO₂), e em que Qx, A, R₁, R₃ e R₄ são como definidos acima.

Esquema 13



[0065] A química mostrada no esquema 14 foi previamente descrita em detalhe (ver, por exemplo, esquema 7). Esta química envolve a formação de uma espécie ativada VIIIf, em que X é S, ou SO₂ (em particular SO₂), e em que Qx, A, R₁, R₃ e R₄ são como definidos acima, e na qual LG₁ é tipicamente cloro, seguida por acoplamento de amida com um composto da fórmula IXb, em que X₁, A₁ e R₂ são como previamente definidos, para dar compostos da fórmula Xd. Aqueles compostos da fórmula Xd podem por seu turno ser convertidos em compostos da fórmula Iaab por um passo de desidratação formal, previamente descrito no esquema 7. Todas as definições de substituintes no esquema 14 são como descritas previamente.

Esquema 14



[0066] Os reagentes podem ser reagidos na presença de uma base. Exemplos de bases adequadas são hidróxidos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, hidretos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, amidas de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, alcóxidos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, acetatos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, carbonatos de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, dialquilamidas de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos ou alquilsililamidas de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos, alquilaminas, alquilenodiaminas, cicloalquilaminas saturadas ou insaturadas livres ou N-alquiladas, heterociclos básicos, hidróxidos de amônio e aminas carbocíclicas. Exemplos que podem ser mencionados são o hidróxido de sódio, hidreto de sódio, amida de sódio, metóxido de sódio, acetato de sódio, carbonato de sódio, tert-butóxido de potássio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, hidreto de potássio, diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de potássio, hidreto de cálcio,

triethylamina, diisopropyletilamina, trietilenodiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benziltrimetilamônio e 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

[0067] Os reagentes podem ser reagidos uns com os outros na forma como estão, isto é, sem a adição de um solvente ou diluente. Na maioria dos casos, entretanto, é vantajoso adicionar um solvente ou diluente inerte ou uma mistura destes. Se a reação for realizada na presença de uma base, as bases que podem ser utilizadas em excesso, tais como triethylamina, piridina, N-metilmorfolina ou N,N-dietilanilina, podem também agir como solventes ou diluentes.

[0068] A reação é realizada vantajosamente em uma faixa de temperaturas de aproximadamente -80 °C até aproximadamente +140 °C, de preferência de aproximadamente -30 °C até aproximadamente +100 °C, e em muitos casos na faixa entre a temperatura ambiente e aproximadamente +80 °C.

[0069] Um composto da fórmula I pode ser convertido de um modo conhecido *per se* em outro composto da fórmula I por substituição de um ou mais substituintes do composto de partida da fórmula I no modo habitual, por outro(s) substituinte(s) de acordo com a invenção.

[0070] Dependendo da escolha das condições de reação e materiais de partida que são adequados em cada caso é possível, por exemplo, em um passo de reação substituir somente um substituinte por outro substituinte de acordo com a invenção, ou uma pluralidade de substituintes pode ser

substituída por outros substituintes de acordo com a invenção no mesmo passo de reação.

[0071] Os sais dos compostos da fórmula I podem ser preparados de um modo conhecido per se. Assim, por exemplo, sais de adição de ácido dos compostos da fórmula I são obtidos por tratamento com um ácido adequado ou um reagente de troca iônica adequado, e sais com bases são obtidos por tratamento com uma base adequada ou um reagente de troca iônica adequado.

[0072] Os sais dos compostos da fórmula I podem ser convertidos do modo habitual nos compostos I livres, sais de adição de ácido, por exemplo, por tratamento com um composto básico adequado ou com um reagente de troca iônica adequado, e os sais com bases, por exemplo, por tratamento com um ácido adequado ou com um reagente de troca iônica adequado.

[0073] Os sais dos compostos da fórmula I podem ser convertidos de um modo conhecido per se em outros sais dos compostos da fórmula I, sais de adição de ácido, por exemplo, em outros sais de adição de ácido, por exemplo, por tratamento de um sal de ácido inorgânico tal como cloridrato com um sal de metal apropriado tal como um sal de sódio, bário ou prata, de um ácido, por exemplo com acetato de prata, em um solvente adequado no qual um sal inorgânico que se forme, por exemplo cloreto de prata, seja insolúvel e assim precipite a partir da mistura reacional.

[0074] Dependendo do procedimento ou das condições de reação, os compostos da fórmula I, que têm propriedades de formação de sais, podem ser obtidos em forma livre ou na forma de sais.

[0075] Os compostos da fórmula I e, onde apropriado, os

seus tautômeros, em cada caso na forma livre ou na forma de sal, podem estar presentes na forma de um dos isômeros que são possíveis ou como uma mistura destes, por exemplo na forma de isômeros puros, tais como antípodas e/ou diastereoisômeros, ou como misturas de isômeros, tais como misturas de enantiômeros, por exemplo racematos, misturas de diastereoisômeros ou misturas de racematos, dependendo do número, configuração absoluta e relativa dos átomos de carbono assimétricos que ocorrem na molécula e/ou dependendo da configuração das ligações duplas não aromáticas que ocorrem na molécula; a invenção se relaciona com os isômeros puros e também com todas as misturas de isômeros que são possíveis e é para ser entendida em cada caso em este sentido anteriormente ou doravante, mesmo quando os detalhes estereoquímicos não são mencionados especificamente em cada caso.

[0076] As misturas de diastereoisômeros ou misturas de racematos dos compostos da fórmula I, na forma livre ou na forma de sal, que podem ser obtidas dependendo dos materiais de partida e dos procedimentos que foram escolhidos, podem ser separadas de um modo conhecido nos diastereoisômeros puros ou racematos com base nas diferenças físicoquímicas dos componentes, por exemplo, por cristalização fracionada, destilação e/ou cromatografia.

[0077] As misturas de enantiômeros, tais como racematos, que podem ser obtidas em um modo similar podem ser resolvidas nos antípodas óticos por métodos conhecidos, por exemplo por recristalização de um solvente oticamente ativo, por cromatografia em adsorventes quirais, por exemplo por cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC) em

celulose de acetila, com o auxílio de microrganismos adequados, por clivagem com enzimas imobilizadas específicas, através da formação de compostos de inclusão, por exemplo usando éteres coroa quirais, onde somente um enantiômero é complexado, ou por conversão em sais diastereoisoméricos, por exemplo por reação de um racemato do produto final básico com um ácido oticamente ativo, tal como um ácido carboxílico, por exemplo ácido canfórico, tartárico ou málico, ou ácido sulfônico, por exemplo ácido canforsulfônico, e separação da mistura de diastereoisômeros que pode ser obtida neste modo, por exemplo por cristalização fracionada com base nas suas diferentes solubilidades, para dar os diastereoisômeros, a partir dos quais o enantiômero desejado pode ser liberado pela ação de agentes adequados, por exemplo agentes básicos.

[0078] Diastereoisômeros ou enantiômeros puros podem ser obtidos de acordo com a invenção não apenas por separação de misturas de isômeros apropriadas, mas também por métodos geralmente conhecidos de síntese diastereoseletiva ou enantioseletiva, por exemplo, ao realizar o processo de acordo com a invenção com materiais de partida apresentando estereoquímica apropriada.

[0079] Os N-óxidos podem ser preparados por reação de um composto da fórmula I com um agente oxidante adequado, por exemplo o aducto de H_2O_2 /ureia na presença de um anidrido ácido, p.ex. anidrido trifluoracético. Tais oxidações são conhecidas da literatura, por exemplo, de J. Med. Chem., 32 (12), 2561-73, 1989 ou WO 00/15615.

[0080] É vantajoso, em cada caso, isolar ou sintetizar o isômero, por exemplo enantiômero ou diastereoisômero,

biologicamente mais eficaz, ou a mistura de isômeros, por exemplo mistura de enantiômeros ou mistura de diastereômeros, biologicamente mais eficaz se os componentes individuais tiverem atividade biológica diferente.

[0081] Os compostos da fórmula I e, quando apropriado, os seus tautômeros, em cada caso na forma livre ou na forma de sal, podem, se apropriado, ser também obtidos na forma de hidratos e/ou incluir outros solventes, por exemplo aqueles que podem ter sido usados para a cristalização de compostos que estão presentes na forma sólida.

[0082] Os compostos de acordo com as seguintes Tabelas 1 a 6 em baixo podem ser preparados de acordo com os métodos descritos acima. A intenção é que os exemplos que seguem ilustrem a invenção e mostrem os compostos preferidos da fórmula I.

Tabela X: Esta tabela divulga as 33 designações de substituintes X.001 a X.033 para as fórmulas (Iaa), (Iab), (Iac), (Iad), (Iae) e (Iaf) que são divulgadas após a Tabela X.

Comp. No	Q	Comp. No	Q	Comp. No	Q
X.001		X-012		X-023	
X.002		X-013		X-024	
X.003		X.014		X-025	

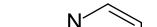
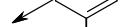
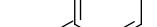
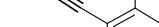
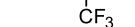
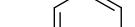
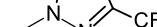
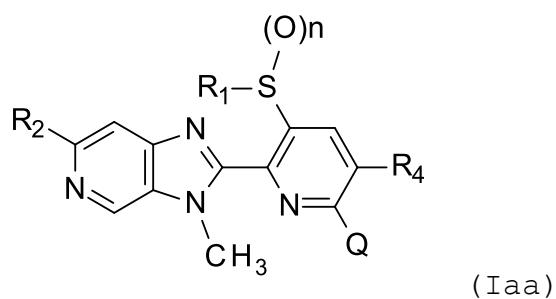
X.004		X.015		X-026	
X.005		X.016		X-027	
X.006		X.017		X-028	
X.007		X.018		X-029	
X.008		X-019		X-030	
X.009		X-020		X-031	
X.010		X-021		X-032	
X.011		X-022		X-033	

Tabela 1:

[0083] Esta tabela divulga os 33 compostos 1.001 a 1.033 da fórmula (Iaa):



em que n é 0, e R_2 é CF_3 , R_1 é etila, R_4 é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X. Por

exemplo, o composto 1.004 tem a seguinte estrutura:

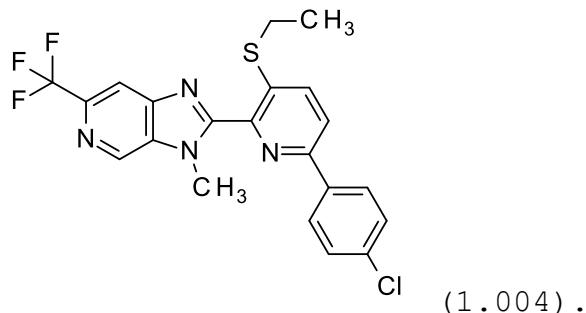


Tabela 2:

[0084] Esta tabela divulga os 33 compostos 2.001 a 2.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 3:

[0085] Esta tabela divulga os 33 compostos 3.001 a 3.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 4:

[0086] Esta tabela divulga os 33 compostos 4.001 a 4.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 5:

[0087] Esta tabela divulga os 33 compostos 5.001 a 5.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 6:

[0088] Esta tabela divulga os 33 compostos 6.001 a 6.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033

na tabela X.

Tabela 7:

[0089] Esta tabela divulga os 33 compostos 7.001 a 7.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é OCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 8:

[0090] Esta tabela divulga os 33 compostos 8.001 a 8.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é OCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 9:

[0091] Esta tabela divulga os 33 compostos 9.001 a 9.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 10:

[0092] Esta tabela divulga os 33 compostos 10.001 a 10.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 11:

[0093] Esta tabela divulga os 33 compostos 11.001 a 11.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é SOCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 12:

[0094] Esta tabela divulga os 33 compostos 12.001 a 12.003 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é SOCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na

tabela X.

Tabela 13:

[0095] Esta tabela divulga os 33 compostos 13.001 a 13.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é SO₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 14:

[0096] Esta tabela divulga os 33 compostos 14.001 a 14.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é SO₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 15:

[0097] Esta tabela divulga os 33 compostos 15.001 a 15.027 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é Br, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 16:

[0098] Esta tabela divulga os 33 compostos 16.001 a 16.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é Br, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 17:

[0099] Esta tabela divulga os 33 compostos 17.001 a 17.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é CF₂CH₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 18:

[0100] Esta tabela divulga os 33 compostos 18.001 a 18.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é CF₂CH₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na

tabela X.

Tabela 19:

[0101] Esta tabela divulga os 33 compostos 19.001 a 19.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é OCF₂CHFCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 20:

[0102] Esta tabela divulga os 33 compostos 20.001 a 20.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é OCH₂CHFCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 21:

[0103] Esta tabela divulga os 33 compostos 21.001 a 21.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é OCH₂CHF₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 22:

[0104] Esta tabela divulga os 33 compostos 22.001 a 22.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é OCH₂CHF₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 23:

[0105] Esta tabela divulga os 33 compostos 23.001 a 23.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é C(CF₃)₂OCH₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 24:

[0106] Esta tabela divulga os 33 compostos 24.001 a 24.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é C(CF₃)₂OCH₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033

na tabela X.

Tabela 25:

[0107] Esta tabela divulga os 33 compostos 25.001 a 25.033 da fórmula (Iaa):

em que n é 0, e R_2 é CF_3 , R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 26:

[0108] Esta tabela divulga os 33 compostos 26.001 a 26.024 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R_2 é CF_3 , R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 27:

[0109] Esta tabela divulga os 33 compostos 27.001 a 27.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R_2 é CF_2CF_3 , R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 28:

[0110] Esta tabela divulga os 28 compostos 28.001 a 28.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R_2 é CF_2CF_3 , R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 29:

[0111] Esta tabela divulga os 27 compostos 29.001 a 29.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R_2 é $CF(CF_3)_2$, R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 30:

[0112] Esta tabela divulga os 33 compostos 30.001 a 30.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R_2 é $CF(CF_3)_2$, R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 31:

[0113] Esta tabela divulga os 33 compostos 31.001 a 31.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é OCF₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 32:

[0114] Esta tabela divulga os 33 compostos 32.001 a 32.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é OCF₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 33:

[0115] Esta tabela divulga os 33 compostos 33.001 a 33.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 34:

[0116] Esta tabela divulga os 33 compostos 34.001 a 34.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 35:

[0117] Esta tabela divulga os 33 compostos 35.001 a 35.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é SOCF₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 36:

[0118] Esta tabela divulga os 33 compostos 36.001 a 36.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é SOCF₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 37:

[0119] Esta tabela divulga os 33 compostos 37.001 a 37.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é SO₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 38:

[0120] Esta tabela divulga os 33 compostos 38.001 a 38.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é SO₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 39:

[0121] Esta tabela divulga os 33 compostos 39.001 a 39.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é Br, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 40:

[0122] Esta tabela divulga os 33 compostos 40.001 a 40.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é Br, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 41:

[0123] Esta tabela divulga os 33 compostos 41.001 a 41.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é CF₂CH₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 42:

[0124] Esta tabela divulga os 33 compostos 42.001 a 42.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é CF₂CH₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 43:

[0125] Esta tabela divulga os 33 compostos 43.001 a 43.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R₂ é OCF₂CHFCF₃, R₁ é etila, R₄ é CF₃ e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 44:

[0126] Esta tabela divulga os 33 compostos 44.001 a 44.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R₂ é OCF₂CHFCF₃, R₁ é etila,

R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 45:

[0127] Esta tabela divulga os 33 compostos 45.001 a 45.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R_2 é OCF_2CHFCF_3 , R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 46:

[0128] Esta tabela divulga os 33 compostos 46.001 a 46.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R_2 é OCF_2CHFCF_3 , R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 47:

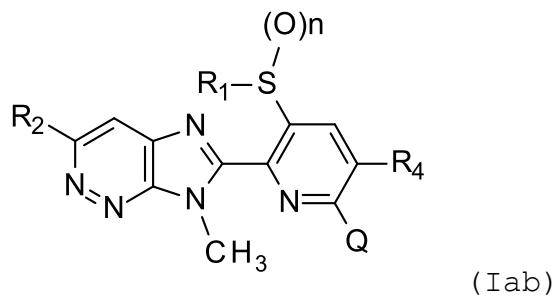
[0129] Esta tabela divulga os 33 compostos 47.001 a 47.033 da fórmula (Iaa) em que n é 0, e R_2 é $C(CF_3)_2OCH_3$, R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 48:

[0130] Esta tabela divulga os 33 compostos 48.001 a 48.033 da fórmula (Iaa) em que n é 2, e R_2 é $C(CF_3)_2OCH_3$, R_1 é etila, R_4 é CF_3 e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 49:

[0131] Esta tabela divulga os 33 compostos 49.001 a 49.033 da fórmula (Iab):



em que n é 0, e R_2 é CF_3 , R_1 é etila, R_4 é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X. Por exemplo, o composto 49.017 tem a seguinte estrutura:

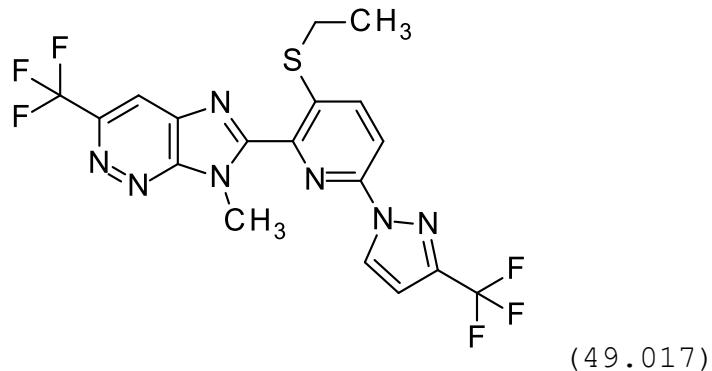


Tabela 50:

[0132] Esta tabela divulga os 33 compostos 50.001 a 50.024 da fórmula (Iab) em que n é 2, e R_2 é CF_3 , R_1 é etila, R_4 é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 51:

[0133] Esta tabela divulga os 33 compostos 51.001 a 51.033 da fórmula (Iab) em que n é 0, e R_2 é CF_2CF_3 , R_1 é etila, R_4 é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 52:

[0134] Esta tabela divulga os 33 compostos 52.001 a 52.033 da fórmula (Iab) em que n é 2, e R_2 é CF_2CF_3 , R_1 é etila, R_4 é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 53:

[0135] Esta tabela divulga os 33 compostos 53.001 a 53.033 da fórmula (Iab) em que n é 0, e R_2 é $CF(CF_3)_2$, R_1 é etila, R_4 é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 54:

[0136] Esta tabela divulga os 33 compostos 53.001 a 53.033 da fórmula (Iab) em que n é 2, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 55:

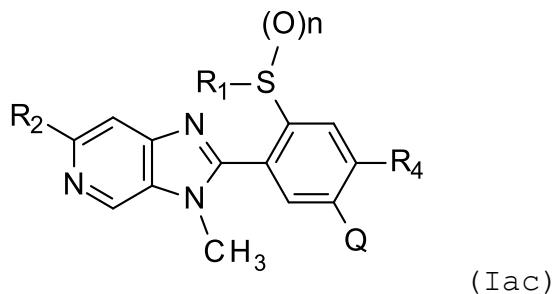
[0137] Esta tabela divulga os 33 compostos 55.001 a 55.033 da fórmula (Iab) em que n é 0, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 56:

[0138] Esta tabela divulga os 33 compostos 56.001 a 56.033 da fórmula (Iab) em que n é 2, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 57:

[0139] Esta tabela divulga os 33 compostos 57.001 a 57.033 da fórmula (Iac):



em que n é 0, e R₂ é CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X. Por exemplo, o composto 57.021 tem a seguinte estrutura:

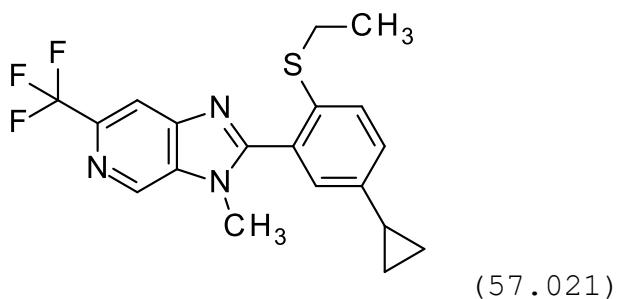


Tabela 58:

[0140] Esta tabela divulga os 33 compostos 58.001 a 58.024 da fórmula (Iac) em que n é 2, e R₂ é CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 59:

[0141] Esta tabela divulga os 33 compostos 59.001 a 59.033 da fórmula (Iac) em que n é 0, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 60:

[0142] Esta tabela divulga os 33 compostos 60.001 a 60.033 da fórmula (Iac) em que n é 2, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 61:

[0143] Esta tabela divulga os 33 compostos 61.001 a 61.033 da fórmula (Iac) em que n é 0, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 62:

[0144] Esta tabela divulga os 33 compostos 62.001 a 62.033 da fórmula (Iac) em que n é 2, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 63:

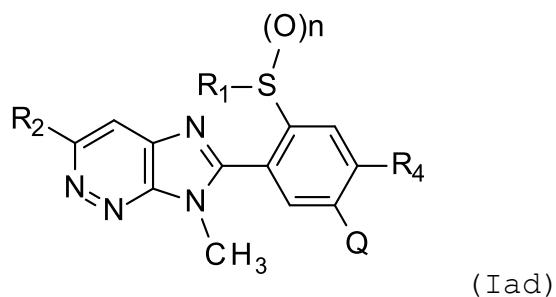
[0145] Esta tabela divulga os 33 compostos 63.001 a 63.033 da fórmula (Iac) em que n é 0, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 64:

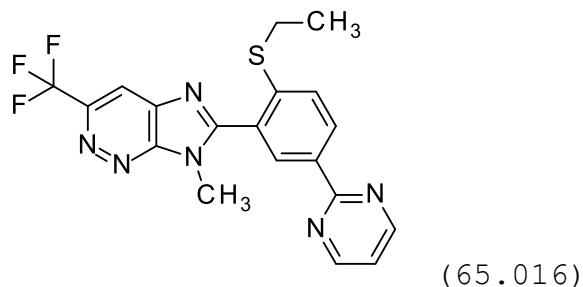
[0146] Esta tabela divulga os 33 compostos 64.001 a 64.033 da fórmula (Iac) em que n é 2, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 65:

[0147] Esta tabela divulga os 33 compostos 65.001 a 65.033 da fórmula (Iad) :



em que n é 0, e R₂ é CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X. Por exemplo, o composto 65.016 tem a seguinte estrutura:

Tabela 66:

[0148] Esta tabela divulga os 33 compostos 66.001 a 66.024 da fórmula (Iad) em que n é 2, e R₂ é CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 67:

[0149] Esta tabela divulga os 33 compostos 67.001 a 67.033 da fórmula (Iad) em que n é 0, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na

tabela X.

Tabela 68:

[0150] Esta tabela divulga os 33 compostos 68.001 a 68.033 da fórmula (Iad) em que n é 2, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 69:

[0151] Esta tabela divulga os 33 compostos 69.001 a 69.033 da fórmula (Iad) em que n é 0, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 70:

[0152] Esta tabela divulga os 33 compostos 70.001 a 70.033 da fórmula (Iad) em que n é 2, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 71:

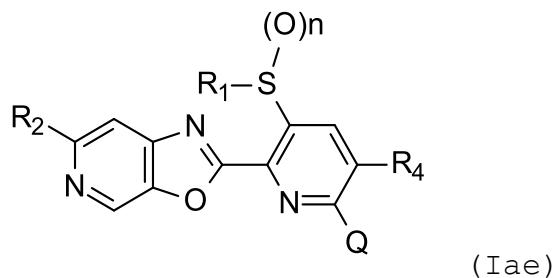
[0153] Esta tabela divulga os 33 compostos 71.001 a 71.033 da fórmula (Iad) em que n é 0, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 72:

[0154] Esta tabela divulga os 33 compostos 72.001 a 72.033 da fórmula (Iad) em que n é 2, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 73:

[0155] Esta tabela divulga os 33 compostos 73.001 a 73.033 da fórmula (Iae):



em que n é 0, e R_2 é CF_3 , R_1 é etila, R_4 é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X. Por exemplo, o composto 73.024 tem a seguinte estrutura:

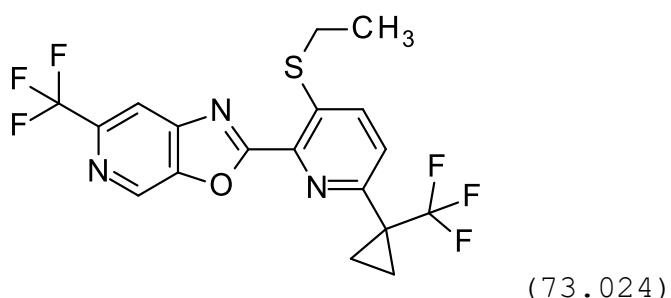


Tabela 74:

[0156] Esta tabela divulga os 33 compostos 74.001 a 74.024 da fórmula (Iae) em que n é 2, e R₂ é CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 75:

[0157] Esta tabela divulga os 33 compostos 75.001 a 75.033 da fórmula (Iae) em que n é 0, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 76:

[0158] Esta tabela divulga os 33 compostos 76.001 a 76.033 da fórmula (Iae) em que n é 2, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 77:

[0159] Esta tabela divulga os 33 compostos 77-001 a 77-033

da fórmula (Iae) em que n é 0, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 78:

[0160] Esta tabela divulga os 33 compostos 78.001 a 78.033 da fórmula (Iae) em que n é 2, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 79:

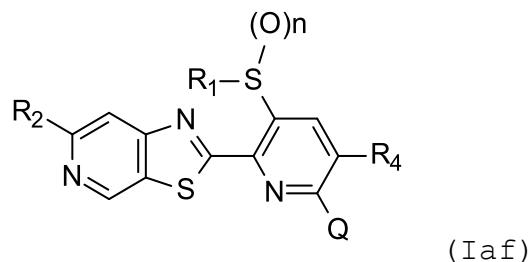
[0161] Esta tabela divulga os 33 compostos 79.001 a 79.033 da fórmula (Iae) em que n é 0, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 80:

[0162] Esta tabela divulga os 33 compostos 80.001 a 80.033 da fórmula (Iae) em que n é 2, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 81:

[0163] Esta tabela divulga os 33 compostos 81.001 a 81.033 da fórmula (Iaf):



em que n é 0, e R₂ é CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X. Por exemplo, o composto 81.007 tem a seguinte estrutura:

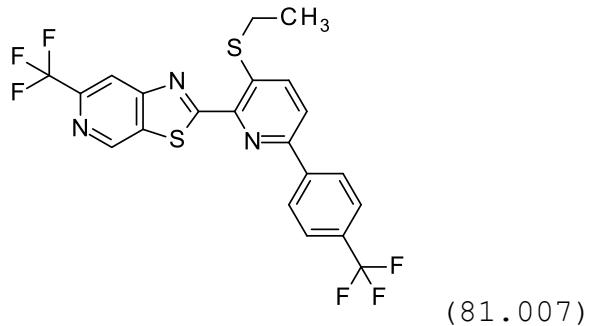


Tabela 82:

[0164] Esta tabela divulga os 33 compostos 82.001 a 82.024 da fórmula (Iaf) em que n é 2, e R₂ é CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 83:

[0165] Esta tabela divulga os 33 compostos 83.001 a 83.033 da fórmula (Iaf) em que n é 0, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 84:

[0166] Esta tabela divulga os 33 compostos 84.001 a 84.033 da fórmula (Iaf) em que n é 2, e R₂ é CF₂CF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 85:

[0167] Esta tabela divulga os 33 compostos 85.001 a 85.033 da fórmula (Iaf) em que n é 0, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 86:

[0168] Esta tabela divulga os 33 compostos 86.001 a 86.033 da fórmula (Iaf) em que n é 2, e R₂ é CF(CF₃)₂, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033

na tabela X.

Tabela 87:

[0169] Esta tabela divulga os 33 compostos 87.001 a 87.033 da fórmula (Iaf) em que n é 0, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

Tabela 88:

[0170] Esta tabela divulga os 33 compostos 88.001 a 88.033 da fórmula (Iaf) em que n é 2, e R₂ é SCF₃, R₁ é etila, R₄ é hidrogênio e Q é como definido nas linhas X.001-X.033 na tabela X.

[0171] Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção são ingredientes ativos preventivamente e/ou curativamente valiosos na área de controle de pragas, mesmo a baixas taxas de aplicação, que têm um espectro biocida muito favorável e são bem tolerados por espécies de sangue quente, peixes e plantas. Os ingredientes ativos de acordo com a invenção agem contra todos os estágios de desenvolvimento ou estágios de desenvolvimento individuais de pragas animais normalmente sensíveis, mas também resistentes, como insetos ou representantes da ordem Acarina. A atividade inseticida ou acaricida dos ingredientes ativos de acordo com a invenção pode se manifestar diretamente, i.e., na destruição das pragas, que tem lugar imediatamente ou somente após algum tempo, por exemplo durante a écdise, ou indiretamente, por exemplo em uma taxa de oviposição e/ou eclosão reduzida.

[0172] Exemplos das pragas animais acima mencionadas são: da ordem *Acarina*, por exemplo,

Acalitus spp, *Aculus* spp, *Acaricalus* spp, *Aceria* spp, *Acarus siro*, *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp.,

Brevipalpus spp., Bryobia spp., Calipitrimerus spp., Chorioptes spp., Dermanyssus gallinae, Dermatophagoides spp., Eotetranychus spp., Eriophyes spp., Hemitarsonemus spp., Hyalomma spp., Ixodes spp., Olygonychus spp., Ornithodoros spp., Polyphagotarsone latus, Panonychus spp., Phyllocoptruta oleivora, Phytonemus spp., Polyphagotarsonemus spp., Psoroptes spp., Rhipicephalus spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Steneotarsonemus spp., Tarsonemus spp. e Tetranychus spp.;

da ordem Anoplura, por exemplo,

Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Pemphigus spp. e Phylloxera spp.;

da ordem Coleoptera, por exemplo,

Agriotes spp., Amphimallon majale, Anomala orientalis, Anthonomus spp., Aphodius spp., Astylus atromaculatus, Ataenius spp., Atomaria linearis, Chaetocnema tibialis, Cerotoma spp., Conoderus spp., Cosmopolites spp., Cotinis nitida, Curculio spp., Cyclocephala spp., Dermestes spp., Diabrotica spp., Diloboderus abderus, Epilachna spp., Eremnus spp., Heteronychus arator, Hypothenemus hampei, Lagria vilosa, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus spp., Liogenys spp., Maecolaspis spp., Maladera castanea, Megascelis spp., Melighetes aeneus, Melolontha spp., Myochrous armatus, Orycaephilus spp., Otiorhynchus spp., Phyllophaga spp., Phlyctinus spp., Popillia spp., Psylliodes spp., Rhyssomatus aubtilis, Rhizopertha spp., Scarabeidae, Sitophilus spp., Sitotroga spp., Somaticus spp., Sphenophorus spp., Sternechus subsignatus, Tenebrio spp., Tribolium spp. e Trogoderma spp.;

da ordem Diptera, por exemplo,

Aedes spp., Anopheles spp., Antherigona soccata, Bactrocea oleae, Bibio hortulanus, Bradysia spp., Calliphora erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomyia spp., Culex spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Delia spp., Drosophila melanogaster, Fannia spp., Gastrophilus spp., Geomyza tripunctata, Glossina spp., Hypoderma spp., Hypnobosca spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza spp., Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp., Oscinella frit, Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis spp., Rivelia quadriasciata, Scatella spp., Sciara spp., Stomoxys spp., Tabanus spp., Tannia spp. e Tipula spp.;
 da ordem *Hemiptera*, por exemplo,
 Acanthocoris scabrador, Acrosternum spp., Adelphocoris lineolatus, Amblypelta nitida, Bathycoelia thalassina, Blissus spp., Cimex spp., Clavigralla tomentosicollis, Creontiades spp., Distantiella theobroma, Dichelops furcatus, Dysdercus spp., Edessa spp., Euchistus spp., Eurydema pulchrum, Eurygaster spp., Halyomorpha halys, Horcias nobilellus, Leptocorisa spp., Lygus spp., Margarodes spp., Murgantia histrionic, Neomegalotomus spp., Nesidiocoris tenuis, Nezara spp., Nysius simulans, Oebalus insularis, Piesma spp., Piezodorus spp., Rhodnius spp., Sahlbergella singularis, Scaptocoris castanea, Scotinophara spp., Thyanta spp., Triatoma spp., Vatiga illudens;
 Acyrthosium pisum, Adalges spp., Agalliana ensigera, Agonoscena targionii, Aleurodicus spp., Aleurocanthus spp., Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes brassicae, Amarasca biguttula, Amritodus atkinsoni, Aonidiella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus spp., Aulacorthum solani, Bactericera cockerelli, Bemisia spp.,

Brachycaudus spp, Brevicoryne brassicae, Cacopsylla spp, Cavariella aegopodii Scop., Ceroplaster spp., Chrysomphalus aonidium, Chrysomphalus dictyospermi, Cicadella spp, Cofana spectra, Cryptomyzus spp, Cicadulina spp, Coccus hesperidum, Dalbulus maidis, Dialeurodes spp, Diaphorina citri, Diuraphis noxia, Dysaphis spp, Empoasca spp., Eriosoma larigerum, Erythroneura spp., Gascardia spp., Glycaspis brimblecombei, Hyadaphis pseudobrassicae, Hyalopterus spp, Hyperomyzus pallidus, Idioscopus clypealis, Jacobiasca lybica, Laodelphax spp., Lecanium corni, Lepidosaphes spp., Lopaphis erysimi, Lyogenys maidis, Macrosiphum spp., Mahanarva spp, Metcalfa pruinosa, Metopolophium dirhodum, Myndus crudus, Myzus spp., Neotoxoptera sp, Nephotettix spp., Nilaparvata spp., Nippolachnus piri Mats, Odonaspis ruthae, Oregma lanigera Zehnter, Parabemisia myricae, Paratrioza cockerelli, Parlatoria spp., Pemphigus spp., Peregrinus maidis, Perkinsiella spp, Phorodon humuli, Phylloxera spp, Planococcus spp., Pseudaulacaspis spp., Pseudococcus spp., Pseudatomoscelis seriatus, Psylla spp., Pulvinaria aethiopica, Quadraspidiotus spp., Quesada gigas, Recilia dorsalis, Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoideus spp., Schizaphis spp., Sitobion spp., Sogatella furcifera, Spissistilus festinus, Tarophagus Proserpina, Toxoptera spp, Trialeurodes spp, Tridiscus sporoboli, Trionymus spp, Trioza erytreae, Unaspis citri, Zygina flammigera, Zyginiidia scutellaris, ;
da ordem Hymenoptera, por exemplo,
Acromyrmex, Arge spp, Atta spp., Cephus spp., Diprion spp., Diprionidae, Gilpinia polytoma, Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Neodiprion spp., Pogonomyrmex

spp, *Solenopsis invicta*, *Solenopsis* spp. e *Vespa* spp.; da ordem *Isoptera*, por exemplo, *Coptotermes* spp, *Cornitermes cumulans*, *Incisitermes* spp, *Macrotermes* spp, *Mastotermes* spp, *Microtermes* spp, *Reticulitermes* spp.; *Solenopsis geminata* da ordem *Lepidoptera*, por exemplo, *Acleris* spp., *Adoxophyes* spp., *Aegeria* spp., *Agrotis* spp., *Alabama argillaceae*, *Amylois* spp., *Anticarsia gemmatalis*, *Archips* spp., *Argyresthia* spp, *Argyrotaenia* spp., *Autographa* spp., *Bucculatrix thurberiella*, *Busseola fusca*, *Cadra cautella*, *Carposina nipponensis*, *Chilo* spp., *Choristoneura* spp., *Chrysoteuchia topiaria*, *Clytia ambigua*, *Cnaphalocrocis* spp., *Cnephacia* spp., *Cochylis* spp., *Coleophora* spp., *Colias lesbia*, *Cosmophila flava*, *Crambus* spp, *Crocidolomia binotalis*, *Cryptophlebia leucotreta*, *Cydalima perspectalis*, *Cydia* spp., *Diaphania perspectalis*, *Diatraea* spp., *Diparopsis castanea*, *Earias* spp., *Eldana saccharina*, *Ephestia* spp., *Epinotia* spp, *Estigmene acrea*, *Etiella zinckinella*, *Eucosma* spp., *Eupoecilia ambigua*, *Euproctis* spp., *Euxoa* spp., *Feltia jaculifera*, *Grapholita* spp., *Hedya nubiferana*, *Heliothis* spp., *Hellula undalis*, *Herpetogramma* spp., *Hyphantria cunea*, *Keiferia lycopersicella*, *Lasmopalpus lignosellus*, *Leucoptera scitella*, *Lithoclethis* spp., *Lobesia botrana*, *Loxostege bifidalis*, *Lymantria* spp., *Lyonetia* spp., *Malacosoma* spp., *Mamestra brassicae*, *Manduca sexta*, *Mythimna* spp, *Noctua* spp, *Operophtera* spp., *Orniodes indica*, *Ostrinia nubilalis*, *Pammene* spp., *Pandemis* spp., *Panolis flammea*, *Papaipema nebris*, *Pectinophora gossypiella*, *Perileucoptera coffeella*, *Pseudalecia unipuncta*, *Phthorimaea operculella*, *Pieris*

rapae, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prays* spp., *Pseudoplusia* spp., *Rachiplusia nu*, *Richia albicosta*, *Scirpophaga* spp., *Sesamia* spp., *Sparganothis* spp., *Spodoptera* spp., *Sylepta derogata*, *Synanthedon* spp., *Thaumetopoea* spp., *Tortrix* spp., *Trichoplusia ni*, *Tuta absoluta*, e *Yponomeuta* spp.; da ordem *Mallophaga*, por exemplo, *Damalinea* spp. e *Trichodectes* spp.; da ordem *Orthoptera*, por exemplo, *Blatta* spp., *Blattella* spp., *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea madera*, *Locusta* spp., *Neocurtilla hexadactyla*, *Periplaneta* spp., *Scapteriscus* spp., e *Schistocerca* spp.; da ordem *Psocoptera*, por exemplo, *Liposcelis* spp.; da ordem *Siphonaptera*, por exemplo, *Ceratophyllus* spp., *Ctenocephalides* spp. e *Xenopsylla cheopis*; da ordem *Thysanoptera*, por exemplo, *Calliothrips phaseoli*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips* spp., *Parthenothrips* spp., *Scirtothrips aurantii*, *Sericothrips variabilis*, *Taeniothrips* spp., *Thrips* spp.; da ordem *Thysanura*, por exemplo, *Lepisma saccharina*.

[0173] Os ingredientes ativos de acordo com a invenção podem ser usados para controlar, isto é, conter ou destruir, pragas do tipo acima mencionado que ocorrem em particular em plantas, especialmente em plantas úteis e plantas ornamentais na agricultura, na horticultura e em florestas, ou em órgãos, tais como frutos, flores, folhagem, caules, tubérculos ou raízes de tais plantas, e, em alguns casos,

mesmo órgãos de plantas que são formados em um momento posterior permanecem protegidos contra estas pragas.

[0174] Culturas alvo adequadas são, em particular, cereais, tais como trigo, cevada, centeio, aveia, arroz, milho ou sorgo; beterraba, tal como beterraba-sacarina ou forrageira; frutas, por exemplo frutas pomóideas, frutas com caroço ou frutas macias, tais como maçãs, peras, ameixas, pêssegos, amêndoas, cerejas ou bagas, por exemplo morangos, framboesas ou amoras; culturas leguminosas, tais como feijões, lentilhas, ervilhas ou soja; culturas oleaginosas, tais como colza, mostarda, papoulas, azeitonas, girassóis, coco, mamona, cacau ou amendoins; cucurbitáceas, tais como abóboras, pepinos ou melões; plantas fibrosas, tais como algodão, linho, cânhamo ou juta; frutas cítricas, tais como laranjas, limões, toranjas ou tangerinas; legumes e hortaliças, tais como espinafre, alface, aspargos, repolhos, cenouras, cebolas, tomates, batatas ou pimentões; Lauraceae, tais como abacate, *Cinnamomum* ou cânfora; e também tabaco, nozes, café, berinjelas, cana-de-açúcar, chá, pimenta, videiras, lúpulos, a família Plantaginaceae e plantas de látex.

[0175] As composições e/ou métodos da presente invenção podem ser também usados em quaisquer culturas ornamentais e/ou vegetais, incluindo flores, arbustos, árvores latifoliadas e árvores perenes.

[0176] Por exemplo, a invenção pode ser usada em qualquer uma das seguintes espécies ornamentais: *Ageratum* spp., *Alonsoa* spp., *Anemone* spp., *Anisodontea capsenensis*, *Anthemis* spp., *Antirrhinum* spp., *Aster* spp., *Begonia* spp. (p.ex., *B. elatior*, *B. semperflorens*, *B. tubéreux*), *Bougainvillea* spp.,

Brachycome spp., *Brassica* spp. (ornamental), *Calceolaria* spp., *Capsicum annuum*, *Catharanthus roseus*, *Canna* spp., *Centaurea* spp., *Chrysanthemum* spp., *Cineraria* spp. (*C. maritime*), *Coreopsis* spp., *Crassula coccinea*, *Cuphea ignea*, *Dahlia* spp., *Delphinium* spp., *Dicentra spectabilis*, *Dorotheanthus* spp., *Eustoma grandiflorum*, *Forsythia* spp., *Fuchsia* spp., *Geranium gnaphalium*, *Gerbera* spp., *Gomphrena globosa*, *Heliotropium* spp., *Helianthus* spp., *Hibiscus* spp., *Hortensia* spp., *Hydrangea* spp., *Hypoestes phyllostachya*, *Impatiens* spp. (*I. Walleriana*), *Iresines* spp., *Kalanchoe* spp., *Lantana camara*, *Lavatera trimestris*, *Leonotis leonurus*, *Lilium* spp., *Mesembryanthemum* spp., *Mimulus* spp., *Monarda* spp., *Nemesia* spp., *Tagetes* spp., *Dianthus* spp. (cravo), *Canna* spp., *Oxalis* spp., *Bellis* spp., *Pelargonium* spp. (*P. peltatum*, *P. Zonale*), *Viola* spp. (amor-perfeito), *Petunia* spp., *Phlox* spp., *Plectranthus* spp., *Poinsettia* spp., *Parthenocissus* spp. (*P. quinquefolia*, *P. tricuspidata*), *Primula* spp., *Ranunculus* spp., *Rhododendron* spp., *Rosa* spp. (rosa), *Rudbeckia* spp., *Saintpaulia* spp., *Salvia* spp., *Scaevola aemola*, *Schizanthus wisetonensis*, *Sedum* spp., *Solanum* spp., *Surfinia* spp., *Tagetes* spp., *Nicotinia* spp., *Verbena* spp., *Zinnia* spp. e outras plantas em estratificação.

[0177] Por exemplo, a invenção pode ser usada em qualquer uma das seguintes espécies de legumes e hortaliças: *Allium* spp. (*A. sativum*, *A. cepa*, *A. oschaninii*, *A. porrum*, *A. ascalonicum*, *A. fistulosum*), *Anthriscus cerefolium*, *Apium graveolus*, *Asparagus officinalis*, *Beta vulgaris*, *Brassica* spp. (*B. oleracea*, *B. pekinensis*, *B. rapa*), *Capsicum annuum*, *Cicer arietinum*, *Cichorium endivia*, *Cichorium* spp. (*C.*

intybus, *C. endivia*), *Citrillus lanatus*, *Cucumis spp.* (*C. sativus*, *C. melo*), *Cucurbita spp.* (*C. pepo*, *C. maxima*), *Cyanara spp.* (*C. scolymus*, *C. cardunculus*), *Daucus carota*, *Foeniculum vulgare*, *Hypericum spp.*, *Lactuca sativa*, *Lycopersicon spp.* (*L. esculentum*, *L. lycopersicum*), *Mentha spp.*, *Ocimum basilicum*, *Petroselinum crispum*, *Phaseolus spp.* (*P. vulgaris*, *P. coccineus*), *Pisum sativum*, *Raphanus sativus*, *Rheum rhabonticum*, *Rosemarinus spp.*, *Salvia spp.*, *Scorzonera hispanica*, *Solanum melongena*, *Spinacea oleracea*, *Valerianella spp.* (*V. locusta*, *V. eriocarpa*) e *Vicia faba*.

[0178] Espécies ornamentais preferenciais incluem violeta africana, *Begonia*, *Dahlia*, *Gerbera*, *Hydrangea*, *Verbena*, *Rosa*, *Kalanchoe*, *Poinsettia*, *Aster*, *Centaurea*, *Coreopsis*, *Delphinium*, *Monarda*, *Phlox*, *Rudbeckia*, *Sedum*, *Petunia*, *Viola*, *Impatiens*, *Geranium*, *Chrysanthemum*, *Ranunculus*, *Fuchsia*, *Salvia*, *Hortensia*, alecrim, salva, hipericão, hortelã, pimentão, tomate e pepino.

[0179] Os ingredientes ativos de acordo com a invenção são especialmente adequados para controle de *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Heliothis virescens*, *Myzus persicae*, *Plutella xylostella* e *Spodoptera littoralis* em culturas de algodão, legumes e hortaliças, milho, arroz e soja. Os ingredientes ativos de acordo com a invenção são adicionalmente especialmente adequados para controle de *Mamestra* (preferencialmente em legumes e hortaliças), *Cydia pomonella* (preferencialmente em maçãs), *Empoasca* (preferencialmente em legumes e hortaliças, vinhedos), *Leptinotarsa* (preferencialmente em batatas) e *Chilo suppressalis* (preferencialmente em arroz).

[0180] Em um aspecto adicional, a invenção pode se

relacionar também com um método de controle de danos em plantas e suas partes por nematódeos parasitários de plantas (nematódeos Endoparasitários, Semiendoparasitários e Ectoparasitários), especialmente nematódeos parasitários de plantas tais como nematódeos do nódulo da raiz, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* e outras espécies de *Meloidogyne*; nematódeos formadores de cistos, *Globodera rostochiensis* e outras espécies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii*, e outras espécies de *Heterodera*; Nematódeos das galhas de sementes, espécies de *Anguina*; Nematódeos das hastes e foliares, espécies de *Aphelenchoides*; Nematódeos de ferrão, *Belonolaimus longicaudatus* e outras espécies de *Belonolaimus*; Nematódeos dos pinheiros, *Bursaphelenchus xylophilus* e outras espécies de *Bursaphelenchus*; Nematódeos anelados, espécies de *Criconema*, espécies de *Criconemella*, espécies de *Criconemoides*, espécies de *Mesocriconema*; Nematódeos das hastes e bulbos, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* e outras espécies de *Ditylenchus*; Nematódeos furadores, espécies de *Dolichodorus*; Nematódeos espiralados, *Helicocotylenchus multicinctus* e outras espécies de *Helicotylenchus*; Nematódeos com bainha, espécies de *Hemicycliophora* e espécies de *Hemicriconemoides*; espécies de *Hirshmanniella*; Nematódeos adaga, espécies de *Hoploaimus*; Nematódeos falsos das galhas radiculares, espécies de *Nacobbus*; Nematódeos em forma de agulha, *Longidorus elongatus* e outras espécies de *Longidorus*; Nematódeos de lesões radiculares, espécies de *Pratylenchus*; Nematódeos formadores de lesões, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus*

penetrans, *Pratylenchus curvitatus*, *Pratylenchus goodeyi* e outras espécies de *Pratylenchus*; Nematódeos cavernícolas, *Radopholus similis* e outras espécies de *Radopholus*; Nematódeos reniformes, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* e outras espécies de *Rotylenchus*; espécies de *Scutellonema*; Nematódeos de encurtamento e engrossamento da raiz, *Trichodorus primitivus* e outras espécies de *Trichodorus*, espécies de *Paratrichodorus*; Nematódeos do enfezamento, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* e outras espécies de *Tylenchorhynchus*; Nematódeos dos citrinos, espécies de *Tylenchulus*; Nematódeos em forma de adaga, espécies de *Xiphinema*; e outras espécies de nematódeos parasitários de plantas, tais como *Subanguina spp.*, *Hypsoperine spp.*, *Macroposthonia spp.*, *Melinus spp.*, *Punctodera spp.*, e *Quinisulcius spp.*.

[0181] Os compostos da invenção podem ter também atividade contra os moluscos. Exemplos dos quais incluem, por exemplo, *Ampullariidae*; *Arion* (*A. ater*, *A. circumscriptus*, *A. hortensis*, *A. rufus*); *Bradybaenidae* (*Bradybaena fruticum*); *Cepaea* (*C. hortensis*, *C. Nemoralis*); *ochlodina*; *Deroceras* (*D. agrestis*, *D. empiricorum*, *D. laeve*, *D. reticulatum*); *Discus* (*D. rotundatus*); *Euomphalia*; *Galba* (*G. trunculata*); *Helicelia* (*H. itala*, *H. obvia*); *Helicidae* (*Helicigona arbustorum*); *Helicodiscus*; *Helix* (*H. aperta*); *Limax* (*L. cinereoniger*, *L. flavus*, *L. marginatus*, *L. maximus*, *L. tenellus*); *Lymnaea*; *Milax* (*M. gagates*, *M. marginatus*, *M. sowerbyi*); *Opeas*; *Pomacea* (*P. canaliculata*); *Vallonia* e *Zanitoides*.

[0182] O termo "culturas" é para ser entendido como incluindo também plantas de cultura que foram tão

transformadas pelo uso de técnicas de DNA recombinante que são capazes de sintetizar uma ou mais toxinas seletivamente atuantes, tais como são conhecidas, por exemplo, a partir de bactérias produtoras de toxinas, especialmente aquelas do gênero *Bacillus*.

[0183] As toxinas que podem ser expressas por tais plantas transgênicas incluem, por exemplo, proteínas inseticidas, por exemplo proteínas inseticidas de *Bacillus cereus* ou *Bacillus popilliae*; ou proteínas inseticidas de *Bacillus thuringiensis*, tais como δ-endotoxinas, p.ex., Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 ou Cry9c, ou proteínas inseticidas vegetativas (Vip), p.ex., Vip1, Vip2, Vip3 ou Vip3A; ou proteínas inseticidas de bactérias colonizadoras de nematódeos, por exemplo *Photorhabdus* spp. ou *Xenorhabdus* spp., tais como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas produzidas por animais, tais como toxinas de escorpiões, toxinas de aracnídeos, toxinas de vespas e outras neurotoxinas específicas de insetos; toxinas produzidas por fungos, tais como toxinas de *Streptomyces*, lectinas de plantas, tais como lectinas de ervilha, lectinas de cevada ou lectinas de campânulas-brancas; aglutininas; inibidores de proteinases, tais como inibidores de tripsina, inibidores de serina proteases, inibidores de patatina, cistatina, papaina; proteínas inativadoras de ribossomos (RIP), tais como ricina, RIP do milho, abrina, lufina, saporina ou briodina; enzimas do metabolismo de esteroides, tais como 3-hidroxiesteroide-oxidase, ecdisteroide-UDP-glicosil-transferase, colesterol oxidases, inibidores da ecdisona, HMG-COA-reductase, bloqueadores de canais de íons, tais como bloqueadores de

canais de sódio ou cálcio, hormônio juvenil esterase, receptores do hormônio diurético, estilbeno sintase, bibenzil sintase, quitinases e glucanases.

[0184] No contexto da presente invenção são para serem entendidas por δ -endotoxinas, por exemplo Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 ou Cry9C, ou proteínas inseticidas vegetativas (Vip), por exemplo Vip1, Vip2, Vip3 ou Vip3A, expressamente também toxinas híbridas, toxinas truncadas e toxinas modificadas. As toxinas híbridas são recombinantemente produzidas por uma nova combinação de diferentes domínios dessas proteínas (ver, por exemplo, WO 02/15701). Toxinas truncadas, por exemplo uma Cry1Ab truncada, são conhecidas. No caso de toxinas modificadas, um ou mais aminoácidos da toxina que ocorre naturalmente são substituídos. Em tais substituições de aminoácidos, preferencialmente sequências de reconhecimento de proteases não naturalmente presentes são inseridas na toxina, tal como, por exemplo, no caso de Cry3A055, uma sequência de reconhecimento da catepsina G é inserida em uma toxina Cry3A (ver WO 03/018810).

[0185] Exemplos de tais toxinas ou plantas transgênicas capazes de sintetizar tais toxinas são divulgados, por exemplo, em EP-A-0 374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 e WO 03/052073.

[0186] Os processos para a preparação de tais plantas transgênicas são geralmente conhecidos da pessoa perita na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações mencionadas acima. Os ácidos desoxirribonucleicos do tipo CryI e sua preparação são conhecidos, por exemplo, de WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 e WO 90/13651.

[0187] A toxina contida nas plantas transgênicas confere às plantas tolerância a insetos prejudiciais. Tais insetos podem ocorrer em qualquer grupo taxonômico de insetos, mas são especialmente comumente encontrados nos besouros (*Coleoptera*), insetos de duas asas (*Diptera*) e mariposas (*Lepidoptera*).

[0188] São conhecidas plantas transgênicas contendo um ou mais genes que codificam uma resistência inseticida e expressam uma ou mais toxinas, e algumas delas estão comercialmente disponíveis. Exemplos de tais plantas são: YieldGard® (variedade de milho que expressa uma toxina Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (variedade de milho que expressa uma toxina Cry3Bb1); YieldGard Plus® (variedade de milho que expressa uma toxina Cry1Ab e uma Cry3Bb1); Starlink® (variedade de milho que expressa uma toxina Cry9C); Herculex I® (variedade de milho que expressa uma toxina Cry1Fa2 e a enzima fosfinotricina-N-acetiltransferase (PAT) para alcançar tolerância ao herbicida glufosinato de amônio); NuCOTN 33B® (variedade de algodão que expressa uma toxina Cry1Ac); Bollgard I® (variedade de algodão que expressa uma toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedade de algodão que expressa uma toxina Cry1Ac e uma Cry2Ab); VipCot® (variedade de algodão que expressa um Vip3A e uma toxina Cry1Ab); NewLeaf® (variedade de batata que expressa uma toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (traço tolerante ao glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (traço da broca do milho (CB) Bt11) e Protecta®.

[0189] Exemplos adicionais de tais culturas transgênicas são:

1. **Milho Bt11** da Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27,

F-31 790 St. Sauveur, França, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* geneticamente modificado que foi tornado resistente ao ataque pela broca europeia do milho (*Ostrinia nubilalis* e *Sesamia nonagrioides*) por expressão transgênica de uma toxina Cry1Ab truncada. O milho Bt11 expressa também transgenicamente a enzima PAT para alcançar tolerância ao herbicida glufosinato de amônio.

2. **Milho Bt176** da Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, França, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* geneticamente modificado que foi tornado resistente ao ataque pela broca europeia do milho (*Ostrinia nubilalis* e *Sesamia nonagrioides*) por expressão transgênica de uma toxina Cry1Ab. O milho Bt176 expressa também transgenicamente a enzima PAT para alcançar tolerância ao herbicida glufosinato de amônio.

3. **Milho MIR604** da Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, França, número de registro C/FR/96/05/10. Milho que foi tornado resistente a insetos através da expressão transgênica de uma toxina Cry3A modificada. Esta toxina é Cry3A055 modificada por inserção de uma sequência de reconhecimento da protease catepsina G. A preparação de tais plantas de milho transgênicas é descrita em WO 03/018810.

4. **Milho MON 863** da Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruxelas, Bélgica, número de registro C/DE/02/9. O MON 863 expressa uma toxina Cry3Bb1 e tem resistência a certos insetos Coleoptera.

5. **Algodão IPC 531** da Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruxelas, Bélgica, número de registro C/ES/96/02.

6. **Milho 1507** da Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruxelas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Milho geneticamente modificado para a expressão da proteína Cry1F de modo a alcançar resistência a certos insetos *Lepidoptera*, e da proteína PAT de modo a alcançar tolerância ao herbicida glufosinato de amônio.

7. **Milho NK603 x MON 810** da Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruxelas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste em variedades de milho híbrido convencionalmente melhoradas por cruzamento das variedades geneticamente modificadas NK603 e MON 810. O milho NK603 x MON 810 expressa transgenicamente a proteína CP4 EPSPS, obtida da cepa de *Agrobacterium sp.* CP4, que confere tolerância ao herbicida Roundup® (contém glifosato), e também uma toxina Cry1Ab obtida de *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* que fornece tolerância a certos *Lepidoptera*, incluindo a broca europeia do milho.

[0190] Culturas transgênicas de plantas resistentes a insetos são também descritas em BATS (Zentrum für Biosicherheit und Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Basileia, Suíça) Relatório 2003, (<http://bats.ch>).

[0191] O termo "culturas" deve ser entendido como incluindo também plantas de cultura que foram assim transformadas pelo uso de técnicas de DNA recombinante, capazes de sintetizar substâncias antipatogênicas que têm uma ação seletiva, como, por exemplo, as assim chamadas "proteínas relacionadas com a patogênese" (PRP, ver, p.ex., EP-A-0 392 225). Exemplos de tais substâncias antipatogênicas e plantas transgênicas capazes de sintetizar tais substâncias antipatogênicas são conhecidos, por

exemplo, de EP-A-0 392 225, WO 95/33818 e EP-A-0 353 191. Os métodos de produção de tais plantas transgênicas são geralmente conhecidos da pessoa perita na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações mencionadas acima.

[0192] As culturas podem ser também modificadas quanto à resistência intensificada a patogênicos fúngicos (por exemplo *Fusarium*, *Anthracnose*, ou *Phytophthora*), bacterianos (por exemplo *Pseudomonas*) ou virais (por exemplo vírus do enrolamento das folhas da batateira, vírus do vira-cabeça do tomate, vírus do mosaico das cucurbitáceas).

[0193] As culturas incluem também aquelas que têm resistência intensificada a nematódeos, tais como o nematódeo do cisto da soja.

[0194] Culturas que são tolerantes a estresse abiótico incluem aquelas que têm tolerância intensificada à seca, muito sal, elevada temperatura, frio glacial, geada, ou radiação de luz, por exemplo através da expressão de NF-YB ou outras proteínas conhecidas na técnica.

[0195] As substâncias antipatogênicas que podem ser expressas por tais plantas transgênicas incluem, por exemplo, bloqueadores de canais de íons, tais como bloqueadores de canais de sódio e cálcio, por exemplo as toxinas virais KP1, KP4 ou KP6; estilbeno sintases; bibenzil sintases; quitinases; glucanases; as assim chamadas "proteínas relacionadas com a patogênese" (PRPs; ver, p.ex., EP-A-0 392 225); substâncias antipatogênicas produzidas por microrganismos, por exemplo antibióticos de peptídeos ou antibióticos heterocíclicos (ver, p.ex., WO 95/33818) ou fatores de proteína ou polipeptídeo envolvidos na defesa de plantas contra patogênicos (assim chamados "genes de

resistência a doenças de plantas", como descrito em WO 03/000906).

[0196] Outras áreas de utilização das composições de acordo com a invenção são a proteção de bens armazenados e armazéns, e a proteção de matérias-primas como madeira, têxteis, revestimentos de pavimentos ou edifícios, e também no setor da higiene, em especial a proteção de humanos, animais domésticos e gado produtivo, contra as pragas do tipo mencionado.

[0197] A presente invenção proporciona também um método para controle de pragas (tais como mosquitos e outros vetores de doença; ver também http://www.who.int/malaria/vector_control/irs/en/). Em uma modalidade, o método para controlar pragas compreende aplicação das composições da invenção nas pragas-alvo, no seu local ou numa superfície ou substrato por pincelamento, rolamento, pulverização, espalhamento ou imersão. A título de exemplo, uma aplicação por IRS (pulverização residual interna) de uma superfície tal como uma superfície de parede, de teto ou de chão é contemplada pelo método da invenção. Em outra modalidade, é contemplada a aplicação de tais composições em um substrato tal como um material não tecido ou tecido na forma de (ou que pode ser usado na fabricação de) malhas, roupas, roupas de cama, cortinas e tendas.

[0198] Em uma modalidade, o método para controlar tais pragas compreende a aplicação de uma quantidade eficaz em termos pesticidas das composições da invenção nas pragas-alvo, no seu local, ou numa superfície ou substrato, de modo a proporcionar uma atividade pesticida residual eficaz na superfície ou substrato. Tal aplicação pode ser feita por

escovagem, cilindragem, pulverização, espalhamento ou imersão da composição pesticida da presente invenção. A título de exemplo, uma aplicação por IRS de uma superfície tal como uma superfície de parede, de teto ou de chão é contemplada pelo método da invenção, de modo a proporcionar atividade pesticida residual efetiva sobre a superfície. Em outra modalidade, é contemplado a aplicação de tais composições para o controle residual de pragas a um substrato tal como um material tecido na forma de (ou que pode ser usado na fabricação de) malhas, roupas, roupas de cama, cortinas e tendas.

[0199] Os substratos incluindo não tecidos, tecidos ou malhas a serem tratados podem ser feitos de fibras naturais tais como algodão, ráfia, juta, linho, sisal, urdume simples, ou lã, ou fibras sintéticas tais como poliamida, poliéster, polipropileno, poliacrilonitrila ou similares. Os poliésteres são particularmente adequados. Os métodos de tratamento de têxteis são conhecidos, p.ex., WO 2008/151984, WO 2003/034823, US 5631072, WO 2005/64072, WO2006/128870, EP 1724392, WO2005113886 ou WO 2007/090739.

[0200] Outras áreas de uso das composições de acordo com a invenção são a área de injeção de árvores/tratamento de troncos para todas as árvores ornamentais, bem como todos os tipos de árvores de fruto e castanheiros.

[0201] Na área de injeção de árvores/tratamento de troncos, os compostos de acordo com a presente invenção são especialmente adequados contra insetos perfuradores da madeira da ordem *Lepidoptera* como mencionado acima e da ordem *Coleoptera*, especialmente contra perfuradores da madeira listados nas seguintes tabelas A e B:

Tabela A. Exemplos de perfuradores da madeira exóticos de importância econômica.

Família	Espécie	Hospedeiro ou Cultura Infestada
<i>Buprestidae</i>	<i>Agrilus planipennis</i>	Freixo
<i>Cerambycidae</i>	<i>Anoplura glabripennis</i>	Árvores folhosas
<i>Scolytidae</i>	<i>Xylosandrus crassiusculus</i>	Árvores folhosas
	<i>X. multilatus</i>	Árvores folhosas
	<i>Tomicus piniperda</i>	Coníferas

Tabela B. Exemplos de perfuradores da madeira nativos de importância econômica.

Família	Espécie	Hospedeiro ou Cultura Infestada
<i>Buprestidae</i>	<i>Agrilus anxius</i>	Bétula
	<i>Agrilus politus</i>	Salgueiro, Ácer
	<i>Agrilus sayi</i>	Arbusto-de-Sebo, Comptônia
	<i>Agrilus vittaticollis</i>	Maçã, Pera, Arando, Sorva, Espinheiro-alvar
	<i>Chrysobothris femorata</i>	Maçã, Damasco, Faia, Bôrdo, Cereja, Castanha, Groselha, Olmo, Espinheiro-alvar, Agreira, Hicória, Castanha-da-Índia, Tília, Ácer, Sorveira-dos-Passarinhos,

Família	Espécie	Hospedeiro ou Cultura Infestada
		Carvalho, Noz-pecã, Pera, Pêssego, Caqui, Ameixa, Álamo, Marmelo, Redbud, Sorva, Sicômoro, Noz, Salgueiro
	<i>Texania campestris</i>	Tília, Faia, Ácer, Carvalho, Sicômoro, Salgueiro, Álamo-amarelo
<i>Cerambycidae</i>	<i>Goes pulverulentus</i>	Faia, Olmo, Carvalho de Nuttall, Salgueiro, Carvalho-negro, Carvalho Cherrybark, Carvalho de água, Sicômoro
	<i>Goes tigrinus</i>	Carvalho
	<i>Neoclytus acuminatus</i>	Freixo, Hicória, Carvalho, Noz, Bétula, Faia, Ácer, Ostrya Oriental, Corniso, Caqui, Redbud, Azevinho, Agreira, Robínia, Espinheiro-da-Virgínia, Álamo-amarelo, Castanha, Laranja-dos-Osages, Sassafrás, Lilás, Mogno

Família	Espécie	Hospedeiro ou Cultura Infestada
		da Montanha, Pera, Cereja, Ameixa, Pêssego, Maçã, Olmo, Tília, Âmbar Líquido
	<i>Neoptychodes trilineatus</i>	Figo, Amieiro, Amora, Salgueiro, <i>Netleaf hackberry</i>
	<i>Oberea ocellata</i>	Sumagre, Maçã, Pêssego, Ameixa, Pêra, Groselha, Amora silvestre
	<i>Oberea tripunctata</i>	Corniso, Viburno, Olmo, Sorrel, Mirtilo, Rododendro, Azálea, Louro, Álamo, Salgueiro, Amora
	<i>Oncideres cingulata</i>	Hicória, Noz-pecã, Caqui, Olmo, Sorrel, Tília, Espinheiro-da-Virgínia, Corniso, Eucalipto, Carvalho, Agreira, Ácer, Árvores de Fruto
	<i>Saperda calcarata</i>	Álamo
	<i>Strophiona nitens</i>	Castanha, Carvalho, Hicória, Noz, Faia, Ácer
<i>Scolytidae</i>	<i>Corthylus columbianus</i>	Ácer, Carvalho, Álamo-amarelo, Faia, Bordo-negundo, Sicômoro,

Família	Espécie	Hospedeiro ou Cultura Infestada
		Bétula, Tília, Castanha, Olmo
	<i>Dendroctonus frontalis</i>	Pinho
	<i>Dryocoetes betulae</i>	Bétula, Âmbar Líquido, Cerejeira brava, Faia, Pera
	<i>Monarthrum fasciatum</i>	Carvalho, Ácer, Bétula, Castanha, Âmbar líquido, Goma azeda, Álamo, Hicória, Mimosa, Maçã, Pêssego, Pinho
	<i>Phloeotribus liminaris</i>	Pêssego, Cereja, Ameixa, Cereja Preta, Olmo, Amora, Freixo da montanha
	<i>Pseudopityophthorus pruinosus</i>	Carvalho, Faia americana, Cereja preta, Ameixa de Chickasaw, Castanha, Ácer, Hicória, Carpino, Ostrya
<i>Sesiidae</i>	<i>Paranthrene simulans</i>	Carvalho, Castanha americana
	<i>Sannina uroceriformis</i>	Caqui
	<i>Synanthedon exitiosa</i>	Pêssego, Ameixa, Nectarina, Cereja,

Família	Espécie	Hospedeiro ou Cultura Infestada
		Damasco, Amêndoas, Cereja preta
	<i>Synanthedon pictipes</i>	Pêssego, Ameixa, Cereja, Faia, Cereja preta
	<i>Synanthedon rubrofascia</i>	Tupelo
	<i>Synanthedon scitula</i>	Corniso, Noz-pecã, Hicória, Carvalho, Castanha, Faia, Bétula, Cereja Preta, Olmo, Freixo da montanha, Viburno, Salgueiro, Maçã, Nêspora, Ninebark, Loureiro
	<i>Vitacea polistiformis</i>	Uvas

[0202] A presente invenção pode ser também usada para controlar quaisquer pragas de insetos que possam estar presentes em grama, incluindo por exemplo besouros, lagartas, formigas de fogo, pérolas-da-terra, diplópodes, tatus-bolas, ácaros, paquinhas, cochonilhas, percevejos farinhentos, carrapatos, cigarrinhas, percevejos das gramíneas do sul e larvas brancas. A presente invenção pode ser também usada para controlar pragas de insetos em vários estágios do seu ciclo de vida, incluindo ovos, larvas, ninfas e adultos.

[0203] Em particular, a presente invenção pode ser usada

para controlar pragas de insetos que se alimentam das raízes de gramado incluindo corós (tais como *Cyclocephala spp.* (p.ex., besouro mascarado, *C. lurida*), *Rhizotrogus spp.* (p.ex., besouro europeu, *R. majalis*), *Cotinus spp.* (p.ex., escaravelho de S. João verde, *C. nitida*), *Popillia spp.* (p.ex., escaravelho japonês, *P. japonica*), *Phyllophaga spp.* (p.ex., escaravelho de maio/junho), *Ataenius spp.* (p.ex., *Ataenius* negro do gramado, *A. spretulus*), *Maladera spp.* (p.ex., besouro do jardim asiático, *M. castanea*) e *Tomarus spp.*), pérolas-da-terra (*Margarodes spp.*), paquinhas (alaranjado, do sul e com asas curtas; *Scapteriscus spp.*, *Gryllotalpa africana*) e típulas (melga europeia comum, *Tipula spp.*).

[0204] A presente invenção pode ser também usada para controlar pragas de insetos de gramado que habitam o colmo, incluindo lagartas militares (tais como lagarta-do-cartucho do milho *Spodoptera frugiperda*, e lagarta de pastagem *Pseudaletia unipuncta*), lagartas-rosca, gorgulhos (*Sphenophorus spp.*, tais como *S. venatus verstitus* e *S. parvulus*), e traças dos relvados (tais como *Crambus spp.* e a traça dos relvados tropical, *Herpetogramma phaeopteralis*).

[0205] A presente invenção pode ser também usada para controlar pragas de insetos de grama que vivem acima do solo e se alimentam das folhas de grama, incluindo percevejos das gramíneas (tais como percevejos das gramíneas do sul, *Blissus insularis*), ácaros da grama Bermudas (*Eriophyes cynodoniensis*), percevejos farinhentos da grama Rhodes (*Antonina graminis*), cigarrinha com duas linhas (*Propsapia bicincta*), cigarrinhas, lagartas-rosca (família *Noctuidae*), e afídeos verdes.

[0206] A presente invenção pode ser também usada para controlar outras pragas da grama tais como formigas de fogo importadas vermelhas (*Solenopsis invicta*) que criam um monte de formigas na grama.

[0207] No setor da higiene, as composições de acordo com a invenção são ativas contra ectoparasitas tais como carrapatos duros, carrapatos moles, ácaros causadores de sarnas, ácaros trombiculídeos, moscas (mordedoras e lambedoras), larvas de moscas parasitárias, piolhos, piolhos do cabelo, piolhos de pássaros e pulgas.

[0208] Exemplos de tais parasitas são:

Da ordem *Anoplurida*: *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp. e *Phtirus* spp., *Solenopotes* spp..

Da ordem *Mallophagida*: *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikentron* spp., *Damalina* spp., *Trichodectes* spp. e *Felicola* spp..

Da ordem *Diptera* e das subordens *Nematocerina* e *Brachycerina*, por exemplo *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp., *Hybomitra* spp., *Atylotus* spp., *Tabanus* spp., *Haematopota* spp., *Philipomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Stomoxys* spp., *Haematobia* spp., *Morellia* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp., *Chrysomyia* spp., *Wohlfahrtia* spp., *Sarcophaga* spp., *Oestrus* spp., *Hypoderma* spp., *Gasterophilus* spp., *Hippobosca* spp., *Lipoptena* spp. e *Melophagus* spp..

Da ordem *Siphonapterida*, por exemplo *Pulex* spp., *Ctenocephalides* spp., *Xenopsylla* spp., *Ceratophyllus* spp.

Da ordem *Heteropterida*, por exemplo *Cimex* spp., *Triatoma*

spp., *Rhodnius* spp., *Panstrongylus* spp..

Da ordem *Blattarida*, por exemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica* e *Supella* spp..

Da subclasse *Acaria* (*Acarida*) e das ordens *Meta-* e *Mesostigmata*, por exemplo *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp., *Ixodes* spp., *Amblyomma* spp., *Boophilus* spp., *Dermacentor* spp., *Haemophysalis* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Dermanyssus* spp., *Raillietia* spp., *Pneumonyssus* spp., *Sternostoma* spp. e *Varroa* spp..

Das ordens *Actinedida* (*Prostigmata*) e *Acaridida* (*Astigmata*), por exemplo *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *Ornithocheyletia* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *Demodex* spp., *Trombicula* spp., *Listrophorus* spp., *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp., *Caloglyphus* spp., *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp. e *Laminosioptes* spp..

[0209] As composições de acordo com a invenção são também adequadas para proteção contra infestações por insetos no caso de materiais tais como madeira, têxteis, plásticos, adesivos, colas, tintas, papel e cartão, couro, revestimentos para pavimentos e prédios.

[0210] As composições de acordo com a invenção podem ser usadas, por exemplo, contra as seguintes pragas: besouros tais como *Hylotrupes bajulus*, *Chlorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinuspecticornis*, *Dendrobiumpertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthesrugicollis*, espec. de *Xyleborus*, espec. de

Tryptodendron, *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus brunneus*, espec. de *Sinoxylon* e *Dinoderus minutus*, e também himenópteros tais como *Sirex juvencus*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas taignus* e *Urocerus augur*, e térmitas tais como *Kalotermes flavicollis*, *Cryptotermes brevis*, *Heterotermes indicola*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes lucifugus*, *Mastotermes darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis* e *Coptotermes formosanus*, e peixinhos-de-prata tais como *Lepisma saccharina*.

[0211] Os compostos de acordo com a invenção podem ser usados como agentes pesticidas na forma não modificada, mas são geralmente formulados em composições em várias formas usando adjuvantes de formulação, tais como transportadores, solventes e substâncias tensioativas. As formulações podem estar em várias formas físicas, p.ex., na forma de pós para empoeiramento, géis, pós molháveis, grânulos dispersíveis em água, comprimidos dispersíveis em água, grânulos efervescentes, concentrados emulsificáveis, concentrados microemulsificáveis, emulsões óleo-em-água, óleos aptos a fluir, dispersões aquosas, dispersões oleosas, suspoemulsões, suspensões de cápsulas, grânulos emulsificáveis, líquidos solúveis, concentrados solúveis em água (com água ou um solvente orgânico miscível em água como transportador), filmes de polímeros impregnados ou em outras formas conhecidas, p.ex., a partir do Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, Nações Unidas, Primeira Edição, Segunda Revisão (2010). Tais formulações podem ser usadas diretamente ou diluídas antes do uso. As diluições podem ser feitas, por exemplo, com água,

em fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, óleo ou solventes.

[0212] As formulações podem ser preparadas, por ex., mediante mistura do ingrediente ativo com os adjuvantes de formulação, a fim de se obterem composições sob a forma de sólidos finamente divididos, grânulos, soluções, dispersões ou emulsões. Os ingredientes ativos também podem ser formulados com outros adjuvantes, tais como sólidos finamente divididos, óleos minerais, óleos de origem vegetal ou animal, óleos modificados de origem vegetal ou animal, solventes orgânicos, água, substâncias tensioativas ou combinações dos mesmos.

[0213] Os ingredientes ativos podem estar também contidos em microcápsulas muito finas. As microcápsulas contêm os ingredientes ativos em um transportador poroso. Isso permite que os ingredientes ativos sejam liberados no ambiente em quantidades controladas (por exemplo, liberação lenta). As microcápsulas têm usualmente um diâmetro de 0,1 a 500 microns. Contêm ingredientes ativos em uma quantidade de cerca de 25 a 95% em peso do peso da cápsula. Os ingredientes ativos podem estar sob a forma de um sólido monolítico, sob a forma de partículas finas em dispersão sólida ou líquida ou sob a forma de uma solução adequada. As membranas de encapsulação podem compreender, por exemplo, borrachas naturais ou sintéticas, celulose, copolímeros de estireno/butadieno, poliacrilonitrila, poliacrilato, poliésteres, poliamidas, poliureias, poliuretano ou polímeros quimicamente modificados e xantatos de amido ou outros polímeros que são conhecidos da pessoa perita na técnica. Alternativamente, podem ser formadas microcápsulas

muito finas nas quais o ingrediente ativo está contido na forma de partículas finamente divididas em uma matriz sólida de substância de base, mas as microcápsulas não estão elas próprias encapsuladas.

[0214] Os adjuvantes de formulação que são adequados para a preparação das composições de acordo com a invenção são conhecidos *per se*. Como transportadores líquidos podem ser usados: água, tolueno, xileno, éter de petróleo, óleos vegetais, acetona, cetona de metila e etila, ciclohexanona, anidridos de ácidos, acetonitrila, acetofenona, acetato de amila, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenzeno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres de alquila do ácido acético, álcool de diacetona, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, *p*-dietilbenzeno, dietileno glicol, abietato de dietileno glicol, éter de butila de dietileno glicol, éter de etila de dietileno glicol, éter de metila de dietileno glicol, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, 1,4-dioxano, dipropileno glicol, éter de metila de dipropileno glicol, dibenzoato de dipropileno glicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etila, 2-etylhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, *d*-limoneno, lactato de etila, etileno glicol, éter de butila de etileno glicol, éter de metila de etileno glicol, gama-butirolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexileno glicol, acetato de isoamila, acetato de isobornila, iso-octano, isoforona, isopropilbenzeno, miristato de isopropila, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitila, metoxipropanol, cetona de metila e isoamila, cetona de metila e isobutila, laurato de

metila, octanoato de metila, oleato de metila, cloreto de metileno, *m*-xileno, *n*-hexano, *n*-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, *o*-xileno, fenol, polietileno glicol, ácido propiônico, lactato de propila, carbonato de propileno, propileno glicol, éter de metila de propileno glicol, *p*-xileno, tolueno, fosfato de trietila, trietileno glicol, ácido xilenossulfônico, parafina, óleo mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etila, acetato de amila, acetato de butila, éter de metila de propileno glicol, éter de metila de dietileno glicol, metanol, etanol, isopropanol, e álcoois de peso molecular mais elevado, tais como álcool de amila, álcool de tetraidrofurila, hexanol, octanol, etileno glicol, propileno glicol, glicerol, *N*-metil-2-pirrolidona e similares.

[0215] Transportadores sólidos adequados são, por exemplo, talco, dióxido de titânio, argila de pirofilita, sílica, argila de atapulgita, *kieselguhr*, calcário, carbonato de cálcio, bentonita, montmorilonita de cálcio, cascas de sementes de algodão, farinha de trigo, farinha de soja, pedra-pomes, farinha de madeira, cascas de nozes trituradas, lignina e substâncias similares.

[0216] Um grande número de substâncias de superfície ativa pode ser vantajosamente usado em formulações sólidas e líquidas, especialmente naquelas formulações que podem ser diluídas com um transportador antes do uso. As substâncias de superfície ativa podem ser aniônicas, catiônicas, não iônicas ou poliméricas e podem ser usadas como emulsificantes, agentes umectantes ou agentes de suspensão ou para outros propósitos. Substâncias de superfície ativa

típicas incluem, por exemplo, sais de sulfatos de alquila, tais como laurilsulfato de dietanolâmônio; sais de alquilarilsulfonatos, tais como dodecilbenzenossulfonato de cálcio; produtos de adição de alquilfenol/óxido de alquileno, tais como etoxilato de nonilfenol; produtos de adição de álcool/óxido de alquileno, tais como etoxilato de álcool de tridecila; sabões, tais como estearato de sódio, sais de alquilnaftalenossulfonatos, tais como sais de dibutilnaftalenossulfonato de sódio; ésteres de dialquila de sais de sulfossuccinato, tais como di(2-etylhexil)sulfossuccinato de sódio; ésteres de sorbitol, tais como oleato de sorbitol; aminas quaternárias, tais como cloreto de lauriltrimetilâmônio, ésteres de polietilenoglicol de ácidos graxos, tais como estearato de polietileno glicol, copolímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno, e ésteres de sais de mono- e di-alquilfosfato; e também substâncias adicionais descritas, p.ex., em *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, MC Publishing Corp., Ridgewood Nova Jérsia (1981).

Adjuvantes adicionais que podem ser usados em formulações pesticidas incluem inibidores da cristalização, modificadores da viscosidade, agentes de suspensão, corantes, antioxidantes, agentes de formação de espuma, absorventes de luz, auxiliares de mistura, antiespumantes, agentes de complexação, substâncias neutralizantes ou modificadoras do pH e tampões, inibidores da corrosão, fragrâncias, agentes molhantes, intensificações da adesão, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, lubrificantes, dispersantes, espessantes, anticongelantes, microbicidas e fertilizantes líquidos e sólidos.

[0217] As composições de acordo com a invenção podem incluir um aditivo compreendendo um óleo de origem vegetal ou animal, um óleo mineral, ésteres de alquila de tais óleos ou misturas de tais óleos e derivados de óleo. A quantidade de aditivo de óleo na composição de acordo com a invenção é geralmente de 0,01 a 10 %, com base na mistura a ser aplicada. Por exemplo, o aditivo de óleo pode ser adicionado a um tanque de pulverização na concentração desejada após uma mistura de pulverização ter sido preparada. Aditivos de óleo preferenciais compreendem óleos minerais ou um óleo de origem vegetal, por exemplo óleo de colza, óleo de azeite ou óleo de girassol, óleo vegetal emulsificado, ésteres de alquila de óleos de origem vegetal, por exemplo os derivados de metila, ou um óleo de origem animal, tal como óleo de peixe ou sebo bovino. Aditivos de óleo preferenciais compreendem ésteres de alquila de ácidos graxos C₈-C₂₂, especialmente os derivados de metila de ácidos graxos C₁₂-C₁₈, por exemplo os ésteres de metila de ácido laurílico, ácido palmítico e ácido oleico (laurato de metila, palmitato de metila e oleato de metila, respectivamente). Muitos derivados de óleo são conhecidos do *Compendium of Herbicide Adjuvants*, 10^a Edição, Southern Illinois University, 2010.

As composições inventivas compreendem geralmente de 0,1 a 99% em peso, especialmente de 0,1 a 95% em peso, dos compostos da presente invenção e de 1 a 99,9% em peso de um adjuvante de formulação que inclui preferencialmente de 0 a 25% em peso de uma substância tensioativa. Ao passo que os produtos comerciais podem ser preferencialmente formulados como concentrados, o usuário final empregará normalmente formulações diluídas.

[0218] As taxas de aplicação variam dentro de limites amplos e dependem da natureza do solo, do método de aplicação, da planta de cultura, da praga a ser controlada, das condições climáticas prevalecentes, e outros fatores controlados pelo método de aplicação, pelo momento de aplicação e pela cultura alvo. Como uma orientação geral, os compostos podem ser aplicados a uma taxa de 1 a 2000 L/ha, especialmente de 10 a 1000 L/ha.

[0219] As formulações preferenciais podem ter as seguintes composições (% em peso):

Concentrados emulsionáveis:

ingrediente ativo: 1 a 95%, preferencialmente 60 a 90%

agente tensioativo: 1 a 30%, preferencialmente 5 a 20%

transportador líquido: 1 a 80%, preferencialmente 1 a 35%

Poeiras:

ingrediente ativo: 0,1 a 10%, preferencialmente 0,1 a 5%

transportador sólido: 99,9 a 90%, preferencialmente 99,9 a 99%

Suspensões concentradas:

ingrediente ativo: 5 a 75%, preferencialmente 10 a 50%

água: 94 a 24%, preferencialmente 88 a 30%

agente tensioativo: 1 a 40%, preferencialmente 2 a 30%

Pós molháveis:

ingrediente ativo: 0,5 a 90%, preferencialmente 1 a 80%

agente tensioativo: 0,5 a 20%, preferencialmente 1 a 15%

transportador sólido: 5 a 95%, preferencialmente 15 a 90%

Grânulos:

ingrediente ativo: 0,1 a 30%, preferencialmente 0,1 a 15%

transportador sólido: 99,5 a 70%, preferencialmente 97 a 85%

[0220] Os Exemplos a seguir ilustram adicionalmente, mas não limitam, a invenção.

<u>Pós molháveis</u>	a)	b)	c)
ingredientes ativos	25%	50%	75%
lignossulfonato de sódio	5%	5%	-
lauril sulfato de sódio	3%	-	5%
di-isobutilnaftalenossulfonato de sódio	-	6%	10%
éter de fenol de polietileno glicol (7-8 mol de óxido de etileno)	-	2%	-
ácido silícico altamente disperso	5%	10%	10%
Caulim	62%	27%	-

[0221] A combinação é completamente misturada com os adjuvantes e a mistura é cuidadosamente moída em um moinho adequado, proporcionando pós molháveis que podem ser diluídos com água para originar suspensões da concentração desejada.

<u>Pós para tratamento de sementes a seco</u>	a)	b)	c)

ingredientes ativos	25%	50%	75%
óleo mineral leve	5%	5%	5%
ácido silícico altamente disperso	5%	5%	-
Caulim	65%	40%	-
Talco	-		20

[0222] A combinação é completamente misturada com os adjuvantes e a mistura é completamente moída em um moinho adequado, originando pós que podem ser usados diretamente para tratamento de sementes.

<u>Concentrado emulsionável</u>	
ingredientes ativos	10%
éter de octilfenol de polietileno glicol (4-5 mol de óxido de etileno)	3%
dodecilbenzenossulfonato de cálcio	3%
éter poliglicólico do óleo de rícino (35 moles de óxido de etileno)	4%
Ciclo-hexanona	30%
mistura de xilenos	50%

[0223] Emulsões de qualquer diluição requerida, que podem ser usadas na proteção de plantas, podem ser obtidas a partir deste concentrado por diluição com água.

<u>Poeiras</u>	a)	b)	c)
Ingredientes ativos	5%	6%	4%
Talco	95%	-	-
Caulim	-	94%	-
carga mineral	-	-	96%

[0224] Os pós prontos para utilizar são obtidos por mistura da combinação com o veículo e moendo a mistura em um moinho adequado. Tais pós também podem ser usados para

revestimentos a seco para sementes.

Grânulos de extrusora	
Ingredientes ativos	15%
lignossulfonato de sódio	2%
carboximetilcelulose	1%
Caulim	82%

[0225] A combinação é misturada e moída com os adjuvantes, e a mistura é umedecida com água. A mistura é extrudada e depois seca em uma corrente de ar.

Grânulos revestidos	
Ingredientes ativos	8%
polietilenoglicol (p. mol. 200)	3%
Caulim	89%

[0226] A combinação finamente moída é uniformemente aplicada, em um misturador, ao caulim umedecido com polietileno glicol. Deste modo são obtidos grânulos revestidos não empoeirados.

Suspensão concentrada

ingredientes ativos	40%
propileno glicol	10%
éter nonilfenol polietilenoglicólico (15 mol de óxido de etileno)	6%
Lignossulfonato de sódio	10%
carboximetilcelulose	1%
óleo de silicone (na forma de uma emulsão a 75% em água)	1%
Água	32%

[0227] A combinação finamente moída é intimamente misturada com os adjuvantes, dando uma suspensão concentrada

a partir da qual suspensões de qualquer diluição desejada podem ser obtidas por diluição com água. Utilizando essas diluições, as plantas vivas bem como o material de propagação de plantas podem ser tratados e protegidos contra infestação por microrganismos, por pulverização, derramamento ou imersão.

Concentrado apto a fluir para o tratamento de sementes

ingredientes ativos	40%
propileno glicol	5%
copolímero butanol PO/EO	2%
Triestirenofenol com 10-20 moles de EO	2%
1,2-benzisotiazolin-3-ona (na forma de uma solução a 20% em água)	0,5%
sal de cálcio de pigmento monoazo	5%
Óleo de silicone (na forma de uma emulsão a 75% em água)	0,2%
Água	45,3%

[0228] A combinação finamente moída é intimamente misturada com os adjuvantes, dando uma suspensão concentrada a partir da qual suspensões de qualquer diluição desejada podem ser obtidas por diluição com água. Utilizando essas diluições, as plantas vivas bem como o material de propagação de plantas podem ser tratados e protegidos contra infestação por microrganismos, por pulverização, derramamento ou imersão.

Suspensão de Cápsulas de Liberação Lenta

[0229] 28 partes de uma combinação são misturadas com 2 partes de um solvente aromático e 7 partes da mistura de diisocianato/polimetileno-polifenilisocianato de tolueno (8:1). Esta mistura é emulsificada em uma mistura de 1,2

partes de álcool polivinílico, 0,05 partes de um antiespumante e 51,6 partes de água até ser alcançado o tamanho de partículas desejado. A esta emulsão é adicionada uma mistura de 2,8 partes de 1,6-diamino-hexano em 5,3 partes de água. A mistura é agitada até a reação de polimerização estar completa. A suspensão de cápsulas obtida é estabilizada por adição de 0,25 partes de um espessante e 3 partes de um agente dispersante. A formulação de suspensão para cápsulas contém 28% dos ingredientes ativos. O diâmetro médio das cápsulas é de 8 a 15 microns. A formulação resultante é aplicada às sementes como uma suspensão aquosa em um aparelho adequado para aquele propósito.

[0230] Os tipos de formulação incluem um concentrado em emulsão (EC), um concentrado em suspensão (SC), uma suspoemulsão (SE), uma suspensão de cápsulas (CS), um grânulo dispersível em água (WG), um grânulo emulsificável (EG), uma emulsão, água em óleo (EO), uma emulsão, óleo em água (EW), uma microemulsão (ME), uma dispersão em óleo (OD), um fluido miscível em óleo (OF), um líquido miscível em óleo (OL), um concentrado solúvel (SL), uma suspensão de volume ultrabaixo (SU), um líquido de volume ultrabaixo (UL), um concentrado técnico (TK), um concentrado dispersível (DC), um pó molhável (WP), um grânulo solúvel (SG) ou qualquer formulação tecnicamente possível em combinação com adjuvantes agricolarmente aceitáveis.

Exemplos preparatórios:

[0231] "Mpt." significa ponto de fusão em °C. Os radicais livres representam grupos metila. As medições por RMN de ¹ H foram registradas em um espetrômetro Brucker 400MHz, os desvios químicos são fornecidos em ppm em relação a um padrão

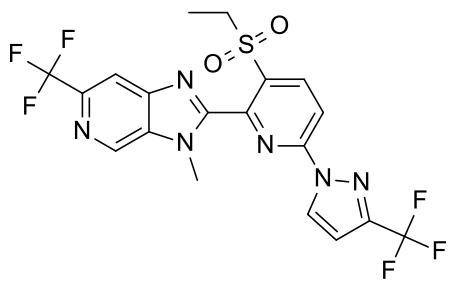
de TMS. Os espectros foram medidos nos solventes deuterados indicados.

Métodos de LCMS:

Método 1:

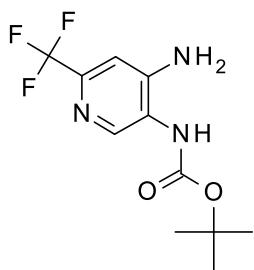
[0232] Os espectros foram registrados em um Espectrômetro de Massa da Waters (Espectrômetro de massa de quadrupolo simples SQD, SQDII ou ZQ) equipado com uma fonte de eletropulverização (Polaridade: ions positivos ou negativos, Capilar: 3,00 kV, Gama do cone: 30-60 V, Extrator: 2,00 V, Temperatura da Fonte: 150 °C, Temperatura de Dessolvatação: 350 °C, Fluxo de Gás no Cone: 0 L/Hora, Fluxo de Gás de Dessolvatação: 650 L/Hora, Gama de massas: 100 até 900 Da) e um UPLC Acquity da Waters: Bomba binária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diódos. Desgaseificador de solvente, bomba binária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diódos. Coluna: UPLC HSS T3 da Waters, 1,8 mm, 30 x 2,1 mm, Temp: 60 °C; Gama de comprimentos de onda do DAD (nm): 210 a 500, Gradiente de Solventes: A = água + MeOH a 5% + HCOOH a 0,05%, B= Acetonitrila + HCOOH a 0,05%; gradiente: B a 10-100% em 1,2 min; Fluxo (mL/min) 0,85

Exemplo H1: 2-[3-etilsulfonil-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Composto P3, tabela P):

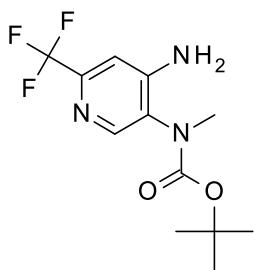


(Composto P3, tabela P)

Passo A: N-[4-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato

de *tert*-butila

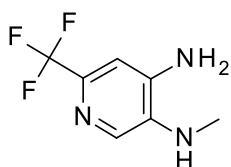
[0233] A uma solução de 6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina (3,14 g, 17,73 mmol, preparada como descrito em US 7,767,687) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado carbonato de *tert*-butoxicarbonila e *tert*-butila (4,64 g, 21,27 mmol) e a mistura foi agitada a 50 °C. Após 8 horas, 1,1 g (5,0 mmol) de *tert*-butoxicarbonila e *tert*-butila foram adicionados, e a agitação a 50 °C continuou durante 4 horas adicionais. A mistura reacional foi depois concentrada *in vacuo*, e o resíduo marrom foi suspenso em diclorometano, filtrado e seco *in vacuo* para dar o composto do título como cristais brancos. LCMS (método A): tempo de retenção: 0,79min; 278 (M+H).

Etapa B: N-[4-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]-N-metilcarbamato de *tert*-butila

[0234] A uma suspensão agitada de hidreto de sódio (0,648 g, 14,85 mmol) em 30 mL de N,N-dimetilformamida, N-[4-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *tert*-butila (3,92 g, 14,14 mmol) dissolvido em 20 mL de N,N-dimetilformamida foi adicionado gota a gota ao longo de um período de 20 min

a 20-25 °C. Após 15 min de agitação à temperatura ambiente, iodometano (2,21 g, 15,55 mmol) foi adicionado. Após 30min à temperatura ambiente, a mistura foi vertida para cima de 200mL de água, extraída duas vezes com acetato de etila, e as frações orgânicas combinadas lavadas sucessivamente com água e solução saturada de cloreto de sódio, secaas com Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi recristalizado a partir de acetato de etila/heptano para dar o composto do título (3,18 g) como cristais brancos. LCMS (método A): tempo de retenção: 0,85min; 292 (M+H).

Passo C: N3-metil-6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina



[0235] A uma solução incolor, límpida de N-[4-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]-N-metil-carbamato de *tert*-butila (3,53 g, 12,119 mmol) em dioxano, cloreto de hidrogênio (18 mL de uma solução a 2 M em água, 36,36 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até ao refluxo. Após a evolução de gás ter cessado, a mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente, e tratada com hidrogenocarbonato de sódio sólido (3,1 g, 36,9 mmol). A suspensão foi diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com água e salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas *in vacuo* para dar 2,25 g do composto do título como cristais incolores, Mpt 138-140 °C. LCMS (método A): tempo de retenção 0,24min, 192 (M+H).

[0236] Alternativamente, se pode obter N3-metil-6-(trifluorometil)piridino-3,4-diamina através do

procedimento que se segue:

[0237] A uma solução de 6-(trifluorometil)piridino-3,4-diamina (2,0 g, 12,2 mmol) e carbonato de potássio (3,2 g, 23,1 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado iodometano (0,8 mL). A mistura reacional foi agitada a 30°C por 18 horas. O carbonato de potássio foi separado por filtração, o filtrado foi seco *in vacuo* e purificado com coluna de cromatografia em sílica gel eluindo com (petróleo/acetato de etila = 4:3) para originar o composto do título como um sólido amarelo-claro (0,32 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,57 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,82 (s, 2 H), 5,23 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) -60,12 (s, 3 F).

Passo D: N-[4-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-ethylsulfonil-N-metil-piridina-2-carboxamida e 3-ethylsulfonil-N-[5-(metilamino)-2-(trifluorometil)-4-piridil]piridina-2-carboxamida:

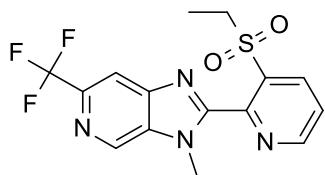


[0238] A uma solução de N3-metil-6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina (16,70 g, 87,37 mmol) em THF (167,0 mL) foi adicionado Et₃N (22,32 g, 218,4 mmol). A mistura reacional resfriou até 0°C e cloreto de 3-ethylsulfonilpiridina-2-carbonila (18,37 g, 78,63 mmol, preparado como descrito em WO 2013 018928) dissolvido em diclorometano (170 mL) foi adicionado gota a gota a 0-10°C à mistura ao longo de 1 hora. Após 1,5 horas, a LC/MS detectou

o produto desejado a $R_t = 0,74$. O banho de gelo foi removido e se permitiu que a mistura reacional aquecesse até à temperatura ambiente e foi agitada durante 12 horas. A mistura reacional foi depois diluída com NH_4Cl saturado, a fase orgânica separada, e a fase aquosa extraída de volta com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano e adsorvido em *teflon bulk sorbents*, e purificado sobre um cartucho de sílica gel (*RF200*) eluindo com ciclohexano/acetato de etila. Isto deu o composto do título como uma mistura de isômeros de região de amida que foi usada no próximo passo sem purificação adicional.

LCMS (método 1); $R_t = 0,73$ min, $[\text{M}+\text{H}] 389$ e $0,8$ min $[\text{M}+\text{H}] 389$.

Passo E: 2-(3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina:



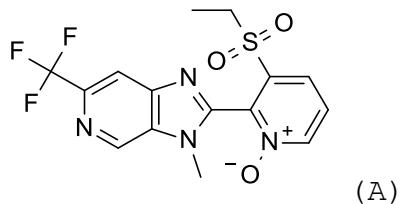
[0239] Uma solução amarela da mistura de produtos em bruto do passo D (26,72 g, 68,80 mmol) em 270 mL de acético foi agitada a 120°C durante a noite. Após resfriamento, a mistura foi diluída com tolueno e concentrada *in vacuo*.

[0240] O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano e adsorvido em *teflon bulk sorbents*, e purificado sobre um cartucho de sílica gel (*Torent*) eluindo com heptano:EtOAc para dar o produto do título como sólido bege.

LCMS (método 1): tempo de retenção 0,78 minutos, $(\text{M}+\text{H}) =$

371. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,36 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H); 3,77 (q, $J=7,3$ Hz, 2 H); 3,90 (s, 3 H); 7,77 (dd, $J=8,1, 4,8$ Hz, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 8,55 (dd, $J=8,1, 1,8$ Hz, 1 H); 9,00 (s, 1 H); 9,02 (dd, $J=4,8, 1,8$ Hz, 1 H).

Passo F: 2-(3-etilsulfonil-1-oxido-piridín-1-ilo-2-il)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (A):



Método A:

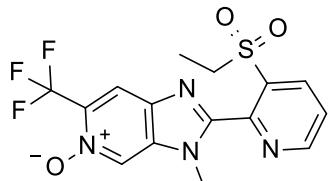
[0241] A uma solução de 2-(3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (18,70 g, 50,49 mmol) em diclorometano (187,0 mL) foi adicionado ácido *meta*-cloroperbenzoico (13,69 g, 55,53 mmol). A solução amarela foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente, e diluída com solução aquosa de tiossulfato de sódio. A mistura reacional foi extraída com diclorometano, as frações orgânicas combinadas lavadas com Na_2CO_3 , secas sobre MgSO_4 , e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano e adsorvido em *teflon bulk sorbents*, e purificado sobre um cartucho de sílica gel (TORENT) eluindo com heptano/acetato de etila e depois diclorometano:metanol. Isto deu o produto do título como o produto eluindo em primeiro lugar.

LCMS (método 1): tempo de retenção 0,72 min, $(\text{M}+\text{H}) = 387$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,35 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H); 3,39 – 3,52 (m, 1 H); 3,66 – 3,82 (m, 1 H); 3,87 (s, 3 H); 7,71 (dd, $J=8,1, 6,6$ Hz, 1 H); 8,00 (dd, $J=8,1, 0,7$ Hz, 1

H); 8,13 (d, $J=0,7$ Hz, 1 H); 8,55 (dd, $J=6,6, 0,7$ Hz, 1 H) 9,03 (s, 1 H).

O produto eluindo em segundo lugar foi

2-(3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-5-oxido-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridín-5-io (B):

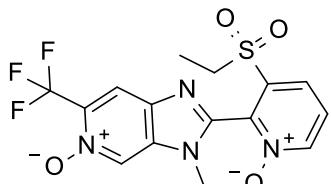


(B)

LCMS (método 1): tempo de retenção 0,64 min, ($M+H$) = 387. 1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,37 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H); 3,76 (q, $J=7,5$ Hz, 2 H); 3,77 (s, 3H); 7,77 (dd, $J=8,1, 4,8$ Hz, 1 H); 8,09 (s, 1 H); 8,55 (dd, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1 H); 8,71 (s, 1 H); 9,01 (dd, $J=4,8, 1,5$ Hz, 1 H).

Como produto eluindo em terceiro lugar foi isolado

2-(3-etilsulfonil-1-oxido-piridín-1-io-2-il)-3-metil-5-oxido-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridín-5-io (C):



(C)

LCMS (método 1): tempo de retenção 0,55 min, ($M+H$) = 403. 1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,36 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H); 3,33 – 3,54 (m, 1 H); 3,60 – 3,80 (m, 1 H); 7,72 (dd, $J=8,1, 6,6$ Hz, 1 H); 7,99 (dd, $J=8,1, 0,7$ Hz, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 8,54 (dd, $J=6,6, 0,7$ Hz, 1 H); 8,68 (s, 1 H).

A razão dos produtos foi (A):(B):(C) 9:15:1.

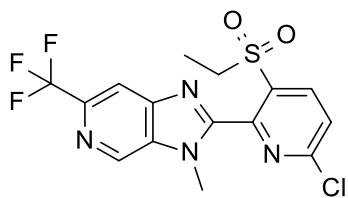
Método B:

[0242] A uma solução de 2-(3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (1,00 g, 2,70 mmol) e peróxido de hidrogênio e ureia (0,288 g, 1,10

eq, 2,97 mmol) em diclorometano (10,0 mL) foi lentamente adicionado anidrido do ácido trifluoroacético (1,15 g, 0,759 mL, 5,40 mmol) a 0 °C. Após 30 min, o banho de gelo foi removido e se permitiu que a mistura reacional aquecesse até à temperatura ambiente.

[0243] A LC/MS após 3 horas detectou o produto desejado a Rt = 0,72, o produto B a Rt = 0,64, e o produto D a Rt = 0,55. Foram agitados ao longo do fim de semana à temperatura ambiente. O processamento e purificação de acordo com o método A deu os mesmos três produtos (A):(B):(C) em uma razão de 9:3:1.

Passo G: 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina

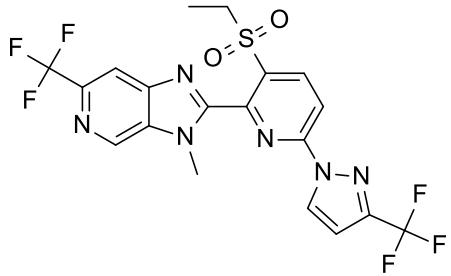


[0244] 2-(3-etilsulfonil-1-oxido-piridín-1-ilo-2-il)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (1,38 g, 1,00 eq, 3,57 mmol) e cloreto de fosforila (29,61 g, 18 mL, 53,5 eq, 191,2 mmol) foram misturados em frasco de micro-ondas e aquecidos a 130 °C durante 6 horas no micro-ondas. A LCMS após este período mostrou completação da reação. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* e purificada sobre cartucho de sílica gel (*Rf*200), eluindo com ciclohexano:acetato de etila para dar o composto do título como um sólido branco:

LCMS (método 1): tempo de retenção 0,95 minutos, (M+H) = 405/407. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,41 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H); 3,64 (q, *J*=7,5 Hz, 2 H); 4,11 (s, 3 H); 7,89

(d, $J=8,4$ Hz, 1 H); 8,49 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H); 9,65 (s, 1 H).

Passo H: 2-[3-etilsulfonil-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Composto P3, tabela P):



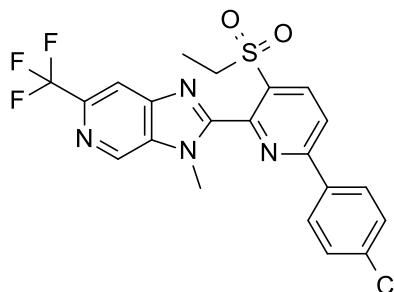
(Composto P3, tabela P)

[0245] Uma solução de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (0,034 g, 0,25 mmol) em DMF (2,0 mL, 26 mmol) foi resfriada até 0°C e tratada com hidreto de sódio (60% em óleo, 0,013 g, 0,32 mmol). A reação foi agitada 20 min a 0°C e depois tratada com 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (0,10 g, 0,25 mmol) e se permitiu que a reação aquecesse e foi agitada à temperatura ambiente. A LCMS mostrou a completação da reação após 30 min. A reação foi diluída com éter de *tert*-butila e dimetila, e depois extinta com sol. de NaHCO₃. A camada orgânica foi separada, lavada 2x com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano, adsorvido em *teflon bulk sorbents*, e depois purificado sobre um cartucho de sílica gel (Rf200) eluindo com ciclohexano/acetato de etila, para dar o composto do título como um sólido branco. M.pt 261-263 °C.

LCMS (método 1): tempo de retenção 1,07 min, (M+H) = 505. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,38 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H); 3,73 (q, $J=7,5$ Hz, 2 H); 3,93 (s, 3 H); 6,80 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H); 8,15 (d, $J=0,7$ Hz, 1 H); 8,45 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 8,59

(dd, $J=2,6, 0,92$ Hz, 1 H) 8,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H).

Exemplo H2: 2-[6-(4-clorofenil)-3-etilsulfonil-2-piridil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Composto P1, tabela P):



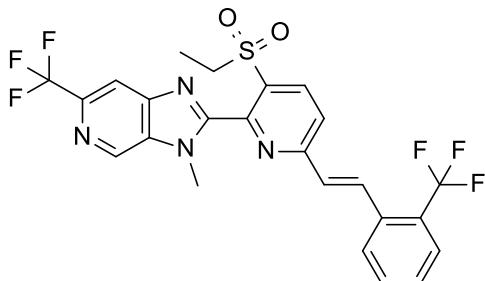
(Composto P1, tabela P)

[0246] Em um frasco *supelco*, 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Passo G, exemplo P1, 0,04 g, 0,1 mmol) dissolvida em 1,4-dioxano (1 mL) foi tratada com ácido (4-clorofenil)borônico (0,02 g, 0,1 mmol) e K_2CO_3 anidro (0,04 g, 0,3 mmol) e a mistura purgada com árgon durante 10 min. Depois, paládio-tris-trifenilfosfina (0,01 g, 0,01 mmol) foi adicionada e a solução aquecida a 100 °C. A análise de LCMS após 4 horas mostrou completação da reação. A mistura reacional foi diluída com água e acetato de etila, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano, adsorvido em *teflon bulk sorbents*, e depois purificado sobre um cartucho de sílica gel (*Rf200*) eluindo com ciclohexano/acetato de etila, para dar o composto do título como um sólido amarelo. M.pt 255-256 °C.

LCMS (método 1): tempo de retenção 1,11 min, ($M+H$) = 481/483. 1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,39 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H); 3,79 (q, $J=7,5$ Hz, 2 H); 3,95 (s, 3 H); 7,51 (d, $J=8,8$

Hz, 2 H); 8,06 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H); 8,11 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H;) 8,15 (s, 1 H); 8,57 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H); 9,02 (s, 1 H).

Exemplo **H3:** 2-[3-etilsulfonil-6-[(E) -2-(trifluorometil)fenil]vinil]-2-piridil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (composto P2, tabela P):



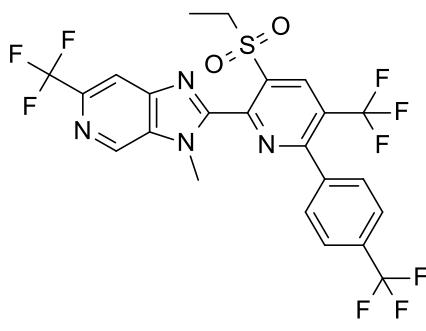
(composto P2, tabela P)

[0247] Em um frasco de micro-ondas, 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Passo G, exemplo P1, 0,10 g, 0,25 mmol), K_2CO_3 anidro (0,068 g, 0,49 mmol), 2-(trifluorometil)estireno (0,043 g, 0,037 mL, 0,25 mmol) dissolvido em acetonitrila foram desgasificados. A esta mistura foi adicionado acetato de paládio (II) (0,0051 g, 0,022 mmol) e a mistura depois tratada durante 45 min a 140 °C. Após este tempo, uma porção adicional de 2-(trifluorometil)estireno (0,074 mL) e acetato de paládio (II) (0,0028 g, 0,050 eq, 0,012 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida no micro-ondas 1 hora a 140 °C. Após este tempo, a mistura reacional foi filtrada sobre hyflo, e o filtrado diluído com acetato de etila e lavado sucessivamente com HCl a 1 N, água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado *in vacuo*. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano, adsorvido em *teflon bulk sorbents*, e depois purificado sobre um cartucho de sílica gel (*Rf200*), eluindo com ciclohexano/acetato de etila. A purificação adicional

por HPLC de fase invertida deu o composto do título como espuma branca.

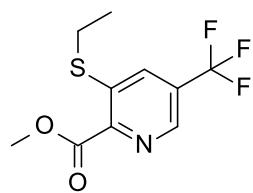
LCMS (método 1): tempo de retenção 1,14 min, (M+H) = 541. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,40 (t, *J*=7,3Hz, 3 H); 3,86 (q, *J*=7,34 Hz, 2 H); 4,00 (s, 3 H); 7,24 (d, *J*=15,7 Hz, 1 H); 7,46 - 7,52 (m, 1 H); 7,62 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H); 7,71 - 7,77 (m, 2 H) 7,85 (d, *J*=7,75 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,25 (dd, *J*=15,7, 2,20 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 9,03 (s, 1 H).

Exemplo H4: 2-[3-etilsulfonil-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (composto P4, tabela P)



(composto P4, tabela P)

Passo A: 3-Etilsulfanil-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxilato de metila:

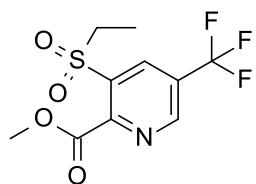


[0248] Uma solução de 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxilato de metila (30 g, 125 mmol, Número de Registro CAS [655235-65-7]) foi dissolvida em DMF (630 mL). Etanotiolato de sódio (12,87 g, 138 mmol) foi adicionado em porções mantendo a temperatura abaixo de 20 °C. Se permitiu que a mistura reacional agitasse durante

a noite após o que a análise de LCMS/TLC mostrou a completação da reação. A mistura foi diluída com água, extraída com AcOEt (3 vezes), e as fases orgânicas combinadas lavadas sucessivamente com NH₄Cl aquoso saturado e salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentradas *in vacuo*. O composto do título em bruto foi usado para o próximo passo sem purificação adicional.

LCMS (método 1); Rt= 0,96min, [M+H] 266. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,43 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H); 3,00 (q, *J*=7,5 Hz, 2 H); 4,04 (s, 3 H); 7,87 (d, *J*=1,1 Hz, 1 H); 8,66 (d, *J*=1,1 Hz, 1 H).

Passo B: 3-etilsulfonil-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxilato de metila

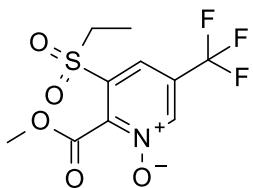


[0249] Uma solução de 3-etilsulfanil-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxilato de metila (5,94 g, 22,4 mmol) em diclorometano (200 mL) foi resfriada até 0 °C. A esta solução foi adicionado *m*-CPBA (11,0 g, 44,8 mmol) em pequenas porções a 0 °. Após 2 horas se permitiu que a solução aquecesse até à temperatura ambiente e foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente após o que a LCMS mostrou a completação da reação. A mistura reacional foi vertida em NaHCO₃ aq. E solução aquosa saturada de tiossulfato de sódio. A mistura foi depois extraída com diclorometano (3x), lavada com salmoura, seca sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia *Combi flash* eluindo com um gradiente de ciclohexano + acetato de etila a 0-30%. Isto deu o composto

do título como um sólido branco.

LCMS (método 1); Rt= 0,76min, [M+H] 298. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,39 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H); 3,57 (q, $J=7,5$ Hz, 2 H); 4,08 (s, 3 H); 8,61 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H); 9,11 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H).

Passo C: 3-Etilsulfonil-1-oxido-5-(trifluorometil)piridín-1-io-2-carboxilato de metila

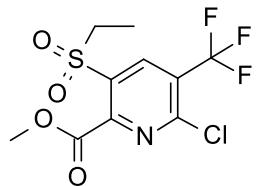


[0250] Uma solução de 3-etilsulfonil-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxilato de metila (7,5 g, 25 mmol, preparado como descrito em) em diclorometano (80 mL) foi resfriada até 0°C e complexo de ureia e peróxido de hidrogênio (5,1 g, 53 mmol) adicionado em pequenas porções. A esta mistura foi adicionado anidrido trifluoroacético (11 g, 7,2 mL, 50,0 mmol) mantendo a temperatura de reação a 0 °C. Se permitiu que a mistura reacional aquecesse até à rt e foi agitada durante a noite. Após este tempo, a reação foi extinta com solução aquosa de hidrogenossulfito de sódio, e agitada durante 15 min. A mistura resultante foi vertida em HCl a 0,5 M e extraída 3 vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de NaHCO₃, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia *Combi flash* eluindo com um gradiente de ciclohexano + acetato de etila a 0-100%, para dar o composto do título como um sólido branco.

LCMS (método 1); Rt= 0,70min, [M+H] 314. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,39 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H); 3,38 (q,

$J=7,5$ Hz, 2 H); 4,08 (s, 3 H); 7,93 (d, $J=0,7$ Hz, 1 H); 8,62 (d, $J=0,7$ Hz, 1 H).

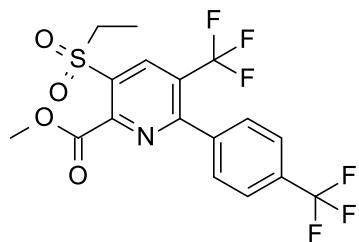
Passo D: 6-Cloro-3-etilsulfonil-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxilato de metila



[0251] Uma amostra de 3-etilsulfonil-1-oxido-5-(trifluorometil)piridín-1-io-2-carboxilato de metila (1,43 g, 4,57 mmol) e cloreto de fosforila (24,3 mL) foram colocadas em dois frascos de micro-ondas e os frascos agitados a 130°C durante 6 horas no micro-ondas. Após este tempo, os conteúdos dos frascos foram combinados e concentrados *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado sobre cartucho de sílica gel (*Rf*200) eluindo com ciclohexano/acetato de etila para dar o produto do título como cristais brancos.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,39 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H); 3,55 (q, $J=7,5$ Hz, 2 H); 4,07 (s, 3 H); 8,61 (s, 1 H).

Passo E: 3-Etilsulfonil-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-2-carboxilato de metila:

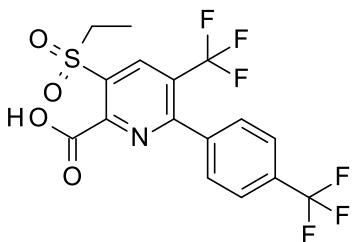


[0252] Uma solução de 6-cloro-3-etilsulfonil-5-(trifluorometil)piridina-2-carboxilato de metila (0,285 g, 0,86 mmol) em 1,4-dioxano (7 mL) foi tratada com ácido [4-(trifluorometil)fenil]borônico (0,212 g, 1,12 mmol) e K_2CO_3

anidro (0,356 g, 3,00 eq, 2,58 mmol) e a mistura purgada com argon durante 10 min. A esta mistura foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,0993 g, 0,100 eq, 0,0859 mmol) e a solução aquecida a 100°C durante 3 hr, após o que a LCMS mostrou boa conversão da reação. A mistura reacional foi diluída com sol sat de NH₄Cl, água e acetato de etila. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano e adsorvido em teflon *bulk sorbents*. A purificação sobre um cartucho de sílica gel (*Rf*200), eluindo com ciclohexano/acetato de etila, deu o composto do título como um sólido branco.

LCMS (método 1); Rt= 1,09 min, [M+H] 442. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm: 1,44 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H); 3,59 (q, *J*=7,5 Hz, 2 H); 4,06 (s, 3 H); 7,70 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H); 7,78 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H); 8,73 (s, 1 H).

Passo F: ácido 3-etilsulfonil-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-2-carboxílico:

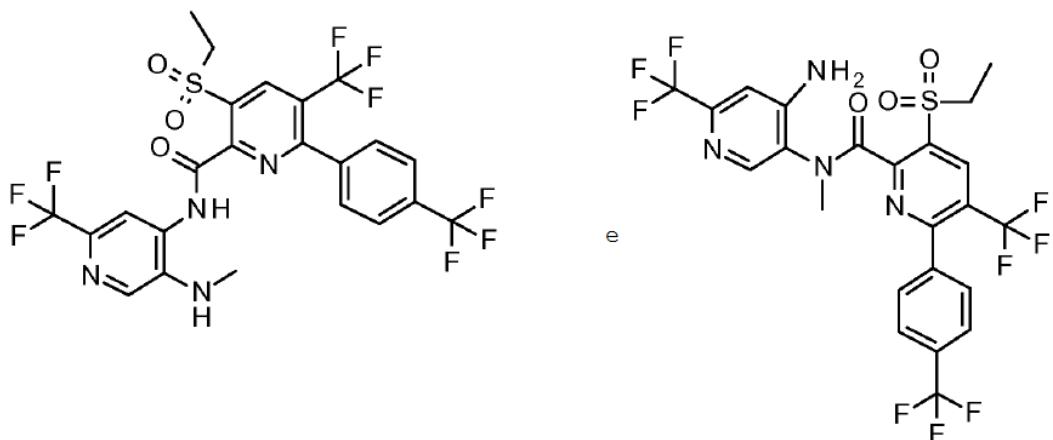


[0253] 3-Etilsulfonil-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-2-carboxilato de metila (0,28 g, 0,63 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano/H₂O 3:1 (10 mL) e tratado com hidróxido de lítio hidratado (0,028 g, 0,67 mmol) à temperatura ambiente. A análise de LCMS após agitação durante 3 horas mostrou reação. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* e absorvida em acetato de etila e HCl aquoso a 10%. A camada orgânica foi separada e lavada

com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo* para dar o composto do título como sólido bege que foi usado no próximo passo sem purificação adicional.

LCMS (método 1); $\text{R}_t = 0,88$ min, $[\text{M}+\text{H}] = 428$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,42 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H); 3,75 (q, $J=7,3$ Hz, 2 H); 4,98 (s 1, 1 H); 7,70 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H); 7,79 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H); 8,86 (s, 1 H).

Passo G: 3-etilsulfonil-N-[5-(metilamino)-2-(trifluorometil)-4-piridil]-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-2-carboxamida e N-[4-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-etilsulfonil-N-metil-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-2-carboxamida:



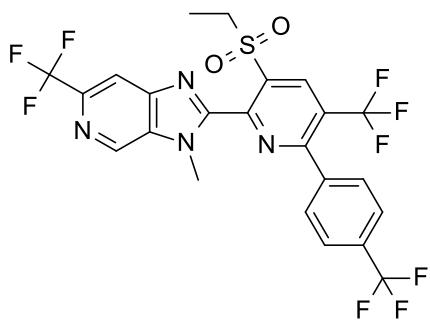
[0254] Uma solução de ácido 3-etilsulfonil-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-2-carboxílico (0,10 g, 0,23 mmol), EDCI (0,049 g, 0,26 mmol) e N³-metil-6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina (0,049 g, 0,26 mmol, passo C, exemplo P1) em piridina (3,0 mL) foi agitada a 120 °C. Após 2 horas, a LC/MS mostrou progresso suficiente da reação para processamento. A mistura reacional foi vertida em água, e extraída com acetato de etila (X3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura,

secas sobre Na_2SO_4 e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano e adsorvido em *teflon bulk sorbents*. A purificação sobre um cartucho de sílica gel (*Rf200*), eluindo com Gradiente de ciclohexano/acetato de etila,

deu uma mistura dos compostos do título como um sólido amarelo.

LCMS (método 1); Rt= 1,10 min, [M+H] 601; Rt= 1,14 min, [M+H] 601;.

Passo H: 2-[3-etilsulfonil-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (composto P4, tabela P):



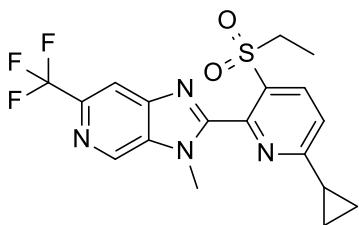
(composto P4, tabela P)

[0255] Uma solução amarela de 3-etsulfonil-N-[5-(metilamino)-2-(trifluorometil)-4-piridil]-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-2-carboxamida e N-[4-amino-6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-etsulfonil-N-metil-5-(trifluorometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-2-carboxamida: (0,055 g, 0,092 mmol) em ácido acético (1 mL) foi agitada a 120°C durante 18 horas. A análise de LCMS após este tempo mostrou completação da reação. A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente, diluída com tolueno e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano e

adsorvido em *teflon bulk sorbents*. A purificação sobre um cartucho de sílica gel (*Rf200*), eluindo com um gradiente de ciclohexano/acetato de etila, deu uma mistura dos compostos do título como um sólido branco. M.pt. 140 - 142 °C.

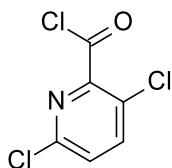
LCMS (método 1); Rt= 1,17 min, [M+H] 583. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,47 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H); 3,94 (q, *J*=7,5 Hz, 2 H); 7,72 - 7,76 (m, 2 H); 7,78 - 7,82 (m, 2 H); 3,94 (q, *J*=7,34 Hz, 2 H); 3,96 (s, 3 H); 8,92 (s, 1 H); 9,01 (s, 1 H).

Exemplo H5: 2-(6-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Composto P15, tabela P)



(Composto P15, tabela P)

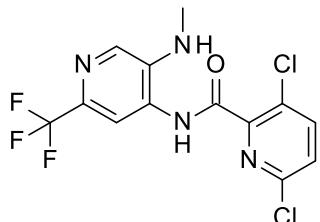
Passo A: cloreto de 3,6-dicloropiridina-2-carbonila



[0256] Uma amostra de ácido 3,6-dicloropiridina-2-carboxílico (5,00 g, 24,7 mmol) foi diluída em diclorometano (200 mL) e dimetilformamida (0,124 mL, 1,6 mmol) foi adicionada. A esta solução foi adicionado cloreto de oxalila (3,15 mL, 34,6 mmol) gota a gota à temperatura ambiente ao longo de 10 min (evolução de gás). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente, e, após 2,5 h, 1 mL adicional de cloreto de oxalila foi adicionado e a agitação continuou durante 1 hr. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada *in vacuo* e usada no próximo passo sem purificação

adicional.

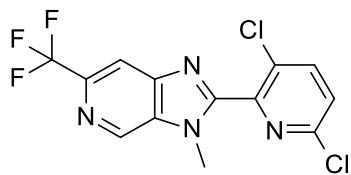
Passo B: 3,6-dicloro-N-[5-(metilamino)-2-(trifluorometil)-4-piridil]piridina-2-carboxamida



[0257] A uma solução de N³-metil-6-(trifluorometil)piridina-3,4-diamina (52,0 g, 272 mmol) em tetraidrofurano (260 mL) foi adicionada trietilamina (95,8 mL, 680 mmol). A solução vermelha foi resfriada até 0°C e cloreto de 3,6-dicloropiridina-2-carbonila (51,5 g, 245 mmol) em diclorometano (156 mL) foi adicionada gota a gota a 0-10°C ao longo de 90 min. O banho de gelo foi removido após 1 h e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. A análise de LC-MS mostrou maioritariamente massa desejada após 2 horas. A mistura reacional foi agitada durante a noite e depois lavada com sol sat de NH₄Cl e a mistura foi concentrada *in vacuo* para se remover o tetraidrofurano. O resíduo foi depois extraído com 1,2 L de diclorometano (800 mL), etilacetato e novamente 1 L de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o composto do título como um sólido marrom.

LCMS (método 1): 366 (M+H⁺); tempo de retenção: 0,83 min.

Passo C: 2-(3,6-dicloro-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina

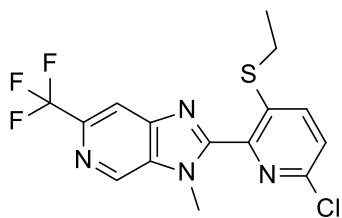


[0258] Uma solução amarela de 3,6-dicloro-N-[5-(metilamino)-2-(trifluorometil)-4-piridil]piridina-2-carboxamida (99,3 g, 272 mmol) em ácido acético (298 mL) foi agitada à temperatura do banho de 110 °C durante 16 horas. Se permitiu que a mistura reacional até à temperatura ambiente após o que a análise de LC-MS mostrou massa desejada. Tolueno foi adicionado e a mistura foi concentrada *in vacuo*. Ao resíduo foram adicionados ciclohexano e diclorometano e a mistura obtida foi agitada sob vácuo a 50°C a 800 mbar. A pasta foi adicionalmente diluída com ciclohexano e o sólido filtrado na bomba. O bolo foi lavado com ciclohexano (misturado com pequenas quantidades de DCM) e seco sob vácuo. Tolueno foi adicionado, a mistura foi evaporada e seca sob vácuo a 60 °C e 20 mbar para se removerem os vestígios de ácido acético, dando o composto do título como um sólido marrom.

LCMS (método 1): 348 (M+H⁺); tempo de retenção: 0,95 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 4,04 (s, 3 H) 7,51 (d, J=8,44 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=8,44 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H)

Passo D: 2-(6-cloro-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina



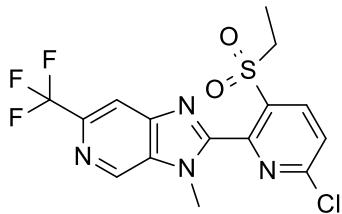
[0259] Uma amostra de 2-(3,6-dicloro-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (1,14 g, 3,28 mmol) foi dissolvida em tetraidrofuranol sob árgon. Etanotiol de sódio (0,311 g, 3,28 mmol) foi adicionado porção a porção à

temperatura ambiente. A mistura reacional marrom foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, momento em que a análise de LC-MS mostrou completação da reação com formação do produto desejado. A mistura reacional foi tratada com NH₄Cl seguida por água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre sílica gel para dar o composto do título como um sólido bege.

LCMS (método 1): 373 (M+H⁺); tempo de retenção: 1,02 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,35 (t, J=7,34 Hz, 3 H) 2,97 (q, J=7,34 Hz, 2 H) 4,11 (s, 3 H) 7,44 (d, J=8,44 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,44 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=0,73 Hz, 1 H) 8,97 (s, 1 H)

Passo E: 2-(6-cloro-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina



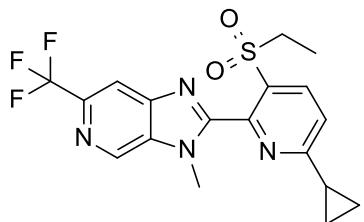
[0260] A 0°C, *m*-CPBA (2,35 g, 10,5 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-(6-cloro-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (1,86 g, 4,99 mmol) em clorofórmio (46,5 mL). Após a adição, o banho de gelo foi mantido durante 10 min e depois se permitiu que a solução leitosa aquecesse até à rt. A mistura reacional foi agitada uma noite à temperatura ambiente. Após este tempo, uma porção adicional de *M*-CPBA (1,12 g, 4,99 mmol) foi adicionada, a mistura foi agitada 2 horas à temperatura ambiente. A análise de LC/MS mostrou a completação da reação.

Solução aquosa saturada de tiossulfato de sódio e NaHCO₃ aq sat foram adicionados e a mistura agitada 1 hora. A camada orgânica foi separada, extraída com NaHCO₃, seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O produto em bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre sílica gel para dar o composto do título como um sólido branco.

LCMS (método 1): 406 (M+H⁺); tempo de retenção: 0,95 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,37 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 3,79 (q, *J*=7,46 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 7,75 (d, *J*=8,44 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=8,44 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H)

Passo F: 2-(6-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Composto P15, tabela P)



(Composto P15, tabela P)

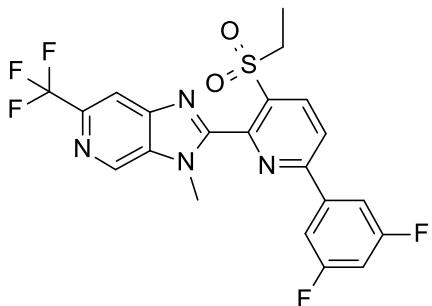
[0261] Em um frasco *supelco*, 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (0,40 g, 0,99 mmol) foi dissolvida em 1,4-dioxano (10 mL, 120 mmol). Ácido ciclopropilborônico (0,18 g, 2,0 mmol) e carbonato de potássio (0,41 g, 3,0 mmol) foram adicionados e a mistura foi purgada com árgon. Depois, tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,11 g, 0,099 mmol) foi adicionado, o frasco foi tampado e a solução tampada foi aquecida a 100°C durante 19 horas. A análise de LC-MS mostrou a formação do produto desejado. Água e acetato de etila foram adicionados, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*.

O bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel. A mistura obtida foi dissolvida em etilacetato e lavado novamente com NaHCO_3 . A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. O sólido obtido foi purificado novamente por fase reversa para dar o composto do título como um sólido branco.

LCMS (método 1): 411 ($\text{M}+\text{H}^+$); tempo de retenção: 1,01 min.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,11 – 1,13 (m, 1 H) 1,11 – 1,23 (m, 4 H) 1,33 (t, $J=7,34$ Hz, 3 H) 2,22 (ddd, $J=7,70, 4,77, 2,93$ Hz, 1 H) 3,70 (q, $J=7,34$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,54 (d, $J=8,44$ Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,30 (d, $J=8,44$ Hz, 1 H) 8,97 (s, 1 H)

Exemplo H6: 2-[6-(3,5-difluorofenil)-3-etilsulfonil-2-piridil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina
(Composto P8, tabela P)



(Composto P8, tabela P)

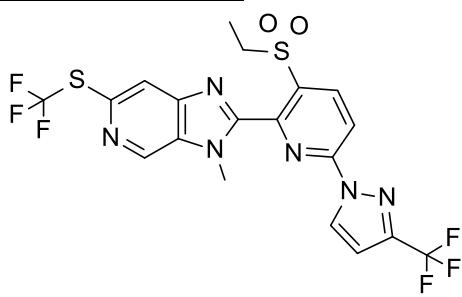
[0262] Em um frasco *supelco*, 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (100 mg, 0,2470 mmol), ácido (3,5-difluorofenil)borônico (46 mg, 0,2964 mmol) e carbonato de potássio (102 mg, 0,7411 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (2,5 mL). A mistura resultante foi purgada com árgon ao longo de 5 minutos. Após este tempo, tetraquis(trifenilfosfina)paládio (28 mg, 0,02470 mmol) foi adicionado e o frasco foi fechado e aquecido a 95 °C durante 16 horas. A análise de LC/MS mostrou

a completação da reação. A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente e foi extinta com água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , e solução saturada de NaCl , secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo*. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel para dar o composto do título como um sólido amarelo.

LCMS (método 1): 483 ($\text{M}+\text{H}^+$); tempo de retenção: 1,09 min.

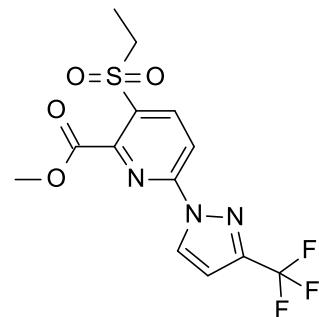
^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,42 (t, $J=7,34$ Hz, 3 H) 3,84 (q, $J=7,34$ Hz, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 7,00 - 7,05 (m, 1 H) 7,68 (d, $J=5,87$ Hz, 2 H) 8,12 (d, $J=8,44$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,64 (d, $J=8,44$ Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H)

Exemplo H7: 2-[3-etilsulfonil-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-6-(trifluoromethylsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina (Composto P9, tabela P)



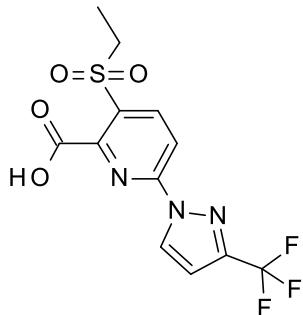
(Composto P9, tabela P)

Passo A: 3-Etilsulfonil-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]piridina-2-carboxilato de metila



[0263] A uma solução agitada de 6-cloro-3-etilsulfonil-piridina-2-carboxilato de metila (526 mg, 2 mmol), 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,361 g, 10 mmol) em dioxano (25 mL) foram adicionados CuI (38 mg, 0,2 mmol), N,N'-Dimetiletanodiamina (880 mg, 1 mmol) e carbonato de potássio (1,38 g, 10 mmol). O sistema reacional foi submetido sob refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio a 120 °C durante 4 h. Após resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto do título.

1HMRN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (t, 3 H), 3,49 (q, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 6,69 (s, 1 H), 8,26 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H); ESI-MS(+): 386 (M + Na) +
Passo B: ácido 3-etilsulfonil-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]piridina-2-carboxílico



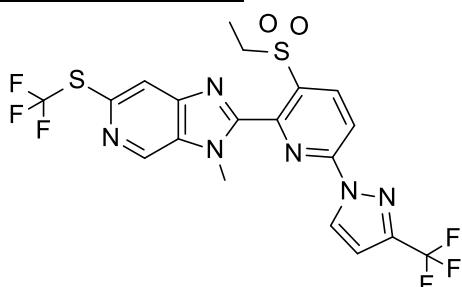
[0264] A uma solução agitada de 3-etilsulfonil-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]piridina-2-carboxilato de metila (218 mg, 0,6 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados NaOH (120 mg, 3 mmol), e H₂O (30 mL). O sistema reacional foi agitado à temperatura ambiente durante 2 h. Após este tempo, o valor de pH foi ajustado até 2 com HCl e a mistura reacional extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de

sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o composto do título.

1HRMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 1,18 (t, 3 H), 3,54 (q, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 8,21 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H); ESI-MS (+): 348 (M - H) -

Passo C: 2-[3-etilsulfonil-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-6-

(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina (Composto P9, tabela P)

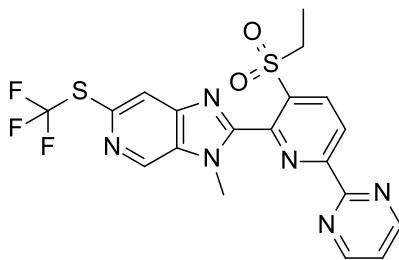


(Composto P9, tabela P)

[0265] A uma solução agitada de ácido 3-etilsulfonil-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]piridina-2-carboxílico (180 mg, 0,52 mmol), N3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)piridina-3,4-diamina (250 mg, 1,11 mmol) e HATU (0,78 g, 2 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionada DIPEA (2 mL, 10 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente ao longo da noite. A mistura reacional foi depois diluída com acetato de etila e H₂O, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi usado para o próximo passo sem purificação adicional. A solução do produto em bruto em ácido acético (20 mL) foi submetida ao refluxo a 120 °C durante 24 h. A mistura reacional foi depois evaporada até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (petróleo: EtOAc = 4:1) para originar o composto do título como sólido branco.

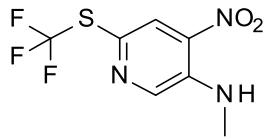
LCMS (método 1): 537 (M+H⁺); tempo de retenção: 1,17 min.
 1HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,37 (t, 3 H), 3,73 (q, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 6,79 (s, 1H), 8,14 (s, 1 H), 8,45 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,67 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H); 19FRMN (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -46,40 (s, 3 F), -68,19 (s, 3 F)

Exemplo 2-(3-etilsulfonil-6-pirimidin-2-il-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina
 (Composto P10, tabela P)



(Composto P10, tabela P)

Passo A: N-metil-4-nitro-6-(trifluoromethylsulfanil)piridin-3-amina

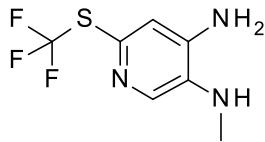


[0266] Uma amostra de (bpy)CuSCF₃ (14,4 g, 45 mmol) e 6-bromo-N-metil-4-nitro-piridin-3-amina (6.96 g, 30 mmol) em 120 mL de CH₃CN foi submetida ao refluxo durante 48 h sob nitrogênio. A mistura reacional foi removida do banho de óleo e se permitiu que resfriasse até à temperatura ambiente, e depois foi filtrada através de SiO₂. A sílica gel foi eluída com éter de dietila, e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para dar o composto do título.

1HRMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) 3,10 (d, J=5,2Hz, 3 H), 8,21 (s, 1 H) 8,49 (q, 1 H), 8,67 (s, 1 H); 19FRMN (376 MHz,

DMSO-d6): δ (ppm) -36,79 (s, 3 F); ESI-MS: 252 (M-H)-.

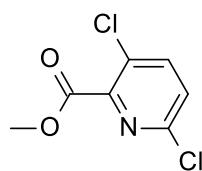
Passo B: N3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)piridina-3,4-diamina



[0267] A uma solução de N-metil-4-nitro-6-(trifluorometilsulfanil)piridin-3-amina (3,42 g, 13,5 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado Ni de Raney (20% em peso). A esta mistura foi adicionada hidrazina hidratada (10 mL) gota a gota à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. O Ni de Raney foi separado por filtração através de Celite; o filtrado foi seco *in vacuo* e purificado por coluna de cromatografia em sílica gel para originar o composto do título como sólido branco.

1HRMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 2,78 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 3 H), 5,20 (q, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H); 19FRMN (376 MHz, DMSO-d6) : δ ppm -45,49 (s, 3 F); ESI-MS (+): 224 (M + H) +.

Passo C: 3,6-Dicloropiridina-2-carboxilato de metila

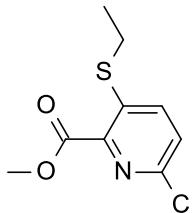


[0268] A uma solução de ácido 3,6-dicloropiridina-2-carboxílico (76,8 g, 0,4 mol) em metanol (500 mL) foi adicionado SOCl_2 (150 mL) gota a gota à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi vertida em água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas

orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o composto do título.

1HRMN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 3,90 (s, 3 H), 7,80 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 8,20 (d, J =8,8 Hz, 1 H); ESI-MS(+): 228 (M + Na)+.

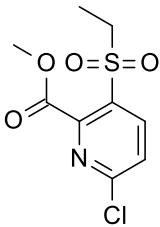
Passo D: 6-Cloro-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxilato de metila



[0269] A uma solução de 3,6-dicloropiridina-2-carboxilato de metila (16 g, 77,6 mmol) em DMF (150 mL) foi adicionado etanotiolato de sódio (7,2 g, 85,8 mmol) a 0 °C. Após a adição, a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A análise de LCMS após este tempo mostrou completação da reação. A mistura reacional foi vertida em água, e o precipitado formado filtrado e seco sob um forno de infravermelhos para originar o composto do título como sólido branco.

1HRMN (400 MHz, CDCl3): δ ppm 1,38 (t, 3 H), 2,92 (q, 2 H), 3,98 (s, 3H), 7,40 (d, J =8,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, J =8,8 Hz, 1 H); ESI-MS(+): 254 (M + Na)+.

Passo E: 6-Cloro-3-etilsulfonil-piridina-2-carboxilato de metila

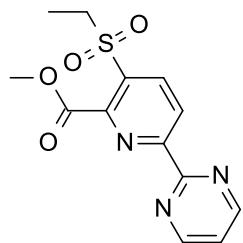


[0270] Uma solução de 6-cloro-3-etilsulfanil-piridina-2-

carboxilato de metila (11,55 g, 50 mmol) e *m*-CPBA (25,8 g, 150 mmol) em 200 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após este tempo, a mistura foi vertida em uma solução saturada de NaHCO₃ e Na₂SO₃, e extraída com DCM três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto do título.

¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,33 (t, 3 H), 3,51 (q, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 7,63 (d, J=8 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=8 Hz, 1 H); ESI-MS (+): 286 (M + Na)+.

Passo F: 3-Etilsulfonil-6-pirimidin-2-il-piridina-2-carboxilato de metila

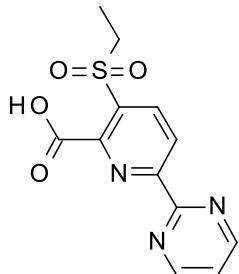


[0271] A uma solução agitada de 6-cloro-3-ethylsulfonil-pirimidina-2-carboxilato de metila (526 mg, 2 mmol) e tributil(pirimidin-2-il)estanano (1,107 g, 3 mmol) em dioxano (25 mL) foram adicionados CuI (76 mg, 0,4 mmol) e PdCl₂(PPh₃)₂ (140 mg, 0,2 mmol). A mistura reacional foi submetida ao refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio a 120 °C durante 4 horas. Após resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto do título.

¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (t, 3 H), 3,58 (q, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 7,42 (t, 1 H), 8,53 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,81

(d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 9,00 (d, $J=4,8$ Hz, 2 H); ESI-MS (+): 330 (M + Na) +

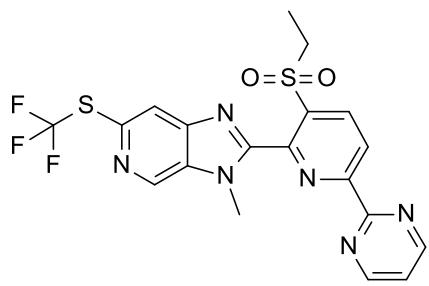
Passo G: ácido 3-etilsulfonil-6-pirimidin-2-il-piridina-2-carboxílico



[0272] A uma solução agitada de 3-etilsulfonil-6-pirimidin-2-il-piridina-2-carboxilato de metila (522 mg, 1,7 mmol) em tetraidrofuran (10 mL) foram adicionados NaOH (340 mg, 8,5 mmol) e água (30 mL). O sistema reacional foi agitado à temperatura ambiente durante 2 horas, altura em que a análise de LCMS mostrou completação da reação. O valor de pH foi ajustado até 2 com HCl, e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o composto do título.

1HMRN (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1,22 (t, 3 H), 3,57 (q, 2 H), 7,66 (m, 1H), 7,68 (d $J=4,8$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 9,07 (d, $J=4,8$ Hz, 2 H).

Passo H: 2-(3-etilsulfonil-6-pirimidin-2-il-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina
(Composto P10, tabela P)



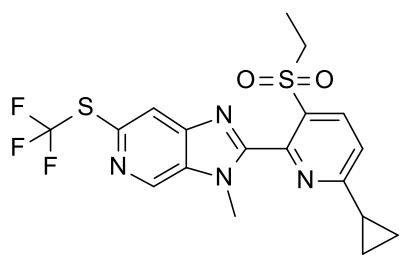
(Composto P10, tabela P)

[0273] A uma solução agitada de ácido 3-etilsulfonil-6-pirimidin-2-il-piridina-2-carboxílico (470 mg, 1,6 mmol), N³-metil-6-(trifluorometilsulfanil)piridina-3,4-diamina (430 mg, 1,92 mmol) e HATU (1,216 g, 3,2 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionada DIPEA (2,8 mL, 16 mmol). O sistema reacional foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e H₂O, e a camada orgânica lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi usado para o próximo passo sem purificação adicional.

[0274] Uma solução do produto em bruto em ácido acético (20 mL) foi submetida ao refluxo a 120 °C durante 24 h. A mistura reacional foi evaporada até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para originar o composto do título como sólido branco.

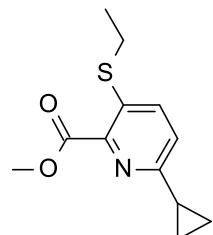
LCMS (método 1): 481 (M+H⁺); tempo de retenção: 0,93 min
 1HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,38 (t, 3 H), 3,80 (q, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 7,44 (t, 1H), 8,10 (s, 1 H), 8,70 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,96 (m, 2 H), 9,0 (d, J=4,8 Hz, 2 H); 19FRMN (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -45,77 (s, 3 F);

Exemplo H8: 2-(6-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina
(Composto P13, tabela P)



(Composto P13, tabela P)

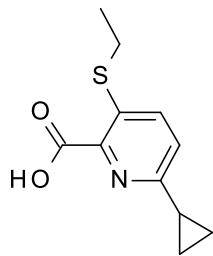
Passo A: 6-Ciclopropil-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxilato de metila



[0275] A uma solução agitada de 6-cloro-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxilato de metila (462 mg, 2 mmol), ácido ciclopropilborônico (344 mg, 4 mmol) em dioxano (25 mL) foram adicionados carbonato de potássio (552 mg, 4 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (230 mg, 0,2 mmol). O sistema reacional foi submetido ao refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio a 120 °C durante 24 horas. Após resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto do título.

1HMRN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,98 (m, 4 H), 1,32 (t, 3 H), 2,08 (m, 1 H), 2,88 (q, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=8$ Hz, 1 H); ESI-MS (+): 260 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

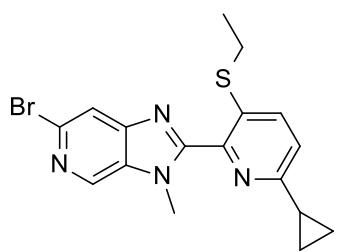
Passo B: ácido 6-ciclopropil-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico



[0276] A uma solução agitada de 6-ciclopropil-3-ethylsulfanil-piridina-2-carboxilato de metila (320 mg, 1,35 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados NaOH (280 mg, 7 mmol) e H₂O (30 mL). O sistema reacional foi agitado à temperatura ambiente durante 4 horas. O valor de pH foi ajustado até 2 com HCl, e a mistura reacional extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o composto do título.

1HRMN (400 MHz, DMSO-d6): δppm 0,93 (m, 4 H), 1,18 (t, 3 H), 2,07 (m, 1 H), 2,91 (q, 2 H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 12,93 (s 1, 1 H); ESI-MS (-): 222 (M - H) -.

Passo C: 6-bromo-2-(6-ciclopropil-3-ethylsulfanil-2-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]piridina

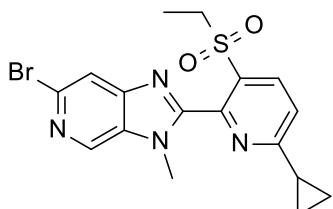


[0277] A uma solução agitada de ácido 6-ciclopropil-3-ethylsulfanil-piridina-2-carboxílico (280 mg, 1,25 mmol), 6-bromo-N³-metil-piridina-3,4-diamina (303 mg, 1,5 mmol) e HATU (0,78 g, 2 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionada DIPEA (2 mL, 10 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente ao longo da noite. A mistura reacional foi depois diluída com acetato de etila e H₂O, e a camada orgânica

lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi usado para o próximo passo sem purificação adicional. Uma solução do produto em bruto em ácido acético (20 mL) foi submetida ao refluxo a 120 °C durante 24 h. A mistura reacional foi concentrada, e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel e purificada para originar o composto do título como sólido branco.

¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,04 (m, 4 H), 1,31 (t, 3 H), 2,1 (m, 1 H), 2,91 (q, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,25 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,62 (s, 1H); ESI-MS (+): 413 (M+Na)+.

Passo D: 6-bromo-2-(6-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]piridina (Composto P12, tabela P)



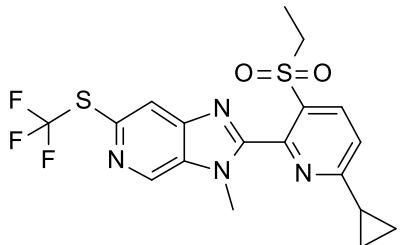
(Composto P12, tabela P)

[0278] Uma amostra de 6-bromo-2-(6-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]piridina (285 mg, 0,73 mmol) e *m*-CPBA (630 mg, 3,66 mmol) em 40 mL de DCM foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois, a mistura foi vertida em uma solução saturada de NaHCO₃ e Na₂SO₃ em água, e extraída com diclorometano três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto do título.

LCMS (método 1): 421/423 (M+H⁺); tempo de retenção: 0,97 min

1HMRN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,16 (m, 4 H), 1,34 (t, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 3,69 (q, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,30 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1H);

Passo E: 2-(6-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina
(Composto P13, tabela P)

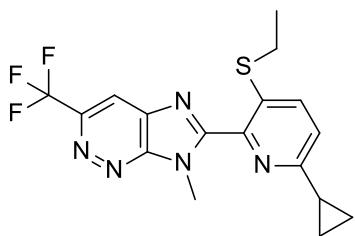


(Composto P13, tabela P)

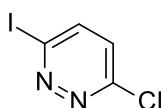
[0279] Uma solução de (bpy)CuSCF₃ (410 mg, 1,28 mmol) e 6-bromo-2-(6-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]piridina (270 mg, 0,64 mmol) em 20 mL de CH₃CN foi submetida ao refluxo durante 48 horas sob nitrogênio. A mistura reacional foi removida do banho de óleo e se permitiu que resfriasse, e foi filtrada através de SiO₂, eluindo com éter de dietila. O filtrado foi lavado com salmoura, e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para dar o composto do título.

LCMS (método 1): 444 (M+H⁺); tempo de retenção: 1,07 min
1HMRN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,19 (m, 4 H), 1,34 (t, 3 H), 2,12 (m, 1 H), 3,71 (q, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 7,54 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,31 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1H)

Exemplo H9: 6-(6-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (Composto P22, tabela P)

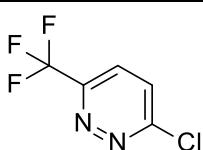


(Composto P22, tabela P)

Passo A: 3-cloro-6-iodopiridazina

[0280] Ácido iodídico (250 mL) foi adicionado a uma mistura de 3, 6-dicloropiridazina (149 g, 1 mol) e NaI (180g, 1,2 mol) em 500 mL de CHCl₃. Após a adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h, e vertida em água e extraída com diclorometano três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o composto do título.

¹H-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: 7,63 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

Passo B: 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina

[0281] TMSCF₃ (198,8 g, 1,4 mol) foi adicionado a uma mistura de 3-cloro-6-iodopiridazina (240 g, 1 mol), KF (81 g, 1,4 mol) e CuI (228 g, 1,2 mol) em 1 L de DMF sob nitrogênio. Após a adição, a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 h. A mistura foi depois vertida em água e extraída com éter (três vezes). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* em sílica gel para dar o composto do título.

¹H-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: 8,30 (d, 1H), 8,38 (d, 1H); ¹⁹F-

RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: -64,93 (s, 3F).

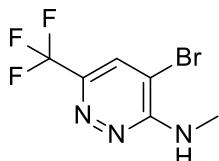
Passo C: N-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina:



[0282] Uma solução de MeNH₂ (100 g, 30% em EtOH) foi adicionada a uma mistura de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (91 g, 0,5 mol) em 100 mL de EtOH. Após a adição, a mistura foi agitada a 50 °C durante 2 horas e depois vertida em água. O sólido precipitado foi filtrado e seco em vácuo para dar o composto do título.

¹H-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: 2,93 (d, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,63 (d, 1H); ¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: -59,88 (s, 3F); ESI-MS (+): 178 (M + H) ⁺.

Passo D: 4-bromo-N-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina:

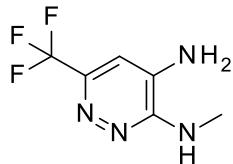


[0283] Bromo (32 g, 0,2 mol) foi adicionado a uma mistura de N-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (17,7 g, 0,1 mol) em 100 mL de MeCN. Após a adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. Após este tempo, a mistura foi vertida em hidróxido de amônio (solução a 10%) e extraída com acetato de etila (três vezes). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* em sílica gel para dar o composto do título.

¹H-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: 3,03 (d, 3H), 7,45 (q, 1H), 8,23

(s, 1H); ^{19}F -RMN (400Mz, DMSO- d_6) δ : -59,47 (s, 3F); ESI-MS (+): 256/258 (M + H)⁺.

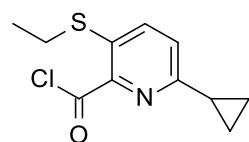
Passo E: N³-metil-6-(trifluorometil)piridazina-3,4-diamina:



[0284] 4-Bromo-N-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (3 g, 11,8 mmol) e 120 mL de hidróxido de amônio foram colocados em uma autoclave de 250 mL. Depois, gás de nitrogênio foi introduzido na autoclave e a pressão foi aumentada até 2 MPa. A mistura foi agitada a 130 °C durante 48 h, vertida em água e extraída com acetato de etila (três vezes). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto do título.

^1H -RMN (400Mz, DMSO- d_6) δ : 2,97 (d, 3H), 6,27 (s, 2H), 6,50 (q, 1H), 6,67 (s, 1H); ^{19}F -RMN (400Mz, DMSO- d_6) δ : -61,96 (s, 3F); ESI-MS (+): 193 (M + H)⁺.

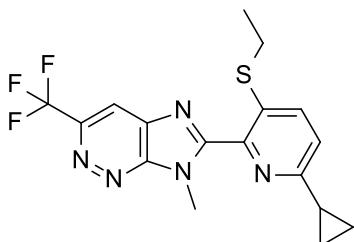
Passo F: cloreto de 6-ciclopropil-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonila



[0285] Cloreto de oxalila (380 mg, 3 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 6-ciclopropil-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico (223 mg, 1 mmol) em 10 mL de diclorometano e agitado à temperatura ambiente durante 30 min. O cloreto de oxalila e diclorometano em excesso foram removidos sob pressão reduzida para dar o composto do título

em rendimento quase quantitativo (241 mg). O composto do título em bruto foi diretamente usado para o próximo passo sem purificação adicional.

Passo G: 6-(6-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (Composto P22, tabela P)

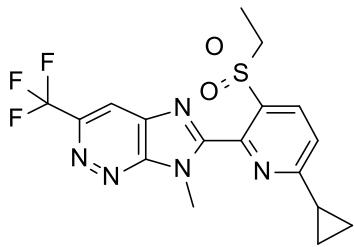


(Composto P22, tabela P)

[0286] Uma amostra de cloreto de 6-ciclopropil-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonila (241 mg, 1 mmol) foi adicionada a uma mistura de N³-metil-6-(trifluorometil)piridazina-3,4-diamina (211 mg, 1,1 mmol) em 20 mL de THF e a mistura foi submetida ao refluxo durante 48 horas. Após este tempo, a mistura foi vertida em água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto do título.

1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,97-1,00 (m, 2H), 1,02-1,07 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,98 (q, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,71 (s, 1H); 19F RMN (400 MHz, DMSO) δ -62,23 (s, 3F); ESI-MS (+): 380 (M+H)⁺, 434 (M+Na+MeOH)⁺.

Exemplo H10: 6-(6-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (Composto P14, tabela P)



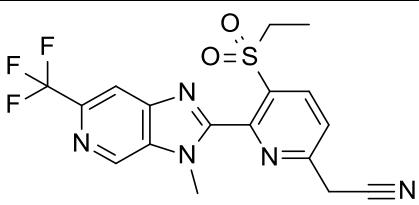
(Composto P14, tabela P)

[0287] Uma solução de 6-(6-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (70 mg, 0,18 mmol) e *m*-CPBA (93 mg, 0,54 mmol) em 10 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi depois vertida em uma solução saturada de NaHCO₃ e Na₂SO₃ em água, e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto do título.

LCMS (método 1): 413 (M+H⁺); tempo de retenção: 1,01 min.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,05-1,07 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 2,38-2,42 (m, 1H), 3,63 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,72 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-d6) δ: -64,55 (s, 3F);

Exemplo H11: 2-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-piridil]acetonitrila (Composto P23, tabela P)



(Composto P23, tabela P)

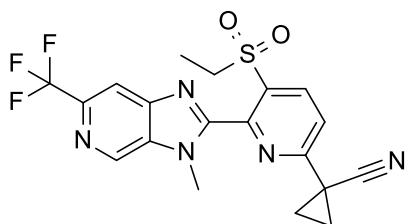
[0288] Em um frasco de micro-ondas, 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (0,20 g, 0,49 mmol) foi dissolvida em DMF (1,0 mL). O frasco foi purgado com

árgon e TMSCN (0,10 mL, 0,74 mmol), difluorozinco (0,031 g, 0,30 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,0091 g, 0,0099 mmol) e XANTPHOS (0,012 g, 0,020 mmol) foram adicionados. O frasco foi tampado e aquecido no micro-ondas a 140 °C durante 30 min. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e filtrada sobre hyflo. O filtrado foi extraído com água e salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel para dar o composto do título.

LCMS (método 1): 410 (M+H⁺); tempo de retenção: 0,84 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,40 (t, J=7,52 Hz, 3 H) 3,83 (q, J=7,34 Hz, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,17 (s, 2 H) 7,89 (d, J=8,44 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,63 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H)

Exemplo **H12:** 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-piridil]ciclopropanocarbonitrila (Composto P17, tabela P)



(Composto P17, tabela P)

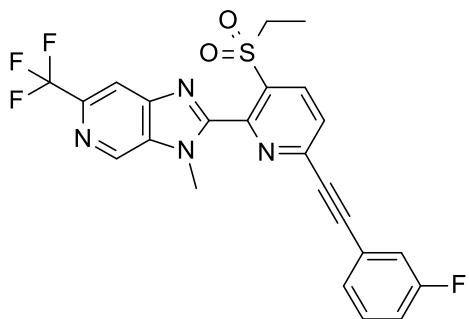
[0289] Uma amostra de 2-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-piridil]acetonitrila (0,11 g, 0,27 mmol) foi dissolvida em acetonitrila (2,8 mL). Carbonato de césio (0,27 g, 0,81 mmol) foi adicionado, seguido por adição de 1,2-dibromoetano (0,047 mL, 0,54 mmol). A mistura foi agitada a 80 °C por 1 hora. A análise de LC-MS mostrou consumo do material de partida e massa de produto desejado. A reação foi extinta com água e acetonitrila e depois evaporada. O resíduo foi

diluído com acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel para dar o composto do título.

LCMS (método 1): 436 ($\text{M}+\text{H}^+$); tempo de retenção: 0,94 min.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,38 (t, $J=7,52$ Hz, 3 H) 1,88 - 2,02 (m, 4 H) 3,73 (d, $J=7,70$ Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 8,12 - 8,19 (m, 2 H) 8,54 (d, $J=8,44$ Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H)

Exemplo H13: 2-[3-etilsulfonil-6-[2-(3-fluorofenil)etinil]-2-piridil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina
(Composto P20, tabela P)



(Composto P20, tabela P)

[0290] Uma amostra de 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (0,10 g, 0,25 mmol), 1-etinil-3-fluoro-benzeno (0,044 mL, 0,37 mmol), DIPEA (0,086 mL, 0,49 mmol), iodeto de cobre (I) (0,0024 g, 0,012 mmol) em tetraidrofurano (4,0 mL) foi misturada em um frasco e a solução amarelo-pálida, límpida foi purgada com árgon. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0088 g, 0,012 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação após este tempo mostrou a completação da reação. A mistura em bruto foi purificada por cromatografia *flash* para dar o composto do título como um sólido bege.

LCMS (método 1): 489 (M+H⁺); tempo de retenção: 1,11 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,39 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 3,78 (q, *J*=7,46 Hz, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 7,92 (d, *J*=8,44 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=8,44 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H)

[0291] Os compostos nas tabelas 1-88 podem ser preparados analogamente aos métodos descritos acima.

Tabela P: Exemplos de compostos da fórmula (I)

N.º do composto	Composto	Ponto de Fusão	MS/RMN
P1		255 - 256	LCMS (método 1): 481/483 (M+H) ⁺ R _t = 1,11 min
P2		-	LCMS (método 1): 541 (M+H) ⁺ R _t = 1,14 min 1,14 min, (M+H) = 541
P3		261 - 263	LCMS (método 1): 505 (M+H) ⁺ R _t = 1,07 min

[0292] A atividade das composições de acordo com a invenção pode ser ampliada consideravelmente, e adaptada a circunstâncias prevalecentes, por adição de outros ingredientes ativos em termos inseticidas, acaricidas e/ou fungicidas. As misturas dos compostos da fórmula I com outros ingredientes ativos do ponto de vista inseticida, acaricida

e/ou fungicida podem ter também vantagens surpreendentes adicionais, que podem ser também descritas, em um sentido mais amplo, como atividade sinérgica. Por exemplo, melhor tolerância por plantas, fitotoxicidade reduzida, os insetos podem ser controlados em seus diferentes estágios de desenvolvimento ou melhor comportamento durante sua produção, por exemplo, durante a trituração ou mistura, durante o seu armazenamento ou durante o seu uso.

[0293] Adições adequadas a ingredientes ativos aqui são, por exemplo, representativas das seguintes classes de ingredientes ativos: compostos de organofósforo, derivados de nitrofenol, tioureias, hormônios juvenis, formamidinas, derivados de benzofenona, ureias, derivados de pirrol, carbamatos, piretroides, hidrocarbonetos clorados, acilureias, derivados de piridilmetilenoamino, macrolídeos, neonicotinoides e preparações de *Bacillus thuringiensis*.

[0294] As seguintes misturas dos compostos da fórmula I com ingredientes ativos são preferenciais (a abreviatura "TX" significa "um composto selecionado do grupo consistindo nos compostos descritos nas Tabelas 1 a 88 e P da presente invenção"):

um adjuvante selecionado do grupo de substâncias consistindo em óleos de petróleo (628) + TX,
 um acaricida selecionado do grupo de substâncias consistindo em 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol (nome IUPAC) (910) + TX, benzenossulfonato de 2,4-diclorofenila (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1059) + TX, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida (nome IUPAC) (1295) + TX, sulfona de 4-clorofenila e fenila (nome IUPAC) (981) + TX, abamectina (1) + TX, acequinocil (3) + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina

(9) + TX, aldicarbe (16) + TX, aldoxicarbe (863) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, amidition (870) + TX, amidoflumete [CCN] + TX, amidotioato (872) + TX, amiton (875) + TX, hidrogeno-oxalato de amiton (875) + TX, amitraz (24) + TX, aramita (881) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, AVI 382 (código do composto) + TX, AZ 60541 (código do composto) + TX, azinfós-etil (44) + TX, azinfos-metila (45) + TX, azobenzeno (nome IUPAC) (888) + TX, azociclotina (46) + TX, azotoato (889) + TX, benomil (62) + TX, benoxafos [CCN] + TX, benzoximato (71) + TX, benzoato de benzila (nome IUPAC) [CCN] + TX, bifenazato (74) + TX, bifentrina (76) + TX, binapacril (907) + TX, brofenvalerato + TX, bromocicleno (918) + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etil (921) + TX, bromopropilato (94) + TX, buprofezina (99) + TX, butocarboxim (103) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno + TX, polissulfeto de cálcio (nome IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbaril (115) + TX, carbofuran (118) + TX, carbofenotiona (947) + TX, CGA 50'439 (código de desenvolvimento) (125) + TX, quinometionato (126) + TX, clorbensida (959) + TX, clordimeform (964) + TX, cloridrato de clordimeform (964) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenetol (968) + TX, clorfenson (970) + TX, clorofensulfeto (971) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorobenzilato (975) + TX, cloromebuform (977) + TX, clorometiuron (978) + TX, cloropropilato (983) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifos-metila (146) + TX, clortiofos (994) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, clofentezina (158) + TX, closantel [CCN] + TX, coumafos (174) + TX, crotamiton [CCN] + TX, crotoxifos (1010) + TX, cufranebe (1013) + TX,

ciantoato (1020) + TX, ciflumetofeno (N.º Reg. CAS: 400882-07-7) + TX, cialotrina (196) + TX, cihexatina (199) + TX, cipermetrina (201) + TX, DCPM (1032) + TX, DDT (219) + TX, demefion (1037) + TX, demefion-O (1037) + TX, demefion-S (1037) + TX, demeton (1038) + TX, demeton-metil (224) + TX, demeton-O (1038) + TX, demeton-O-metil (224) + TX, demeton-S (1038) + TX, demeton-S-metil (224) + TX, demeton-S-metilssulfona (1039) + TX, diafentiuron (226) + TX, dialifos (1042) + TX, diazinon (227) + TX, diclofluanida (230) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifos + TX, dicofol (242) + TX, dicrotofós (243) + TX, dienoclor (1071) + TX, dimefox (1081) + TX, dimetoato (262) + TX, dinactina (653) + TX, dinax (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinobuton (269) + TX, dinocape (270) + TX, dinocape-4 [CCN] + TX, dinocape-6 [CCN] + TX, dinocton (1090) + TX, dinopenton (1092) + TX, dinossulfona (1097) + TX, dinoterbon (1098) + TX, dioxationa (1102) + TX, difenilsulfona (nome IUPAC) (1103) + TX, dissulfiram [CCN] + TX, dissulfoton (278) + TX, DNOC (282) + TX, dofenapin (1113) + TX, doramectina [CCN] + TX, endossulfan (294) + TX, endotion (1121) + TX, EPN (297) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, etion (309) + TX, etoato-metil (1134) + TX, etoxazol (320) + TX, etrimfós (1142) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenazaquim (328) + TX, óxido de fenbutatina (330) + TX, fenotiocarbe (337) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirade + TX, fenpiroximato (345) + TX, fenson (1157) + TX, fentrifanil (1161) + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronil (354) + TX, fluacripirim (360) + TX, fluazurom (1166) + TX, flubenzimina (1167) + TX, flucicloxuron (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetil (1169) + TX, flufenoxuron (370) + TX, flumetrina (372) + TX,

fluorbenside (1174) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desenvolvimento) (1185) + TX, formetanato (405) + TX, cloridrato de formetanato (405) + TX, formotion (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, gama-HCH (430) + TX, gliodina (1205) + TX, halfenprox (424) + TX, heptenofos (432) + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecila (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1216) + TX, hexitiazox (441) + TX, iodometano (nome IUPAC) (542) + TX, isocarbofos (473) + TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropila (nome IUPAC) (473) + TX, ivermectina [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, iodfenfos (1248) + TX, lindano (430) + TX, lufenurom (490) + TX, malation (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mecarbam (502) + TX, mefosfolan (1261) + TX, messulfen [CCN] + TX, metacrifos (1266) + TX, metamidofos (527) + TX, metidation (529) + TX, metiocarbe (530) + TX, metomil (531) + TX, brometo de metila (537) + TX, metolcarbe (550) + TX, mevinfos (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, milbemicina oxima [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, monocrotofos (561) + TX, morfotion (1300) + TX, moxidectina [CCN] + TX, naled (567) + TX, NC-184 (código do composto) + TX, NC-512 (código do composto) + TX, nifluridida (1309) + TX, nicomicinas [CCN] + TX, nitrilacarbe (1313) + TX, complexo de nitrilacarbe 1:1 cloreto de zinco (1313) + TX, NNI-0101 (código do composto) + TX, NNI-0250 (código do composto) + TX, ometoato (594) + TX, oxamil (602) + TX, oxideprofos (1324) + TX, oxidissulfoton (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, paration (615) + TX, permetrina (626) + TX, óleos de petróleo (628) + TX, fencapton (1330) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosalona (637) + TX, fosfolan (1338) + TX, fosmet

(638) + TX, fosfamidon (639) + TX, foxim (642) + TX, pirimifós-metil (652) + TX, policloroterpenos (nome tradicional) (1347) + TX, polinactinas (653) + TX, proclonol (1350) + TX, profenofos (662) + TX, promacil (1354) + TX, propargita (671) + TX, propetamfos (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidation (1360) + TX, protoato (1362) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX, piridafention (701) + TX, pirimidifen (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, quinalfos (711) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desenvolvimento) (1382) + TX, RA-17 (código de desenvolvimento) (1383) + TX, rotenona (722) + TX, escradano (1389) + TX, sebufos + TX, selamectina [CCN] + TX, SI-0009 (código do composto) + TX, sofamida (1402) + TX, espirodiclofeno (738) + TX, espiromesifeno (739) + TX, SSI-121 (código de desenvolvimento) (1404) + TX, sulfiram [CCN] + TX, sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, enxofre (754) + TX, SZI-121 (código de desenvolvimento) (757) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tebufenpirade (763) + TX, TEPP (1417) + TX, terbam + TX, tetraclorvinfos (777) + TX, tetradifon (786) + TX, tetranactina (653) + TX, tetrasul (1425) + TX, tiafenox + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometon (801) + TX, tioquinox (1436) + TX, thuringiensina [CCN] + TX, triamifos (1441) + TX, triarateno (1443) + TX, triazofós (820) + TX, triazuron + TX, triclorfon (824) + TX, trifenofos (1455) + TX, trinactina (653) + TX, vamidotion (847) + TX, vaniliprol [CCN] e YI-5302 (código do composto) + TX,
um algicida selecionado do grupo de substâncias consistindo em betoxazina [CCN] + TX, dioctanoato de cobre (nome IUPAC)

(170) + TX, sulfato de cobre (172) + TX, cibutrina [CCN] + TX, diclona (1052) + TX, diclorofeno (232) + TX, endotal (295) + TX, fentina (347) + TX, cal hidratada [CCN] + TX, nabam (566) + TX, quinoclamina (714) + TX, quinonamida (1379) + TX, simazina (730) + TX, acetato de trifenilestanho (nome IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestanho (nome IUPAC) (347) + TX,

um anti-helmíntico selecionado do grupo de substâncias consistindo em abamectina (1) + TX, crufomato (1011) + TX, doramectina [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, ivermectina [CCN] + TX, milbemicina oxima [CCN] + TX, moxidectina [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX, selamectina [CCN] + TX, espinosade (737) e tiofanato (1435) + TX,

um avicida selecionado do grupo de substâncias consistindo em cloralose (127) + TX, endrina (1122) + TX, fention (346) + TX, piridin-4-amina (nome IUPAC) (23) e estricnina (745) + TX,

um bactericida selecionado do grupo de substâncias consistindo em 1-hidroxi-1H-piridina-2-tiona (nome IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenossulfonamida (nome IUPAC) (748) + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) + TX, bronopol (97) + TX, dioctanoato de cobre (nome IUPAC) (170) + TX, hidróxido de cobre (nome IUPAC) (169) + TX, cresol [CCN] + TX, diclorofeno (232) + TX, dipiritiona (1105) + TX, dodicina (1112) + TX, fenaminosulf (1144) + TX, formaldeído (404) + TX, hidrargafen [CCN] + TX, casugamicina (483) + TX, hidrato de cloridrato de casugamicina (483) + TX, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel (nome IUPAC) (1308) + TX, nitrapirina (580) + TX, octilinona (590) + TX, ácido

oxolínico (606) + TX, oxitetraciclina (611) + TX, hidroxiquinolina-sulfato de potássio (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomicina (744) + TX, sesquissulfato de estreptomicina (744) + TX, tecloftalam (766) + TX, e tiomersal [CCN] + TX,

um agente biológico selecionado do grupo de substâncias consistindo em *Adoxophyes orana* GV (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (13) + TX, *Amblyseius spp.* (19) + TX, *Anagrypha falcifera* NPV (28) + TX, *Anagrus atomus* (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (33) + TX, *Aphidius colemani* (34) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (35) + TX, *Autographa californica* NPV (38) + TX, *Bacillus firmus* (48) + TX, *Bacillus sphaericus* Neide (nome científico) (49) + TX, *Bacillus thuringiensis* Berliner (nome científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai* (nome científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (nome científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *japonensis* (nome científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* (nome científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis* (nome científico) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (53) + TX, *Beauveria brongniartii* (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (151) + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (178) + TX, *Cydia pomonella* GV (191) + TX, *Dacnusa sibirica* (212) + TX, *Diglyphus isaea* (254) + TX, *Encarsia formosa* (nome científico) (293) + TX, *Eretmocerus eremicus* (300) + TX, *Helicoverpa zea* NPV (431) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* e *H. megidis* (433) + TX, *Hippodamia convergens* (442) + TX, *Leptomastix dactylopii* (488) + TX, *Macrolophus caliginosus* (491) + TX, *Mamestra brassicae* NPV (494) + TX, *Metaphycus helvolus* (522) + TX, *Metarhizium anisopliae* var.

acridum (nome científico) (523) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae* (nome científico) (523) + TX, *Neodiprion sertifer* NPV e *N. lecontei* NPV (575) + TX, *Orius spp.* (596) + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (613) + TX, *Phytoseiulus persimilis* (644) + TX, vírus da poliedrose nuclear multicapsídeo de *Spodoptera exigua* (nome científico) (741) + TX, *Steinernema bibionis* (742) + TX, *Steinernema carpocapsae* (742) + TX, *Steinernema feltiae* (742) + TX, *Steinernema glaseri* (742) + TX, *Steinernema riobrave* (742) + TX, *Steinernema riobravis* (742) + TX, *Steinernema scapterisci* (742) + TX, *Steinernema spp.* (742) + TX, *Trichogramma spp.* (826) + TX, *Typhlodromus occidentalis* (844) e *Verticillium lecanii* (848) + TX,
 um esterilizante do solo selecionado do grupo de substâncias consistindo em iodometano (nome IUPAC) (542) e brometo de metila (537) + TX,
 um quimioesterilizante selecionado do grupo de substâncias consistindo em afolato [CCN] + TX, bisazir [CCN] + TX, bussulfan [CCN] + TX, diflubenzurom (250) + TX, dimatif [CCN] + TX, hemel [CCN] + TX, hempa [CCN] + TX, metepa [CCN] + TX, metiotepa [CCN] + TX, afolato de metila [CCN] + TX, morzid [CCN] + TX, penfluron [CCN] + TX, tepa [CCN] + TX, tiohempa [CCN] + TX, tiotepa [CCN] + TX, tretamina [CCN] e uredepa [CCN] + TX,
 um feromônio de inseto selecionado do grupo de substâncias consistindo em acetato de (*E*)-dec-5-en-1-ila com (*E*)-dec-5-en-1-ol (nome IUPAC) (222) + TX, acetato de (*E*)-tridec-4-en-1-ila (nome IUPAC) (829) + TX, (*E*)-6-metil-hept-2-en-4-ol (nome IUPAC) (541) + TX, acetato de (*E,Z*)-tetradeca-4,10-dien-1-ila (nome IUPAC) (779) + TX, acetato de (*Z*)-dodec-7-

en-1-ila (nome IUPAC) (285) + TX, (Z)-hexadec-11-enal (nome IUPAC) (436) + TX, acetato de (Z)-hexadec-11-en-1-ila (nome IUPAC) (437) + TX, acetato de (Z)-hexadec-13-en-11-in-1-ila (nome IUPAC) (438) + TX, (Z)-icos-13-en-10-ona (nome IUPAC) (448) + TX, (Z)-tetradec-7-en-1-al (nome IUPAC) (782) + TX, (Z)-tetradec-9-en-1-ol (nome IUPAC) (783) + TX, acetato de (Z)-tetradec-9-en-1-ila (nome IUPAC) (784) + TX, acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ila (nome IUPAC) (283) + TX, acetato de (9Z,11E)-tetradeca-9,11-dien-1-ila (nome IUPAC) (780) + TX, acetato de (9Z,12E)-tetradeca-9,12-dien-1-ila (nome IUPAC) (781) + TX, 14-metiloctadec-1-eno (nome IUPAC) (545) + TX, 4-metilnonan-5-ol com 4-metilnonan-5-ona (nome IUPAC) (544) + TX, alfa-multistriatina [CCN] + TX, brevicomina [CCN] + TX, codlelure [CCN] + TX, codlemona (167) + TX, cuelure (179) + TX, disparlure (277) + TX, acetato de dodec-8-en-1-ila (nome IUPAC) (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ila (nome IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ila (nome IUPAC) (284) + TX, dominicalure [CCN] + TX, 4-metiloctanoato de etila (nome IUPAC) (317) + TX, eugenol [CCN] + TX, frontalina [CCN] + TX, gossyplure (420) + TX, grandlure (421) + TX, grandlure I (421) + TX, grandlure II (421) + TX, grandlure III (421) + TX, grandlure IV (421) + TX, hexalure [CCN] + TX, ipsdienol [CCN] + TX, ipsenol [CCN] + TX, japonilure (481) + TX, lineatina [CCN] + TX, litlure [CCN] + TX, looplure [CCN] + TX, medlure [CCN] + TX, ácido megatomoico [CCN] + TX, eugenol de metila (540) + TX, muscalure (563) + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ila (nome IUPAC) (588) + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ila (nome IUPAC) (589) + TX, orfralure [CCN] + TX, oryctalure (317) + TX, ostramona [CCN] + TX, siglure [CCN] + TX,

sordidina (736) + TX, sulcatol [CCN] + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ila (nome IUPAC) (785) + TX, trimedlure (839) + TX, trimedlure A (839) + TX, trimedlure B₁ (839) + TX, trimedlure B₂ (839) + TX, trimedlure C (839) e trunc-call [CCN] + TX,

um repelente de insetos selecionado do grupo de substâncias consistindo em 2-(octiltio)etanol (nome IUPAC) (591) + TX, butopironoxil (933) + TX, butoxi (polipropilenoglicol) (936) + TX, adipato de dibutila (nome IUPAC) (1046) + TX, ftalato de dibutila (1047) + TX, succinato de dibutila (nome IUPAC) (1048) + TX, dietiltoluamida [CCN] + TX, carbato de dimetila [CCN] + TX, ftalato de dimetila [CCN] + TX, etil-hexanodiol (1137) + TX, hexamida [CCN] + TX, metoquina-butil (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] + TX, oxamato [CCN] e picaridina [CCN] + TX,

um inseticida selecionado do grupo de substâncias consistindo em 1-dicloro-1-nitroetano (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1058) + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano (nome IUPAC) (1056), + TX, 1,2-dicloropropano (nome IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano com 1,3-dicloropropeno (nome IUPAC) (1063) + TX, 1-bromo-2-cloroetano (nome IUPAC/Chemical Abstracts) (916) + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etila (nome IUPAC) (1451) + TX, fosfato de 2,2-diclorovinil 2-etilsulfiniletil metila (nome IUPAC) (1066) + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenila (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1109) + TX, tiocianato de 2-(2-butoxietoxi)etila (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (935) + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenila (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1084) + TX,

2-(4-cloro-3,5-xililoxi)etanol (nome IUPAC) (986) + TX, fosfato de 2-clorovinila dietila (nome IUPAC) (984) + TX, 2-imidazolidona (nome IUPAC) (1225) + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona (nome IUPAC) (1246) + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenila (nome IUPAC) (1284) + TX, laurato de 2-tiocianatoetila (nome IUPAC) (1433) + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno (nome IUPAC) (917) + TX, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ila (nome IUPAC) (1283) + TX, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xilila (nome IUPAC) (1285) + TX, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enila (nome IUPAC) (1085) + TX, abamectina (1) + TX, acefato (2) + TX, acetamiprida (4) + TX, acetion [CCN] + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, acrilonitrila (nome IUPAC) (861) + TX, alanicarbe (15) + TX, aldicarbe (16) + TX, aldoxicarbe (863) + TX, aldrina (864) + TX, aletrina (17) + TX, alosamidina [CCN] + TX, alixicarbe (866) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, alfa-ecdisona [CCN] + TX, fosfeto de alumínio (640) + TX, amidition (870) + TX, amidotioato (872) + TX, aminocarbe (873) + TX, amiton (875) + TX, hidrogeno-oxalato de amiton (875) + TX, amitraz (24) + TX, anabasina (877) + TX, atidation (883) + TX, AVI 382 (código do composto) + TX, AZ 60541 (código do composto) + TX, azadiractina (41) + TX, azametifos (42) + TX, azinfós-etyl (44) + TX, azinfos-metila (45) + TX, azotoato (889) + TX, delta endotoxinas de *Bacillus thuringiensis* (52) + TX, hexafluorossilicato de bário [CCN] + TX, polissulfeto de bário (nome IUPAC/Chemical Abstracts) (892) + TX, bartrina [CCN] + TX, Bayer 22/190 (código de desenvolvimento) (893) + TX, Bayer 22408 (código de desenvolvimento) (894) + TX,

bendiocarbe (58) + TX, benfuracarbe (60) + TX, bensultape (66) + TX, beta-ciflutrina (194) + TX, beta-cipermetrina (203) + TX, bifentrina (76) + TX, bioaletrina (78) + TX, isômero de *S*-ciclopentenila de bioaletrina (79) + TX, bioetanometrina [CCN] + TX, biopermetrina (908) + TX, bioresmetrina (80) + TX, éter de bis(2-cloroetila) (nome IUPAC) (909) + TX, bistrifluron (83) + TX, bórax (86) + TX, brofenvalerato + TX, bromfenvinfos (914) + TX, bromocicleno (918) + TX, bromo-DDT [CCN] + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etil (921) + TX, bufencarbe (924) + TX, buprofezina (99) + TX, butacarbe (926) + TX, butatiofos (927) + TX, butocarboxim (103) + TX, butonato (932) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno + TX, cadusafós (109) + TX, arseniato de cálcio [CCN] + TX, cianeto de cálcio (444) + TX, polissulfeto de cálcio (nome IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbaril (115) + TX, carbofuran (118) + TX, dissulfeto de carbono (nome IUPAC/Chemical Abstracts) (945) + TX, tetracloreto de carbono (nome IUPAC) (946) + TX, carbofenotiona (947) + TX, carbosulfano (119) + TX, cartap (123) + TX, cloridrato de cartap (123) + TX, cevadina (725) + TX, clorbicicleno (960) + TX, clordano (128) + TX, clordecona (963) + TX, clordimeform (964) + TX, cloridrato de clordimeform (964) + TX, cloretoxifos (129) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorfluazurom (132) + TX, clormefos (136) + TX, clorofórmio [CCN] + TX, cloropicrina (141) + TX, clorfoxim (989) + TX, clorprazofos (990) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifos-metila (146) + TX, clortiofos (994) + TX, cromafenozida (150) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, *cis*-resmetrina

+ TX, cismetrina (80) + TX, cloctrila + TX, cloetocarbe (999) + TX, closantel [CCN] + TX, clotianidina (165) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, arseniato de cobre [CCN] + TX, oleato de cobre [CCN] + TX, coumafos (174) + TX, coumitoato (1006) + TX, crotamiton [CCN] + TX, crotoxifos (1010) + TX, crufomato (1011) + TX, criolita (177) + TX, CS 708 (código de desenvolvimento) (1012) + TX, cianofenfos (1019) + TX, cianofos (184) + TX, ciantoato (1020) + TX, cicletrina [CCN] + TX, cicloprotrina (188) + TX, ciflutrina (193) + TX, cialotrina (196) + TX, cipermetrina (201) + TX, cifenotrina (206) + TX, ciromazina (209) + TX, citioato [CCN] + TX, *d*-limoneno [CCN] + TX, *d*-tetrametrina (788) + TX, DAEP (1031) + TX, dazomete (216) + TX, DDT (219) + TX, decarbofuran (1034) + TX, deltametrina (223) + TX, demefion (1037) + TX, demefion-O (1037) + TX, demefion-S (1037) + TX, demeton (1038) + TX, demeton-metil (224) + TX, demeton-O (1038) + TX, demeton-O-metil (224) + TX, demeton-S (1038) + TX, demeton-S-metil (224) + TX, demeton-S-metilsulfona (1039) + TX, diafentiuron (226) + TX, dialifos (1042) + TX, diamidafós (1044) + TX, diazinon (227) + TX, dicapton (1050) + TX, diclofention (1051) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifos + TX, dicresil [CCN] + TX, dicrotofós (243) + TX, diciclanil (244) + TX, dielrina (1070) + TX, fosfato de dietil 5-metilpirazol-3-ila (nome IUPAC) (1076) + TX, diflubenzurom (250) + TX, dilor [CCN] + TX, dimeflutrina [CCN] + TX, dimefox (1081) + TX, dimetan (1085) + TX, dimetoato (262) + TX, dimetrina (1083) + TX, dimetilvinfos (265) + TX, dimetilan (1086) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinoprop (1093) + TX, dinosam (1094) + TX, dinoseb (1095) + TX, dinotefuran (271) + TX, diofenolan

(1099) + TX, dioxabenzofos (1100) + TX, dioxacarbe (1101) + TX, dioxationa (1102) + TX, dissulfoton (278) + TX, diticrofos (1108) + TX, DNOC (282) + TX, doramectina [CCN] + TX, DSP (1115) + TX, ecdisterona [CCN] + TX, EI 1642 (código de desenvolvimento) (1118) + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, EMPC (1120) + TX, empentrina (292) + TX, endossulfan (294) + TX, endotion (1121) + TX, endrina (1122) + TX, EPBP (1123) + TX, EPN (297) + TX, epofenonano (1124) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, esfenvalerato (302) + TX, etafos [CCN] + TX, etiofencarbe (308) + TX, etion (309) + TX, etiprol (310) + TX, etoato-metil (1134) + TX, etoprofós (312) + TX, formato de etila (nome IUPAC) [CCN] + TX, etil-DDD (1056) + TX, dibrometo de etileno (316) + TX, dicloreto de etileno (nome químico) (1136) + TX, óxido de etileno [CCN] + TX, etofenprox (319) + TX, etrimfós (1142) + TX, EXD (1143) + TX, famfur (323) + TX, fenamifós (326) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenclorfos (1148) + TX, fenetacarb (1149) + TX, fenflutrina (1150) + TX, fenitrotion (335) + TX, fenobucarbe (336) + TX, fenoxacrim (1153) + TX, fenoxicarbe (340) + TX, fenpiritrina (1155) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirade + TX, fensulfotion (1158) + TX, fention (346) + TX, fention-etil [CCN] + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronil (354) + TX, flonicamida (358) + TX, flubendiamida (No. Reg. CAS.: 272451-65-7) + TX, flucofuron (1168) + TX, flucicloxuron (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetil (1169) + TX, flufenorim [CCN] + TX, flufenoxuron (370) + TX, flufenprox (1171) + TX, flumetrina (372) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desenvolvimento) (1185) + TX, fonofos (1191) + TX, formetanato (405) + TX, cloridrato de

formetanato (405) + TX, formotion (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, fosmetilan (1194) + TX, fospirato (1195) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietano (1196) + TX, furatiocarbe (412) + TX, furetrina (1200) + TX, gama-cialotrina (197) + TX, gama-HCH (430) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, GY-81 (código de desenvolvimento) (423) + TX, halfenprox (424) + TX, halofenozida (425) + TX, HCH (430) + TX, HEOD (1070) + TX, heptaclor (1211) + TX, heptenofos (432) + TX, heterofós [CCN] + TX, hexaflumurom (439) + TX, HHDN (864) + TX, hidrametilnona (443) + TX, cianeto de hidrogênio (444) + TX, hidropreno (445) + TX, hiquincarb (1223) + TX, imidacloprida (458) + TX, imiprotrina (460) + TX, indoxacarbe (465) + TX, iodometano (nome IUPAC) (542) + TX, IPSP (1229) + TX, isazofós (1231) + TX, isobenzano (1232) + TX, isocarbofos (473) + TX, isodrina (1235) + TX, isofenfos (1236) + TX, isolano (1237) + TX, isoprocarbe (472) + TX, *O*-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropila (nome IUPAC) (473) + TX, isoprotiolano (474) + TX, isotioato (1244) + TX, isoxation (480) + TX, ivermectina [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, iodfenfos (1248) + TX, hormônio juvenil I [CCN] + TX, hormônio juvenil II [CCN] + TX, hormônio juvenil III [CCN] + TX, celevan (1249) + TX, quinopreno (484) + TX, lambda-cialotrina (198) + TX, arseniato de chumbo [CCN] + TX, lepimectina (CCN) + TX, leptofos (1250) + TX, lindano (430) + TX, lirimfos (1251) + TX, lufenurom (490) + TX, litidation (1253) + TX, metilcarbamato de *m*-cumenila (nome IUPAC) (1014) + TX, fosfeto de magnésio (nome IUPAC) (640) + TX, malation (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mazidox (1255) + TX, mecarbam (502) + TX, mecarfon (1258) + TX,

menazona (1260) + TX, mefosfolan (1261) + TX, cloreto mercuroso (513) + TX, mosulfenfos (1263) + TX, metaflumizona (CCN) + TX, metam (519) + TX, metam-potássio (519) + TX, metam-sódio (519) + TX, metacrifos (1266) + TX, metamidofos (527) + TX, fluoreto de metanossulfonila (nome IUPAC/Chemical Abstracts) (1268) + TX, metidation (529) + TX, metiocarbe (530) + TX, metocrotofos (1273) + TX, metomil (531) + TX, metopreno (532) + TX, metoquina-butil (1276) + TX, metotrina (533) + TX, metoxicloro (534) + TX, metoxifenozida (535) + TX, brometo de metila (537) + TX, isotiocianato de metila (543) + TX, metilclorofórmio [CCN] + TX, cloreto de metileno [CCN] + TX, metoflutrina [CCN] + TX, metolcarbe (550) + TX, metoxadiazona (1288) + TX, mevinfos (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, milbemicina oxima [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, mirex (1294) + TX, monocrotofos (561) + TX, morfotion (1300) + TX, moxidectina [CCN] + TX, naftalofos [CCN] + TX, naled (567) + TX, naftaleno (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1303) + TX, NC-170 (código de desenvolvimento) (1306) + TX, NC-184 (código do composto) + TX, nicotina (578) + TX, sulfato de nicotina (578) + TX, nifluridida (1309) + TX, nitenpiram (579) + TX, nitiazina (1311) + TX, nitrilacarbe (1313) + TX, complexo de nitrilacarbe 1:1 cloreto de zinco (1313) + TX, NNI-0101 (código do composto) + TX, NNI-0250 (código do composto) + TX, nornicotina (nome tradicional) (1319) + TX, novaluron (585) + TX, noviflumuron (586) + TX, etilfosfonotioato de *O*-5-dicloro-4-iodofenil *O*-etila (nome IUPAC) (1057) + TX, fosforotioato de *O,O*-dietil *O*-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ila (nome IUPAC) (1074) + TX, fosforotioato de *O,O*-dietil *O*-6-metil-2-propilpirimidin-4-

ila (nome IUPAC) (1075) + TX, ditiopirofosfato de *O,O,O',O'*-tetrapropila (nome IUPAC) (1424) + TX, ácido oleico (nome IUPAC) (593) + TX, ometoato (594) + TX, oxamil (602) + TX, oxidemeton-metil (609) + TX, oxideprofos (1324) + TX, oxidissulfoton (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, para-diclorobenzeno [CCN] + TX, paration (615) + TX, paration-metil (616) + TX, penfluron [CCN] + TX, pentaclorofenol (623) + TX, laurato de pentaclorofenila (nome IUPAC) (623) + TX, permetrina (626) + TX, óleos de petróleo (628) + TX, PH 60-38 (código de desenvolvimento) (1328) + TX, fencapton (1330) + TX, fenotrina (630) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosalona (637) + TX, fosfolan (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosnicloro (1339) + TX, fosfamidon (639) + TX, fosfina (nome IUPAC) (640) + TX, foxim (642) + TX, foxim-metil (1340) + TX, pirimetafos (1344) + TX, pirimicarbe (651) + TX, pirimifos-etila (1345) + TX, pirimifós-metil (652) + TX, isômeros de policlorodiciclopentadieno (nome IUPAC) (1346) + TX, policloroterpenos (nome tradicional) (1347) + TX, arsenito de potássio [CCN] + TX, tiocianato de potássio [CCN] + TX, praletrina (655) + TX, precoceno I [CCN] + TX, precoceno II [CCN] + TX, precoceno III [CCN] + TX, primidofos (1349) + TX, profenofos (662) + TX, proflutrina [CCN] + TX, promacil (1354) + TX, promecarbe (1355) + TX, propafos (1356) + TX, propetamfos (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidation (1360) + TX, protiofos (686) + TX, protoato (1362) + TX, protrifenbuto [CCN] + TX, pimetrozina (688) + TX, piraclofos (689) + TX, pirazofos (693) + TX, piresmetrina (1367) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX, piridalil (700) + TX, piridafention (701) + TX, pirimidifen (706) +

TX, pirimitato (1370) + TX, piriproxifen (708) + TX, quassia [CCN] + TX, quinalfos (711) + TX, quinalfos-metil (1376) + TX, quinotion (1380) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desenvolvimento) (1382) + TX, rafoxanida [CCN] + TX, resmetrina (719) + TX, rotenona (722) + TX, RU 15525 (código de desenvolvimento) (723) + TX, RU 25475 (código de desenvolvimento) (1386) + TX, ryania (1387) + TX, rianodina (nome tradicional) (1387) + TX, sabadilla (725) + TX, escradano (1389) + TX, sebufos + TX, selamectina [CCN] + TX, SI-0009 (código do composto) + TX, SI-0205 (código do composto) + TX, SI-0404 (código do composto) + TX, SI-0405 (código do composto) + TX, silafluofeno (728) + TX, SN 72129 (código de desenvolvimento) (1397) + TX, arsenito de sódio [CCN] + TX, cianeto de sódio (444) + TX, fluoreto de sódio (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1399) + TX, hexafluorossilicato de sódio (1400) + TX, pentaclorofenóxido de sódio (623) + TX, selenato de sódio (nome IUPAC) (1401) + TX, tiocianato de sódio [CCN] + TX, sofamida (1402) + TX, espinosade (737) + TX, espiromesifeno (739) + TX, espirotetramate [CCN] + TX, sulcofuron (746) + TX, sulcofuron-sódio (746) + TX, sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, fluoreto de sulfurila (756) + TX, sulprofós (1408) + TX, óleos de alcatrão (758) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tazimcarbe (1412) + TX, TDE (1414) + TX, tebufenozida (762) + TX, tebufenpirade (763) + TX, tebupirimfos (764) + TX, teflubenzurom (768) + TX, teflutrina (769) + TX, temefós (770) + TX, TEPP (1417) + TX, teraletrina (1418) + TX, terbam + TX, terbufós (773) + TX, tetracloroetano [CCN] + TX, tetraclorvinfos (777) + TX, tetrametrina (787) + TX, teta-cipermetrina (204) + TX,

tiacloprida (791) + TX, tiafenox + TX, tiametoxam (792) + TX, ticrofos (1428) + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiociclam (798) + TX, hidrogeniooxalato de tiociclam (798) + TX, tiodicarbe (799) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometon (801) + TX, tionazina (1434) + TX, tiosultap (803) + TX, tiosultapsódio (803) + TX, thuringiensina [CCN] + TX, tolfenpirade (809) + TX, tralometrina (812) + TX, transflutrina (813) + TX, transpermetrina (1440) + TX, triamifos (1441) + TX, triazamato (818) + TX, triazofós (820) + TX, triazuron + TX, triclorfon (824) + TX, triclorometafos-3 [CCN] + TX, tricloronat (1452) + TX, trifenofofos (1455) + TX, triflumuron (835) + TX, trimetacarbe (840) + TX, tripreno (1459) + TX, vamidotion (847) + TX, vaniliprol [CCN] + TX, veratridina (725) + TX, veratrina (725) + TX, XMC (853) + TX, xililcarbe (854) + TX, YI-5302 (código do composto) + TX, zeta-cipermetrina (205) + TX, zetametrina + TX, fosfeto de zinco (640) + TX, zolaprofos (1469) e ZXI 8901 (código de desenvolvimento) (858) + TX, ciantraniliprol [736994-63-19] + TX, clorantraniliprole [500008-45-7] + TX, cienopirafeno [560121-52-0] + TX, ciflumetofeno [400882-07-7] + TX, pirifluquinazon [337458-27-2] + TX, espinetoram [187166-40-1 + 187166-15-0] + TX, espirotetramat [203313-25-1] + TX, sulfoxaflor [946578-00-3] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, meperflutrina [915288-13-0] + TX, tetrametilflutrina [84937-88-2] + TX, triflumezopirim (divulgado em WO 2012/092115) + TX, fluxametamida (WO 2007/026965) + TX, epsilon-metoflutrina [240494-71-7] + TX, epsilon-momfluorotrina [1065124-65-3] + TX, fluazaindolizina [1254304-22-7] + TX, cloropraletrina [399572-87-3] + TX, fluxametamida [928783-29-3] + TX, cihalodiamida [1262605-53-]

7] + TX, tioxazafeno [330459-31-9] + TX, broflanilida [1207727-04-5] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, ciclaniliprol [1031756-98-5] + TX, tetraniliprol [1229654-66-3] + TX, guadipir (descrito em WO2010/060231) + TX, ciclozapride (descrito em WO2005/077934) + TX, um moluscicida selecionado do grupo de substâncias consistindo em óxido de bis(tributilestanho) (nome IUPAC) (913) + TX, bromoacetamida [CCN] + TX, arseniato de cálcio [CCN] + TX, cloetocarbe (999) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, sulfato de cobre (172) + TX, fentina (347) + TX, fosfato férrico (nome IUPAC) (352) + TX, metaldeído (518) + TX, metiocarbe (530) + TX, niclosamida (576) + TX, niclosamida-olamina (576) + TX, pentaclorofenol (623) + TX, pentaclorofenóxido de sódio (623) + TX, tazimcarbe (1412) + TX, tiodicarbe (799) + TX, óxido de tributilestanho (913) + TX, trifenmorf (1454) + TX, trimetacarbe (840) + TX, acetato de trifenilestanho (nome IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestanho (nome IUPAC) (347) + TX, piriprole [394730-71-3] + TX,

um nematicida selecionado do grupo de substâncias consistindo em AKD-3088 (código do composto) + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano (nome IUPAC/Chemical Abstracts) (1045) + TX, 1,2-dicloropropano (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano com 1,3-dicloropropeno (nome IUPAC) (1063) + TX, 1,3-dicloropropeno (233) + TX, 1,1-dióxido de 3,4-diclorotetraidrotiofeno (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina (nome IUPAC) (980) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético (nome IUPAC) (1286) + TX, 6-isopentenilaminopurina (210) + TX, abamectina (1) +

TX, acetoprol [CCN] + TX, alanicarbe (15) + TX, aldicarbe (16) + TX, aldoxicarbe (863) + TX, AZ 60541 (código do composto) + TX, benclotiaz [CCN] + TX, benomil (62) + TX, butilpiridabeno + TX, cadusafós (109) + TX, carbofuran (118) + TX, dissulfeto de carbono (945) + TX, carbosulfano (119) + TX, cloropicrina (141) + TX, clorpirifós (145) + TX, cloetocarbe (999) + TX, citoquininas (210) + TX, dazomete (216) + TX, DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafós (1044) + TX, diclofention (1051) + TX, diclifos + TX, dimetoato (262) + TX, doramectina [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, etoporfós (312) + TX, dibrometo de etileno (316) + TX, fenamifós (326) + TX, fenpirade + TX, fensulfotion (1158) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietano (1196) + TX, furfural [CCN] + TX, GY-81 (código de desenvolvimento) (423) + TX, heterofós [CCN] + TX, iodometano (nome IUPAC) (542) + TX, isamidofós (1230) + TX, isazofós (1231) + TX, ivermectina [CCN] + TX, quinetina (210) + TX, mecarfon (1258) + TX, metam (519) + TX, metam-potássio (519) + TX, metam-sódio (519) + TX, brometo de metila (537) + TX, isotiocianato de metila (543) + TX, milbemicina oxima [CCN] + TX, moxidectina [CCN] + TX, composição de *Myrothecium verrucaria* (565) + TX, NC-184 (código do composto) + TX, oxamil (602) + TX, forato (636) + TX, fosfamidon (639) + TX, fosfocarb [CCN] + TX, sebufos + TX, selamectina [CCN] + TX, espinosade (737) + TX, terbam + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nome IUPAC/do Chemical Abstracts) (1422) + TX, tiafenox + TX, tionazina (1434) + TX, triazofós (820) + TX, triazuron + TX, xilenóis [CCN] + TX, YI-5302 (código do composto) e zeatina (210) + TX, fluensulfona [318290-98-1] + TX,

um inibidor de nitrificação selecionado do grupo de substâncias consistindo em etilxantato de potássio [CCN] e nitrapirina (580) + TX,

um ativador de plantas selecionado do grupo de substâncias consistindo em acibenzolar (6) + TX, acibenzolar-*S*-metil (6) + TX, probenazol (658) e extrato de *Reynoutria sachalinensis* (720) + TX,

um rodenticida selecionado do grupo de substâncias consistindo em 2-isovalerilindan-1,3-diona (nome IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenossulfonamida (nome IUPAC) (748) + TX, alfa-cloridrina [CCN] + TX, fosfeto de alumínio (640) + TX, antu (880) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, carbonato de bário (891) + TX, bistiosemi (912) + TX, brodifacoum (89) + TX, bromadiolona (91) + TX, brometalina (92) + TX, cianeto de cálcio (444) + TX, cloralose (127) + TX, clorofacinona (140) + TX, colecalciferol (850) + TX, coumaclor (1004) + TX, coumafuril (1005) + TX, coumatetralil (175) + TX, crimidina (1009) + TX, difenacoum (246) + TX, difetialona (249) + TX, difacinona (273) + TX, ergocalciferol (301) + TX, flocoumafeno (357) + TX, fluoroacetamida (379) + TX, flupropadina (1183) + TX, cloridrato de flupropadina (1183) + TX, gama-HCH (430) + TX, HCH (430) + TX, cianeto de hidrogênio (444) + TX, iodometano (nome IUPAC) (542) + TX, lindano (430) + TX, fosfeto de magnésio (nome IUPAC) (640) + TX, brometo de metila (537) + TX, norbormida (1318) + TX, fosacetim (1336) + TX, fosfina (nome IUPAC) (640) + TX, fósforo [CCN] + TX, pindona (1341) + TX, arsenito de potássio [CCN] + TX, pirinuron (1371) + TX, scilirosida (1390) + TX, arsenito de sódio [CCN] + TX, cianeto de sódio (444) + TX, fluoroacetato de sódio (735) +

TX, estricnina (745) + TX, sulfato de tálio [CCN] + TX, warfarina (851) e fosfeto de zinco (640) + TX, um agente sinérgico selecionado do grupo de substâncias consistindo em piperonilato de 2-(2-butoxietoxi)etila (nome IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nome IUPAC) (903) + TX, farnesol com nerolidol (324) + TX, MB-599 (código de desenvolvimento) (498) + TX, MGK 264 (código de desenvolvimento) (296) + TX, butóxido de piperonila (649) + TX, piprotal (1343) + TX, isômero de propila (1358) + TX, S421 (código de desenvolvimento) (724) + TX, sesamex (1393) + TX, sesasmolina (1394) e sulfóxido (1406) + TX,

um repelente animal selecionado do grupo de substâncias consistindo em antraquinona (32) + TX, cloralose (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX, oxicloreto de cobre (171) + TX, diazinon (227) + TX, diciclopentadieno (nome químico) (1069) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, metiocarbe (530) + TX, piridin-4-amina (nome IUPAC) (23) + TX, tiram (804) + TX, trimetacarbe (840) + TX, naftenato de zinco [CCN] e ziram (856) + TX,

um virucida selecionado do grupo de substâncias consistindo em imanina [CCN] e ribavirina [CCN] + TX,

um protetor de feridas selecionado do grupo de substâncias consistindo em óxido mercúrico (512) + TX, octilinona (590) e tiofanato-metil (802) + TX,

e compostos biologicamente ativos selecionados do grupo consistindo em azaconazol [60207-31-0] + TX, bitertanol [70585-36-3] + TX, bromuconazol [116255-48-2] + TX, ciproconazol [94361-06-5] + TX, difenoconazol [119446-68-3] + TX, diniconazol [83657-24-3] + TX, epoxiconazol [106325-

08-0] + TX, fenbuconazol [114369-43-6] + TX, fluquinconazol [136426-54-5] + TX, flusilazol [85509-19-9] + TX, flutriafol [76674-21-0] + TX, hexaconazol [79983-71-4] + TX, imazalil [35554-44-0] + TX, imibenconazol [86598-92-7] + TX, ipconazol [125225-28-7] + TX, metconazol [125116-23-6] + TX, miclobutanol [88671-89-0] + TX, pefurazoato [101903-30-4] + TX, penconazol [66246-88-6] + TX, protoconazol [178928-70-6] + TX, pirifenoxy [88283-41-4] + TX, procloraz [67747-09-5] + TX, propiconazol [60207-90-1] + TX, simeconazol [149508-90-7] + TX, tebuconazol [107534-96-3] + TX, tetraconazol [112281-77-3] + TX, triadimefon [43121-43-3] + TX, triadimenol [55219-65-3] + TX, triflumizol [99387-89-0] + TX, triticonazol [131983-72-7] + TX, ancimidol [12771-68-5] + TX, fenarimol [60168-88-9] + TX, nuarimol [63284-71-9] + TX, bupirimato [41483-43-6] + TX, dimetirimol [5221-53-4] + TX, etirimol [23947-60-6] + TX, dodemorfe [1593-77-7] + TX, fenpropidina [67306-00-7] + TX, fenpropimorfe [67564-91-4] + TX, espiroxamina [118134-30-8] + TX, tridemorfe [81412-43-3] + TX, ciprodinil [121552-61-2] + TX, mepanipirim [110235-47-7] + TX, pirimetanol [53112-28-0] + TX, fenpiclonil [74738-17-3] + TX, fludioxonil [131341-86-1] + TX, benalaxil [71626-11-4] + TX, furalaxil [57646-30-7] + TX, metalaxil [57837-19-1] + TX, R-metalaxil [70630-17-0] + TX, ofurace [58810-48-3] + TX, oxadixil [77732-09-3] + TX, benomil [17804-35-2] + TX, carbendazim [10605-21-7] + TX, debacarbe [62732-91-6] + TX, fuberidazol [3878-19-1] + TX, tiabendazol [148-79-8] + TX, clozolinato [84332-86-5] + TX, diclozolina [24201-58-9] + TX, iprodiona [36734-19-7] + TX, miclozolina [54864-61-8] + TX, procimidona [32809-16-8] + TX, vinclozolina [50471-44-8] + TX, boscalida [188425-85-6] +

TX, carboxina [5234-68-4] + TX, fenfuram [24691-80-3] + TX,
 flutolanil [66332-96-5] + TX, mepronil [55814-41-0] + TX,
 oxicarboxina [5259-88-1] + TX, pentiopirade [183675-82-3] +
 TX, tifluzamida [130000-40-7] + TX, guazatina [108173-90-6]
 + TX, dodina [2439-10-3] [112-65-2] (base livre) + TX,
 iminoctadina [13516-27-3] + TX, azoxistrobina [131860-33-8]
 + TX, dimoxistrobina [149961-52-4] + TX, enestroburina
 {Proc. BCPC, Int. Congr., Glasgow, 2003, 1, 93} + TX,
 fluoxastrobina [361377-29-9] + TX, cresoxim-metil [143390-
 89-0] + TX, metominostrobina [133408-50-1] + TX,
 trifloxistrobina [141517-21-7] + TX, orizastrobina [248593-
 16-0] + TX, picoxistrobina [117428-22-5] + TX,
 piraclostrobina [175013-18-0] + TX, ferbam [14484-64-1] +
 TX, mancozebe [8018-01-7] + TX, manebe [12427-38-2] + TX,
 metiram [9006-42-2] + TX, propinebe [12071-83-9] + TX, tiram
 [137-26-8] + TX, zinebe [12122-67-7] + TX, ziram [137-30-4]
 + TX, captafol [2425-06-1] + TX, captana [133-06-2] + TX,
 diclofluanida [1085-98-9] + TX, fluoroimida [41205-21-4] +
 TX, folpet [133-07-3] + TX, tolilfluanida [731-27-1] + TX,
 mistura de bordeaux [8011-63-0] + TX, hidróxido de cobre
 [20427-59-2] + TX, oxicloreto de cobre [1332-40-7] + TX,
 sulfato de cobre [7758-98-7] + TX, óxido de cobre [1317-39-
 1] + TX, mancobre [53988-93-5] + TX, oxina-cobre [10380-28-
 6] + TX, dinocape [131-72-6] + TX, nitrotal-isopropil [10552-
 74-6] + TX, edifenfós [17109-49-8] + TX, iprobenfós [26087-
 47-8] + TX, isoprotiolano [50512-35-1] + TX, fosdifeno
 [36519-00-3] + TX, pirazofós [13457-18-6] + TX, tolclofós-
 metil [57018-04-9] + TX, acibenzolar-S-metil [135158-54-2]
 + TX, anilazina [101-05-3] + TX, bentiavalicarbe [413615-35-
 7] + TX, blasticidina-S [2079-00-7] + TX, quinometionato

[2439-01-2] + TX, cloronebe [2675-77-6] + TX, clorotalonil [1897-45-6] + TX, ciflufenamida [180409-60-3] + TX, cimoxanil [57966-95-7] + TX, diclona [117-80-6] + TX, diclocimet [139920-32-4] + TX, diclomezina [62865-36-5] + TX, dicloran [99-30-9] + TX, dietofencarbe [87130-20-9] + TX, dimetomorfe [110488-70-5] + TX, SYP-LI90 (Flumorf) [211867-47-9] + TX, ditianon [3347-22-6] + TX, etaboxam [162650-77-3] + TX, etridiazol [2593-15-9] + TX, famoxadona [131807-57-3] + TX, fenamidona [161326-34-7] + TX, fenoxanil [115852-48-7] + TX, fentina [668-34-8] + TX, ferimzona [89269-64-7] + TX, fluazinam [79622-59-6] + TX, fluopicolida [239110-15-7] + TX, flusulfamida [106917-52-6] + TX, fenhexamida [126833-17-8] + TX, fosetyl-alumínio [39148-24-8] + TX, himexazol [10004-44-1] + TX, iprovalicarbe [140923-17-7] + TX, IKE-916 (Ciazofamida) [120116-88-3] + TX, casugamicina [6980-18-3] + TX, metassulfocarb [66952-49-6] + TX, metrafenona [220899-03-6] + TX, pencicuron [66063-05-6] + TX, ftalida [27355-22-2] + TX, polioxinas [11113-80-7] + TX, probenazol [27605-76-1] + TX, propamocarbe [25606-41-1] + TX, proquinazida [189278-12-4] + TX, piroquilon [57369-32-1] + TX, quinoxifeno [124495-18-7] + TX, quintozeno [82-68-8] + TX, enxofre [7704-34-9] + TX, tiadinil [223580-51-6] + TX, triazóxido [72459-58-6] + TX, triciclazol [41814-78-2] + TX, triforina [26644-46-2] + TX, validamicina [37248-47-8] + TX, zoxamida (RH7281) [156052-68-5] + TX, mandipropamida [374726-62-2] + TX, isopirazam [881685-58-1] + TX, sedaxano [874967-67-6] + TX, (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetraidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida do ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (divulgada em WO 2007/048556) + TX, (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-

amida do ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (divulgada em WO 2006/087343) + TX, [(3*S*,4*R*,6*S*,6*aS*,12*R*,12*aS*,12*bS*)-3-[(ciclopropilcarbonil)óxi]-1,3,4,4*a*,5,6,6*a*,12,12*a*,12*b*-deca-hidro-6,12-di-hidróxi-4,6*a*,12*b*-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2*H*,11*H*nafto[2,1-*b*]pirano[3,4-*e*]piran-4-il]metil-ciclopropanocarboxilato [915972-17-7] + TX e 1,3,5-trimetil-N-(2-metil-1-oxopropil)-N-[3-(2-metilpropil)-4-[2,2,2-trifluoro-1-metóxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-pirazolo-4-carboxamida [926914-55-8] + TX; e microbianos incluindo: *Acinetobacter lwoffii* + TX, *Acremonium alternatum* + TX + TX, *Acremonium cephalosporium* + TX + TX, *Acremonium diospyri* + TX, *Acremonium obclavatum* + TX, *Adoxophyes orana granulovirus* (AdoxGV) (Capex®) + TX, estirpe de *Agrobacterium radiobacter* K84 (Galltrol-A®) + TX, *Alternaria alternate* + TX, *Alternaria cassia* + TX, *Alternaria destruens* (Smolder®) + TX, *Ampelomyces quisqualis* (AQ10®) + TX, *Aspergillus flavus* AF36 (AF36®) + TX, *Aspergillus flavus* NRRL 21882 (Aflaguard®) + TX, *Aspergillus* spp. + TX, *Aureobasidium pullulans* + TX, *Azospirillum* + TX, (MicroAZ® + TX, TAZO B®) + TX, *Azotobacter* + TX, *Azotobacter chroococcum* (Azotomeal®) + TX, *Azotobacter cysts* (Bionatural Blooming Blossoms®) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* + TX, *Bacillus cereus* + TX, estirpe de *Bacillus chitinosporus* CM-1 + TX, estirpe de *Bacillus chitinosporus* AQ746 + TX, estirpe de *Bacillus licheniformis* HB-2 (Biostart™ Rhizoboost®) + TX, estirpe de *Bacillus licheniformis* 3086 (EcoGuard® + TX, Green Releaf®) + TX, *Bacillus circulans* + TX, *Bacillus firmus* (BioSafe® + TX, BioNem-WP® + TX, VOTIVO®) + TX, estirpe de *Bacillus firmus* I-1582 + TX, *Bacillus macerans* + TX, *Bacillus*

marismortui + TX, *Bacillus megaterium* + TX, estirpe de *Bacillus mycoides* AQ726 + TX, *Bacillus papillae* (Milky Spore Powder®) + TX, *Bacillus pumilus* spp. + TX, estirpe de *Bacillus pumilus* GB34 (Yield Shield®) + TX, estirpe de *Bacillus pumilus* AQ717 + TX, estirpe de *Bacillus pumilus* QST 2808 (Sonata® + TX, Ballad Plus®) + TX, *Bacillus sphaericus* (VectoLex®) + TX, *Bacillus* spp. + TX, estirpe de *Bacillus* spp. AQ175 + TX, estirpe de *Bacillus* spp. AQ177 + TX, estirpe de *Bacillus* spp. AQ178 + TX, estirpe de *Bacillus subtilis* QST 713 (CEASE® + TX, Serenade® + TX, Rhapsody®) + TX, estirpe de *Bacillus subtilis* QST 714 (JAZZ®) + TX, estirpe de *Bacillus subtilis* AQ153 + TX, estirpe de *Bacillus subtilis* AQ743 + TX, estirpe de *Bacillus subtilis* QST3002 + TX, estirpe de *Bacillus subtilis* QST3004 + TX, estirpe de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* FZB24 (Taegro® + TX, Rhizopro®) + TX, *Bacillus thuringiensis* Cry 2Ae + TX, *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab + TX, *Bacillus thuringiensis* aizawai GC 91 (Agree®) + TX, *Bacillus thuringiensis* israelensis (BMP123® + TX, Aquabac® + TX, VectoBac®) + TX, *Bacillus thuringiensis* kurstaki (Javelin® + TX, Deliver® + TX, CryMax® + TX, Bonide® + TX, Scutella WP® + TX, Turilav WP® + TX, Astuto® + TX, Dipel WP® + TX, Biobit® + TX, Foray®) + TX, *Bacillus thuringiensis* kurstaki BMP 123 (Baritone®) + TX, *Bacillus thuringiensis* kurstaki HD-1 (Bioprotec-CAF / 3P®) + TX, estirpe de *Bacillus thuringiensis* BD#32 + TX, estirpe de *Bacillus thuringiensis* AQ52 + TX, *Bacillus thuringiensis* var. aizawai (XenTari® + TX, DiPel®) + TX, *bacteria* spp. (GROWMEND® + TX, GROWSWEET® + TX, Shootup®) + TX, bacteriófago de *Clavipacter michiganensis* (AgriPhage®) + TX, Bakflor® + TX, *Beauveria bassiana* (Beauginic® + TX,

Brocaril WP®) + TX, *Beauveria bassiana* GHA (Mycotrol ES® + TX, Mycotrol O® + TX, BotaniGuard®) + TX, *Beauveria brongniartii* (Engerlingspilz® + TX, Schweizer Beauveria® + TX, Melocont®) + TX, *Beauveria* spp. + TX, *Botrytis cinerea* + TX, *Bradyrhizobium japonicum* (TerraMax®) + TX, *Brevibacillus brevis* + TX, *Bacillus thuringiensis tenebrionis* (Novodor®) + TX, BtBooster + TX, *Burkholderia cepacia* (Deny® + TX, Intercept® + TX, Blue Circle®) + TX, *Burkholderia gladii* + TX, *Burkholderia gladioli* + TX, *Burkholderia* spp. + TX, fungo de cardo canadense (CBH Canadian Bioherbicide®) + TX, *Candida butyri* + TX, *Candida famata* + TX, *Candida fructus* + TX, *Candida glabrata* + TX, *Candida guilliermondii* + TX, *Candida melibiosica* + TX, estirpe de *Candida oleophila* O + TX, *Candida parapsilosis* + TX, *Candida pelliculosa* + TX, *Candida pulcherrima* + TX, *Candida reukaufii* + TX, *Candida saitoana* (Bio-Coat® + TX, Biocure®) + TX, *Candida sake* + TX, *Candida* spp. + TX, *Candida tenius* + TX, *Cedecea dravisae* + TX, *Cellulomonas flavigena* + TX, *Chaetomium cochlioides* (Nova-Cide®) + TX, *Chaetomium globosum* (Nova-Cide®) + TX, estirpe de *Chromobacterium subtsugae* PRAA4-1T (Grandevó®) + TX, *Cladosporium cladosporioides* + TX, *Cladosporium oxysporum* + TX, *Cladosporium chlorocephalum* + TX, *Cladosporium* spp. + TX, *Cladosporium tenuissimum* + TX, *Clonostachys rosea* (EndoFine®) + TX, *Colletotrichum acutatum* + TX, *Coniothyrium minitans* (Cotans WG®) + TX, *Coniothyrium* spp. + TX, *Cryptococcus albidus* (YIELDPLUS®) + TX, *Cryptococcus humicola* + TX, *Cryptococcus infirmo-miniatus* + TX, *Cryptococcus laurentii* + TX, *Cryptophlebia leucotreta* *granulovirus* (Cryptex®) + TX, *Cupriavidus campinensis* + TX,

Cydia pomonella granulovirus (CYD-X®) + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (Madex® + TX, Madex Plus® + TX, Madex Max/CarpoVirusine®) + TX, *Cylindrobasidium laeve* (Stumpout®) + TX, *Cylindrocladium* + TX, *Debaryomyces hansenii* + TX, *Drechslera hawaiiensis* + TX, *Enterobacter cloacae* + TX, *Enterobacteriaceae* + TX, *Entomophthora virulenta* (Vektor®) + TX, *Epicoccum nigrum* + TX, *Epicoccum purpurascens* + TX, *Epicoccum* spp. + TX, *Filobasidium floriforme* + TX, *Fusarium acuminatum* + TX, *Fusarium chlamydosporum* + TX, *Fusarium oxysporum* (Fusaclean® / Biofox C®) + TX, *Fusarium proliferatum* + TX, *Fusarium* spp. + TX, *Galactomyces geotrichum* + TX, *Gliocladium catenulatum* (Primastop® + TX, Prestop®) + TX, *Gliocladium roseum* + TX, *Gliocladium* spp. (SoilGard®) + TX, *Gliocladium virens* (Soilgard®) + TX, *Granulovirus* (Granupom®) + TX, *Halobacillus halophilus* + TX, *Halobacillus litoralis* + TX, *Halobacillus trueperi* + TX, *Halomonas* spp. + TX, *Halomonas subglaciescola* + TX, *Halovibrio variabilis* + TX, *Hanseniaspora uvarum* + TX, *Helicoverpa armigera nucleopolyhedrovirus* (Helicovex®) + TX, *Helicoverpa zea nuclear polyhedrosis virus* (Gemstar®) + TX, *Isoflavona* - formononetina (Myconate®) + TX, *Kloeckera apiculata* + TX, *Kloeckera* spp. + TX, *Lagenidium giganteum* (Laginex®) + TX, *Lecanicillium longisporum* (Vertiblast®) + TX, *Lecanicillium muscarium* (Vertikil®) + TX, *Lymantria Dispar nucleopolyhedrosis virus* (Disparvirus®) + TX, *Marinococcus halophilus* + TX, *Meira geulakonigii* + TX, *Metarhizium anisopliae* (Met52®) + TX, *Metarhizium anisopliae* (Destruxin WP®) + TX, *Metschnikowia fruticola* (Shemer®) + TX, *Metschnikowia pulcherrima* + TX, *Microdochium dimerum* (Antibot®) + TX, *Micromonospora coerulea* + TX,

Microsphaeropsis ochracea + TX, *Muscodor albus* 620 (Muscudor®) + TX, estirpe de *Muscodor roseus* A3-5 + TX, *Mycorrhizae* spp. (AMykor® + TX, Root Maximizer®) + TX, estirpe de *Myrothecium verrucaria* AARC-0255 (DiTera®) + TX, BROS PLUS® + TX, estirpe de *Ophiostoma piliferum* D97 (Sylvanex®) + TX, *Paecilomyces farinosus* + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (PFR-97® + TX, PreFeRal®) + TX, *Paecilomyces linacinus* (Biostat WP®) + TX, estirpe de *Paecilomyces lilacinus* 251 (MeloCon WG®) + TX, *Paenibacillus polymyxa* + TX, *Pantoea agglomerans* (BlightBan C9-1®) + TX, *Pantoea* spp. + TX, *Pasteuria* spp. (Econem®) + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX, *Penicillium aurantiogriseum* + TX, *Penicillium brevicompactum* + TX, *Penicillium frequentans* + TX, *Penicillium griseofulvum* + TX, *Penicillium purpurogenum* + TX, *Penicillium* spp. + TX, *Penicillium viridicatum* + TX, *Phlebiopsis gigantean* (Rotstop®) + TX, bactérias solubilizantes de fosfato (Phosphomeal®) + TX, *Phytophthora cryptogea* + TX, *Phytophthora palmivora* (Devine®) + TX, *Pichia anomala* + TX, *Pichia guillermondii* + TX, *Pichia membranaefaciens* + TX, *Pichia onychis* + TX, *Pichia stipites* + TX, *Pseudomonas aeruginosa* + TX, *Pseudomonas aureofasciens* (Spot-Less Biofungicide®) + TX, *Pseudomonas cepacia* + TX, *Pseudomonas chlororaphis* (AtEze®) + TX, *Pseudomonas corrugate* + TX, estirpe de *Pseudomonas fluorescens* A506 (BlightBan A506®) + TX, *Pseudomonas putida* + TX, *Pseudomonas reactans* + TX, *Pseudomonas* spp. + TX, *Pseudomonas syringae* (Bio-Save®) + TX, *Pseudomonas viridiflava* + TX, *Pseudomonas fluorescens* (Zequanox®) + TX, estirpe de *Pseudozyma flocculosa* PF-A22 UL (Sporodex L®) + TX, *Puccinia canaliculata* + TX, *Puccinia*

thlaspeos (Wood Warrior®) + TX, *Pythium paroecandrum* + TX,
Pythium oligandrum (Polygandron® + TX, Polyversum®) + TX,
Pythium periplocum + TX, *Rhanella aquatilis* + TX, *Rhanella*
 spp. + TX, *Rhizobia* (Dormal® + TX, Vault®) + TX, *Rhizoctonia*
 + TX, estirpe de *Rhodococcus globerulus* AQ719 + TX,
Rhodosporidium diobovatum + TX, *Rhodosporidium toruloides* +
 TX, *Rhodotorula* spp. + TX, *Rhodotorula glutinis* + TX,
Rhodotorula graminis + TX, *Rhodotorula mucilagnosa* + TX,
Rhodotorula rubra + TX, *Saccharomyces cerevisiae* + TX,
Salinococcus roseus + TX, *Sclerotinia minor* + TX, *Sclerotinia*
minor (SARRITOR®) + TX, *Scytalidium* spp. + TX, *Scytalidium*
uredinicola + TX, *Spodoptera exigua* nuclear polyhedrosis
 virus (Spod-X® + TX, Spexit®) + TX, *Serratia marcescens* +
 TX, *Serratia plymuthica* + TX, *Serratia* spp. + TX, *Sordaria*
fimicola + TX, *Spodoptera littoralis* nucleopolyhedrovirus
 (Littovir®) + TX, *Sporobolomyces roseus* + TX,
Stenotrophomonas maltophilia + TX, *Streptomyces*
ahygroscopicus + TX, *Streptomyces albaduncus* + TX,
Streptomyces exfoliates + TX, *Streptomyces galbus* + TX,
Streptomyces griseoplanus + TX, *Streptomyces griseoviridis*
 (Mycostop®) + TX, *Streptomyces lydicus* (Actinovate®) + TX,
Streptomyces lydicus WYEC-108 (ActinoGrow®) + TX,
Streptomyces violaceus + TX, *Tilletiopsis minor* + TX,
Tilletiopsis spp. + TX, *Trichoderma asperellum* (T34
 Biocontrol®) + TX, *Trichoderma gamsii* (Tenet®) + TX,
Trichoderma atroviride (Plantmate®) + TX, *Trichoderma*
hamatum TH 382 + TX, *Trichoderma harzianum rifai* (Mycostar®)
 + TX, *Trichoderma harzianum* T-22 (Trianum-P® + TX,
 PlantShield HC® + TX, RootShield® + TX, Trianum-G®) + TX,
Trichoderma harzianum T-39 (Trichodex®) + TX, *Trichoderma*

inhamatum + TX, *Trichoderma koningii* + TX, *Trichoderma* spp. LC 52 (Sentinel®) + TX, *Trichoderma lignorum* + TX, *Trichoderma longibrachiatum* + TX, *Trichoderma polysporum* (Binab T®) + TX, *Trichoderma taxi* + TX, *Trichoderma virens* + TX, *Trichoderma virens* (anteriormente *Gliocladium virens* GL-21) (SoilGuard®) + TX, *Trichoderma viride* + TX, estirpe de *Trichoderma viride* ICC 080 (Remedier®) + TX, *Trichosporon pullulans* + TX, *Trichosporon* spp. + TX, *Trichothecium* spp. + TX, *Trichothecium roseum* + TX, estirpe de *Typhula phacorrhiza* 94670 + TX, estirpe de *Typhula phacorrhiza* 94671 + TX, *Ulocladium atrum* + TX, *Ulocladium oudemansii* (Botry-Zen®) + TX, *Ustilago maydis* + TX, várias bactérias e micronutrientes suplementares (Natural II®) + TX, vários fungos (Millennium Microbes®) + TX, *Verticillium chlamydosporium* + TX, *Verticillium lecanii* (Mycotal® + TX, Vertalec®) + TX, Vip3Aa20 (VIPtera®) + TX, *Virgibacillus marismortui* + TX, *Xanthomonas campestris* pv. *Poae* (Camperico®) + TX, *Xenorhabdus bovienii* + TX, *Xenorhabdus nematophilus*; e

Extratos vegetais incluindo: óleo de pinheiro (Retenol®) + TX, azadirahina (Plasma Neem Oil® + TX, AzaGuard® + TX, MeemAzal® + TX, Molt-X® + TX, Botanical IGR (Neemazad® + TX, Neemix®) + TX, óleo de canola (Lilly Miller Vegol®) + TX, *Chenopodium ambrosioides* near *ambrosioides* (Requiem®) + TX, extrato de *Chrysanthemum* (Crisant®) + TX, extrato de óleo de nim (Trilogy®) + TX, óleos essenciais de *Labiatae* (Botania®) + TX, extratos de óleo de cravo, alecrim, hortelã-pimenta e tomilho (Garden insect killer®) + TX, Glicinabetaína (Greenstim®) + TX, alho + TX, óleo de capim-limão (GreenMatch®) + TX, óleo de nim + TX, *Nepeta cataria* (Óleo

de nepenta) + TX, *Nepeta catarina* + TX, nicotina + TX, óleo de orégano (MossBuster®) + TX, óleo de *Pedaliaceae* (Nematon®) + TX, piretro + TX, *Quillaja saponaria* (NemaQ®) + TX, *Reynoutria sachalinensis* (Regalia® + TX, Sakalia®) + TX, rotenona (Eco Roten®) + TX, extrato vegetal de *Rutaceae* (Soleo®) + TX, óleo de soja (Ortho ecosense®) + TX, óleo da árvora do chá (Timorex Gold®) + TX, óleo de tomilho + TX, AGNIQUE® MMF + TX, BugOil® + TX, mistura de extratos de alecrim, sésamo, hortelã-pimenta, tomilho e canela (EF 300®) + TX, mistura de extrato de cravo, alecrim e hortelã-pimenta (EF 400®) + TX, mistura de óleo de cravo, hortelã-pimenta e alho e hortelã (Soil Shot®) + TX, caulim (Screen®) + TX, glucama de armazenamento de algas marrons (Laminarin®); e feromônios incluindo: feromônio do verme do fogo de cabeça negra (3M Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, Feromônio da mariposa (Paramount dispenser- (CM) / Isomate C-Plus®) + TX, Feromônio da traça das bagas da uva (3M MEC-GBM Sprayable Pheromone®) + TX, Feromônio de enrolador de folhas (3M MEC - LR Sprayable Pheromone®) + TX, Muscamona (Snip7 Fly Bait® + TX, Starbar Premium Fly Bait®) + TX, Feromônio da traça oriental da fruta (3M oriental fruit moth sprayable pheromone®) + TX, Feromônio da broca do pessegoiro (Isomate-P®) + TX, Feromônio do verme do tomate (3M Sprayable pheromone®) + TX, Pó de entostat (extrato da palmeira) (Exosex CM®) + TX, (E + TX, Z + TX, Z)-3 + TX, 8 + TX, Acetato de 11-tetradecatrienila + TX, (Z + TX, Z + TX, E)-7 + TX, 11 + TX, 13-Hexadecatrienal + TX, (E + TX, Z)-7 + TX, Acetato de 9-dodecadien-1-ila + TX, 2-Metil-1-butanol + TX, Acetato de cálcio + TX, Scenturion® + TX, Biolure® + TX, Check-Mate® + TX, Senecioato de lavandulila; e

Macrobianos incluindo: *Aphelinus abdominalis* + TX, *Aphidius ervi* (Aphelinus-System®) + TX, *Acerophagus papaya* + TX, *Adalia bipunctata* (Adalia-System®) + TX, *Adalia bipunctata* (Adaline®) + TX, *Adalia bipunctata* (Aphidalia®) + TX, *Ageniaspis citricola* + TX, *Ageniaspis fuscicollis* + TX, *Amblyseius andersoni* (Anderline® + TX, Andersoni-System®) + TX, *Amblyseius californicus* (Amblyline® + TX, Spical®) + TX, *Amblyseius cucumeris* (Thripex® + TX, Bugline cucumeris®) + TX, *Amblyseius fallacis* (Fallacis®) + TX, *Amblyseius swirskii* (Bugline swirskii® + TX, Swirskii-Mite®) + TX, *Amblyseius womersleyi* (WomerMite®) + TX, *Amitus hesperidum* + TX, *Anagrus atomus* + TX, *Anagyrus fusciventris* + TX, *Anagyrus kamali* + TX, *Anagyrus loecki* + TX, *Anagyrus pseudococci* (Citripar®) + TX, *Anicetus benefices* + TX, *Anisopteromalus calandrae* + TX, *Anthocoris nemoralis* (Anthocoris-System®) + TX, *Aphelinus abdominalis* (Apheline® + TX, Aphiline®) + TX, *Aphelinus asychis* + TX, *Aphidius colemani* (Aphipar®) + TX, *Aphidius ervi* (Ervipar®) + TX, *Aphidius gifuensis* + TX, *Aphidius matricariae* (Aphipar-M®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidend®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidoline®) + TX, *Aphytis lingnanensis* + TX, *Aphytis melinus* + TX, *Aprostocetus hagenowii* + TX, *Atheta coriaria* (Staphyline®) + TX, *Bombus* spp. + TX, *Bombus terrestris* (Natupol Beehive®) + TX, *Bombus terrestris* (Beeline® + TX, Tripol®) + TX, *Cephalonomia stephanoderis* + TX, *Chilocorus nigritus* + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysoline®) + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysopa®) + TX, *Chrysoperla rufilabris* + TX, *Cirrospilus ingenuus* + TX, *Cirrospilus quadristriatus* + TX, *Citrostichus phylloconistoides* + TX, *Closterocerus chamaeleon* + TX,

Closterocerus spp. + TX, *Coccidoxenoides perminutus* (Planopar®) + TX, *Coccophagus cowperi* + TX, *Coccophagus lycimnia* + TX, *Cotesia flavipes* + TX, *Cotesia plutellae* + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (Cryptobug® + TX, Cryptoline®) + TX, *Cybocephalus nipponicus* + TX, *Dacnusa sibirica* + TX, *Dacnusa sibirica* (Minusa®) + TX, *Diglyphus isaea* (Diminex®) + TX, *Delphastus catalinae* (Delphastus®) + TX, *Delphastus pusillus* + TX, *Diachasmimorpha krausii* + TX, *Diachasmimorpha longicaudata* + TX, *Diaparsis jucunda* + TX, *Diaphorencyrtus aligarhensis* + TX, *Diglyphus isaea* + TX, *Diglyphus isaea* (Miglyphus® + TX, Digline®) + TX, *Dacnusa sibirica* (DacDigline® + TX, Minex®) + TX, *Diversinervus* spp. + TX, *Encarsia citrina* + TX, *Encarsia formosa* (Encarsia max® + TX, Encarline® + TX, En-Strip®) + TX, *Eretmocerus eremicus* (Enermix®) + TX, *Encarsia guadeloupae* + TX, *Encarsia haitiensis* + TX, *Episyrphus balteatus* (Syrphidend®) + TX, *Eretmoceris siphonini* + TX, *Eretmocerus californicus* + TX, *Eretmocerus eremicus* (Ercal® + TX, Eretline e®) + TX, *Eretmocerus eremicus* (Bemimix®) + TX, *Eretmocerus hayati* + TX, *Eretmocerus mundus* (Bemipar® + TX, Eretline m®) + TX, *Eretmocerus siphonini* + TX, *Exochomus quadripustulatus* + TX, *Feltiella acarisuga* (Spidend®) + TX, *Feltiella acarisuga* (Feltiline®) + TX, *Fopius arisanus* + TX, *Fopius ceratitivorus* + TX, *Formononetina* (Wirless Beehome®) + TX, *Franklinothrips vespiformis* (Vespop®) + TX, *Galendromus occidentalis* + TX, *Goniozus legneri* + TX, *Habrobracon hebetor* + TX, *Harmonia axyridis* (HarmoBeetle®) + TX, *Heterorhabditis* spp. (Lawn Patrol®) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* (NemaShield HB® + TX, Nemaseek® + TX, Terranem-Nam® + TX, Terranem® + TX, Larvanem® + TX, B-Green® + TX, NemAttack ® + TX, Nematop®)

+ TX, *Heterorhabditis megidis* (Nemasys H® + TX, BioNem H® + TX, Exhibitline hm® + TX, Larvanem-M®) + TX, *Hippodamia convergens* + TX, *Hypoaspis aculeifer* (Aculeifer-System® + TX, Entomite-A®) + TX, *Hypoaspis miles* (Hypoline m® + TX, Entomite-M®) + TX, *Lbalia leucospoides* + TX, *Lecanoideus floccissimus* + TX, *Lemophagus errabundus* + TX, *Leptomastidea abnormis* + TX, *Leptomastix dactylopii* (Leptopar®) + TX, *Leptomastix epona* + TX, *Lindorus lophanthae* + TX, *Lipolexis oregmae* + TX, *Lucilia caesar* (Natufly®) + TX, *Lysiphlebus testaceipes* + TX, *Macrolophus caliginosus* (Mirical-N® + TX, Macroline c® + TX, Mirical®) + TX, *Mesoseiulus longipes* + TX, *Metaphycus flavus* + TX, *Metaphycus lounsburyi* + TX, *Micromus angulatus* (Milacewing®) + TX, *Microterys flavus* + TX, *Muscidifurax raptorellus* e *Spalangia cameroni* (Biopar®) + TX, *Neodryinus typhlocybae* + TX, *Neoseiulus californicus* + TX, *Neoseiulus cucumeris* (THRYPEX®) + TX, *Neoseiulus fallacis* + TX, *Nesideocoris tenuis* (NesidioBug® + TX, Nesibug®) + TX, *Ophyra aenescens* (Biofly®) + TX, *Orius insidiosus* (Thripor-I® + TX, Oriline i®) + TX, *Orius laevigatus* (Thripor-L® + TX, Oriline l®) + TX, *Orius majusculus* (Oriline m®) + TX, *Orius strigicollis* (Thripor-S®) + TX, *Pauesia juniperorum* + TX, *Pediobius foveolatus* + TX, *Phasmarrhabditis hermaphrodita* (Nemaslug®) + TX, *Phymastichus coffea* + TX, *Phytoseiulus macropilus* + TX, *Phytoseiulus persimilis* (Spidex® + TX, PhytoLine p®) + TX, *Podisus maculiventris* (Podisus®) + TX, *Pseudacteon curvatus* + TX, *Pseudacteon obtusus* + TX, *Pseudacteon tricuspis* + TX, *Pseudaphycus maculipennis* + TX, *Pseudoleptomastix mexicana* + TX, *Psyllaephagus pilosus* + TX, *Psyttalia concolor* (complexo) + TX, *Quadrastichus* spp. + TX, *Rhyzobius*

lophanthae + TX, *Rodolia cardinalis* + TX, *Rumina decollata* + TX, *Semielacher petiolatus* + TX, *Sitobion avenae* (Ervibank®) + TX, *Steinernema carpocapsae* (Nematac C® + TX, Millenium® + TX, BioNem C® + TX, NemAttack® + TX, Nemastar® + TX, Capsanem®) + TX, *Steinernema feltiae* (NemaShield® + TX, Nemasy Nemasys F® + TX, BioNem F® + TX, Steinernema-System® + TX, NemAttack® + TX, Nemaplus® + TX, Exhibitline sf® + TX, Scia-rid® + TX, Entonem®) + TX, *Steinernema kraussei* (Nemasy L® + TX, BioNem L® + TX, Exhibitline srb®) + TX, *Steinernema riobrave* (BioVector® + TX, BioVektor®) + TX, *Steinernema scapterisci* (Nematac S®) + TX, *Steinernema* spp. + TX, *Steinernematid* spp. (Guardian Nematodes®) + TX, *Stethorus punctillum* (Stethorus®) + TX, *Tamarixia radiate* + TX, *Tetrastichus setifer* + TX, *Thripobius semiluteus* + TX, *Torymus sinensis* + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricholine b®) + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricho-Strip®) + TX, *Trichogramma evanescens* + TX, *Trichogramma minutum* + TX, *Trichogramma ostriniae* + TX, *Trichogramma platneri* + TX, *Trichogramma pretiosum* + TX, *Xanthopimpla stemmator*; e outros biológicos incluindo: ácido abscísico + TX, bioSea® + TX, *Chondrostereum purpureum* (Chontrol Paste®) + TX, *Colletotrichum gloeosporioides* (Collego®) + TX, Octanoato de Cobre (Cueva®) + TX, Armadilhas Delta (Trapline d®) + TX, *Erwinia amylovora* (Harpina) (ProAct® + TX, Ni-HIBIT Gold CST®) + TX, Ferri-fosfato (Ferramol®) + TX, Armadilhas de funil (Trapline y®) + TX, Gallex® + TX, Grower's Secret® + TX, Homo-brassonolida + TX, Fosfato de Ferro (Lilly Miller Worry Free Ferramol Slug & Snail Bait®) + TX, Armadilha de granizo MCP (Trapline f®) + TX, *Microctonus hyperodae* + TX, *Mycoleptodiscus terrestris* (Des-X®) + TX, BioGain® + TX,

Aminomite® + TX, Zenox® + TX, Armadilha de feromônios (Thripline ams®) + TX, bicarbonato de potássio (MilStop®) + TX, sais de potássio de ácidos graxos (Sanova®) + TX, solução de silicato de potássio (Sil-Matrix®) + TX, iodeto de potássio + tiocinato de potássio (Enzicur®) + TX, SuffOil-X® + TX, Veneno de aranha + TX, *Nosema locustae* (Semaspore Organic Grasshopper Control®) + TX, Armadilhas pegajosas (Trapline YF® + TX, Rebell Amarillo®) + TX e Armadilhas (Takitrapline y + b®) + TX.

[0295] As referências entre parênteses após os ingredientes ativos, por exemplo, [3878-19-1] referem-se ao Número de Registro do Chemical Abstracts. Os parceiros de mistura acima descritos são conhecidos. Quando os ingredientes ativos estão incluídos no "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Décima Terceira Edição; Editor: C. D. S. TomLin; The British Crop Protection Council], são descritos aí com o número de entrada dado entre parênteses curvos aqui acima para o composto particular; por exemplo, o composto "abamectina" é descrito sob o número de entrada (1). Quando "[CCN]" é adicionado anteriormente ao composto particular, o composto em questão está incluído no "Compendium of Pesticide Common Names", que está acessível na internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]; por exemplo, o composto "acetoprol" está descrito no endereço da internet: <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>.

[0296] No presente documento, a maioria dos ingredientes ativos descritos acima são denominados por um dito "nome comum", o "nome comum ISO" relevante ou um outro "nome comum" que é usado em casos particulares. Se a designação não for

um "nome comum", a natureza da designação usada ao invés é dada entre parênteses para o composto particular; em esse caso, o nome IUPAC, o nome IUPAC/Chemical Abstracts, um "nome químico", um "nome tradicional", um "nome do composto" ou um "código de desenvolvimento" é usado. "No de Reg. CAS" significa o Número de Registro do Chemical Abstracts.

[0297] A mistura de ingredientes ativos dos compostos da fórmula I selecionados das Tabelas 1 a 88 e P com ingredientes ativos descritos acima compreende um composto selecionado das Tabelas 1 a 88 e P e um ingrediente ativo como descrito acima preferencialmente em uma razão de mistura de 100:1 a 1:6000, especialmente de 50:1 a 1:50, mais especialmente em uma razão de 20:1 a 1:20, ainda mais especialmente de 10:1 a 1:10, muito especialmente de 5:1 e 1:5, sendo dada especial preferência a uma razão de 2:1 a 1:2, e sendo do mesmo modo preferencial uma razão de 4:1 a 2:1, acima de tudo uma razão de 1:1, ou 5:1, ou 5:2, ou 5:3, ou 5:4, ou 4:1, ou 4:2, ou 4:3, ou 3:1, ou 3:2, ou 2:1, ou 1:5, ou 2:5, ou 3:5, ou 4:5, ou 1:4, ou 2:4, ou 3:4, ou 1:3, ou 2:3, ou 1:2, ou 1:600, ou 1:300, ou 1:150, ou 1:35, ou 2:35, ou 4:35, ou 1:75, ou 2:75, ou 4:75, ou 1:6000, ou 1:3000, ou 1:1500, ou 1:350, ou 2:350, ou 4:350, ou 1:750, ou 2:750, ou 4:750. Essas razões de mistura são em peso.

[0298] As misturas como descritas acima podem ser usadas em um método para controlar pragas, que compreende a aplicação de uma composição compreendendo uma mistura como descrita acima às pragas ou seu ambiente, com a exceção de um método de tratamento cirúrgico ou terapêutico do corpo humano ou animal e métodos diagnósticos praticados no corpo humano ou animal.

[0299] As misturas compreendendo um composto de fórmula I selecionado das Tabelas 1 a 88 e P e um ou mais ingredientes como descrito acima podem ser aplicadas, por exemplo, em uma única forma "pronta-a-misturar", em uma mistura para pulverização combinada composta por formulações separadas dos componentes dos ingredientes ativos individuais, tais como um "tanque de mistura", e em um uso combinado dos ingredientes ativos individuais quando aplicados de maneira sequencial, isto é, um a seguir ao outro, dentro de um período razoavelmente curto, tal como algumas horas ou dias. A ordem de aplicação dos compostos da fórmula I selecionados das Tabelas 1 a 88 e P e dos ingredientes ativos como descritos acima não é essencial para a realização da presente invenção.

[0300] As composições de acordo com a invenção podem também compreender outros auxiliares sólidos ou líquidos, tais como estabilizadores, por exemplo óleos vegetais não epoxidados ou epoxidados (por exemplo, óleo de soja, óleo de colza ou óleo de coco epoxidado), antiespumas, por exemplo óleo de silicone, conservantes, reguladores da viscosidade, aglutinantes e/ou agentes de aderência, fertilizantes ou outros ingredientes ativos para se alcançarem efeitos específicos, por exemplo bactericidas, fungicidas, nematocidas, ativadores das plantas, moluscicidas ou herbicidas.

[0301] As composições de acordo com a invenção são preparadas de um modo conhecido *per se*, na ausência de auxiliares, por exemplo, por trituração, crivagem e/ou compressão de um ingrediente ativo sólido e na presença de pelo menos um auxiliar, por exemplo, por mistura íntima e/ou

trituração do ingrediente ativo com o auxiliar (auxiliares). Estes processos para a preparação das composições e o uso dos compostos I para a preparação destas composições são também um objeto da invenção.

[0302] Os métodos de aplicação para as composições, isto é, os métodos de controle de pragas do tipo acima mencionado, tais como pulverização, atomização, empoeiramento, pincelamento, cobertura, dispersão ou derramamento - que devem ser selecionados para se adequarem aos objetivos desejados das circunstâncias prevalecentes - e o uso das composições para o controle de pragas do tipo acima mencionado, são outros objetos da invenção. Taxas típicas de concentração se encontram entre 0,1 e 1000 ppm, preferencialmente entre 0,1 e 500 ppm, de ingrediente ativo. A taxa de aplicação por hectare é geralmente de 1 a 2000 g de ingrediente ativo por hectare, em particular de 10 a 1000 g/ha, preferencialmente de 10 a 600 g/ha.

[0303] Um método preferencial de aplicação na área de proteção de culturas é a aplicação à folhagem das plantas (aplicação foliar), sendo possível selecionar a frequência e taxa de aplicação para atender ao perigo de infestação com a praga em questão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode alcançar as plantas através do sistema radicular (ação sistêmica), por encharcamento do local das plantas com uma composição líquida ou por incorporação do ingrediente ativo na forma sólida no local das plantas, por exemplo no solo, por exemplo na forma de grânulos (aplicação no solo). No caso de culturas de arrozais, tais grânulos podem ser calibrados no arrozal inundado.

[0304] Os compostos da invenção e suas composições são

também apropriados para a proteção de material de propagação das plantas, por exemplo sementes, tais como frutos, tubérculos ou grãos, ou plantas de viveiro, contra pragas do tipo acima mencionado. O material de propagação pode ser tratado com o composto antes do plantio, por exemplo, uma semente pode ser tratada antes da semeadura. Alternativamente, o composto pode ser aplicado aos grãos de sementes (revestimento), ou por embebição dos grãos em uma composição líquida ou por aplicação de uma camada de uma composição sólida. É também possível aplicar as composições quando o material de propagação é plantado no local da aplicação, por exemplo no sulco da semente durante o processo de formação de fileiras. Estes métodos de tratamento para o material de propagação de plantas e o material de propagação de plantas assim tratado são objetos adicionais da invenção. As taxas de tratamento típicas dependeriam da planta e praga/fungos a serem controlados e são geralmente entre 1 e 200 gramas por 100 kg de sementes, preferencialmente entre 5 e 150 gramas por 100 kg de sementes, tal como entre 10 e 100 gramas por 100 kg de sementes.

[0305] O termo semente abrange sementes e propágulos de plantas de todos os tipos incluindo mas não se limitando a sementes verdadeiras, pedaços de sementes, rebentos, calos, bulbos, frutos, tubérculos, grãos, rizomas, estacas, brotos de estacas e similares e significa em uma modalidade preferencial sementes verdadeiras.

[0306] A presente invenção comprehende também sementes revestidas ou tratadas com ou contendo um composto da fórmula I. O termo "revestidas ou tratadas com e/ou contendo" significa geralmente que o ingrediente ativo está

majoritariamente na superfície da semente aquando da aplicação, embora uma parte maior ou menor do ingrediente possa penetrar no material de semente, dependendo do método de aplicação. Quando o referido produto de semente é (re)plantado, pode absorver o ingrediente ativo. Em uma modalidade, a presente invenção torna disponível um material de propagação de plantas ao qual está aderido um composto da fórmula (I). Adicionalmente, é por este meio tornada disponível uma composição compreendendo um material de propagação de plantas tratado com um composto da fórmula (I).

[0307] O tratamento de sementes compreende todas as técnicas de tratamento de sementes adequadas conhecidas na técnica, tais como tratamento de sementes, revestimento de sementes, empoeiramento de sementes, embebição de sementes e peletização de sementes. A aplicação do tratamento de sementes com o composto da fórmula (I) pode ser realizada por quaisquer métodos conhecidos, tais como pulverização ou polvilhamento das sementes antes da semeadura ou durante a semeadura/plantação das sementes.

Exemplos Biológicos:

Exemplo B1: *Bemisia tabaci* (Mosca branca do algodão):

Alimentação/atividade de contato

[0308] Discos de folhas de algodão foram colocados em ágar em placas de microtitulação de 24 poços e pulverizados com soluções de teste aquosas preparadas a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000 ppm. Após secagem, os discos de folhas foram infestados com moscas brancas adultas. As amostras foram checadas quanto à mortalidade 6 dias após incubação. Os seguintes compostos resultaram em pelo menos

80% de mortalidade a uma taxa de aplicação de 200 ppm: P9, P13 e P14.

Exemplo B2: *Diabrotica balteata* (Lagarta da raiz do milho):

[0309] Rebentos de milho colocados em uma camada de ágar em placas de microtitulação de 24 poços foram tratados com soluções de teste aquosas preparadas a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000 ppm por pulverização. Após a secagem, as placas foram infestadas com larvas L2 (6 a 10 por poço). As amostras foram avaliadas quanto à mortalidade e à inibição do crescimento, em comparação com amostras não tratadas 4 dias após a infestação. Os seguintes compostos deram um efeito de pelo menos 80% em pelo menos uma das duas categorias (mortalidade ou inibição do crescimento) a uma taxa de aplicação de 200 ppm: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, e P15.

Exemplo B3: *Euschistus heros* (Percevejo marrom neotropical):

[0310] Folhas de soja em ágar em placas de microtitulação de 24 poços foram pulverizadas com soluções de teste aquosas preparadas a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000 ppm. Após secagem, as folhas foram infestadas com ninfas N2. As amostras foram avaliadas quanto à mortalidade e à inibição do crescimento, em comparação com amostras não tratadas 5 dias após a infestação. Os seguintes compostos deram um efeito de pelo menos 80% em pelo menos uma das duas categorias (mortalidade ou inibição do crescimento) a uma taxa de aplicação de 200 ppm:

P1, P3, P8, P9, P10, P13, P14, e P15

Exemplo B4: *Myzus persicae* (Afídeo de pêssego verde):

Alimentação/atividade de contato

[0311] Discos de folhas de girassol foram colocados em

ágar em uma placa de microtitulação de 24 poços e pulverizados com soluções de teste aquosas preparadas a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000 ppm. Após secagem, os discos de folhas foram infestados com uma população de afídeos de idades mistas. As amostras foram avaliadas quanto à mortalidade 6 dias após a infestação. Os seguintes compostos resultaram em pelo menos 80% de mortalidade a uma taxa de aplicação de 200 ppm: P10, P13, P14 e P15.

Exemplo B5: *Myzus persicae* (Afídeo do pêssego verde):

Atividade sistêmica

[0312] Raízes de plântulas de ervilha infestadas com uma população de afídeos de idades mistas foram colocadas diretamente nas soluções de teste aquosas preparadas a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000. As amostras foram avaliadas quanto à mortalidade 6 dias após a colocação das plântulas em soluções de teste. O seguinte composto resultou em pelo menos 80% de mortalidade a uma taxa de teste de 24 ppm: P10.

Exemplo B6: *Plutella xylostella* (Traça das crucíferas):

[0313] Placas de microtitulação de 24 poços com dieta artificial foram tratadas com soluções de teste aquosas preparadas a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000 ppm por pipetagem. Após a secagem, as placas foram infestadas com larvas L2 (10 a 15 por poço). As amostras foram avaliadas quanto à mortalidade e à inibição do crescimento, em comparação com amostras não tratadas 5 dias após a infestação. Os seguintes compostos deram um efeito de pelo menos 80% em pelo menos uma das duas categorias (mortalidade ou inibição do crescimento) a uma taxa de aplicação de 200

ppm: P1, P2, P3, P4, P6, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14 e P15.

Exemplo B7: *Spodoptera littoralis* (Curuquerê do algodoeiro egípcio)

[0314] Discos de folhas de algodão foram colocados em ágar em placas de microtitulação de 24 poços e pulverizados com soluções de teste aquosas preparadas a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000 ppm. Após secagem, os discos de folhas foram infestados com cinco larvas L1. As amostras foram avaliadas quanto à mortalidade, efeito antialimentação e inibição do crescimento em comparação com amostras não tratadas 3 dias após infestação. O controle de *Spodoptera littoralis* por uma amostra de teste é dado quando pelo menos uma das categorias mortalidade, efeito antialimentação, e inibição do crescimento é mais elevada do que a amostra não tratada. Os seguintes compostos resultaram em um controle de pelo menos 80% a uma taxa de aplicação de 200 ppm: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, e P15.

Exemplo B8: *Spodoptera littoralis* (Curuquerê do algodoeiro egípcio) Atividade sistêmica

[0315] Os compostos de teste foram aplicados com uma pipeta a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000 ppm em placas de 24 poços e foram misturados com ágar. Sementes de alface foram colocadas no ágar e a placa de múltiplos poços foi fechada por outra placa que continha também ágar. Após 7 dias, o composto foi absorvido pelas raízes e a alface cresceu para a placa de tampa. As folhas de alface foram depois cortadas para dentro da placa de tampa. Ovos de *Spodoptera* foram pipetados através de um estêncil de plástico em um papel de coloração de gel úmido e a placa de tampa foi

com ele. As amostras foram avaliadas quanto à mortalidade, efeito antialimentar e inibição do crescimento, em comparação com amostras não tratadas 6 dias após a infestação. Os seguintes compostos deram um efeito de pelo menos 80% em pelo menos uma das três categorias (mortalidade, antialimentação, ou inibição do crescimento) a uma taxa de teste de 12,5 ppm:

P10, P13, P14 e P15.

Exemplo B9: *Tetranychus urticae* (Ácaro-aranha de duas manchas): Atividade por alimentação/contato

[0316] Pulverizaram-se discos de folhas de feijoeiro em ágar, em placas de microtitulação de 24 poços, com soluções de teste aquosas preparadas a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000 ppm. Após secagem, os discos de folhas foram infestados com uma população de ácaros de idades mistas. As amostras foram avaliadas quanto à mortalidade em uma população mista (estágios móveis) 8 dias após a infestação. Os seguintes compostos resultaram em mortalidade de pelo menos 80% a uma taxa de aplicação de 200 ppm: P10 e P13.

Exemplo B10: *Thrips tabaci* (Tripes da cebol) Atividade por alimentação/Contato

[0317] Discos de folhas de girassol foram colocados em ágar em placas de microtitulação de 24 poços e pulverizados com soluções de teste aquosas preparadas a partir de soluções de estoque em DMSO a 10'000 ppm. Após secagem os discos de folhas foram infestados com uma população de tripes de idades mistas. As amostras foram avaliadas quanto à mortalidade 6 dias após a infestação. Os seguintes compostos resultaram em pelo menos 80% de mortalidade a uma taxa de aplicação de 200 ppm: P3 e P10.

Exemplo B11: *Aedes aegypti* (Mosquito da febre-amarela):

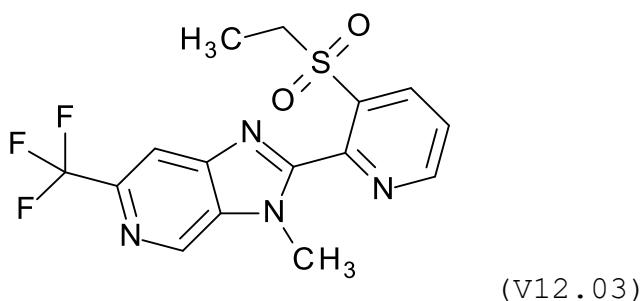
[0318] Soluções de teste, a uma taxa de aplicação de 200 ppm em etanol, foram aplicadas a placas de cultura de tecidos de 12 poços. Logo que os depósitos estivessem secos, cinco *Aedes aegypti* fêmeas adultos com dois a cinco dias de idade foram adicionados a cada poço, e sustentados com uma solução de sacarose a 10% em um plugue de algodão bruto. A avaliação da inativação foi feita uma hora após introdução, e a mortalidade foi avaliada às 24 e 48 horas após introdução. Os seguintes compostos deram controle de pelo menos 80% de *Aedes aegypti* após 48 h e/ou 24 h: P9, P10, P11, P13, P14 e P15.

Exemplo B12: *Anopheles stephensi* (Mosquito da malária indiana):

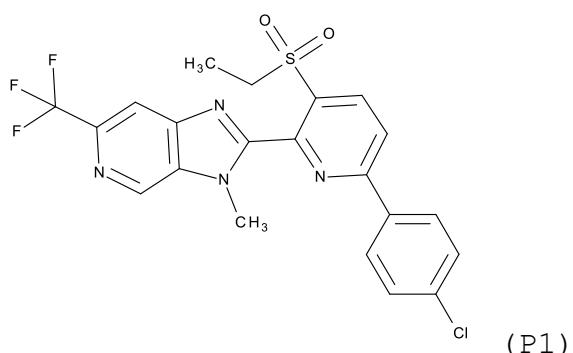
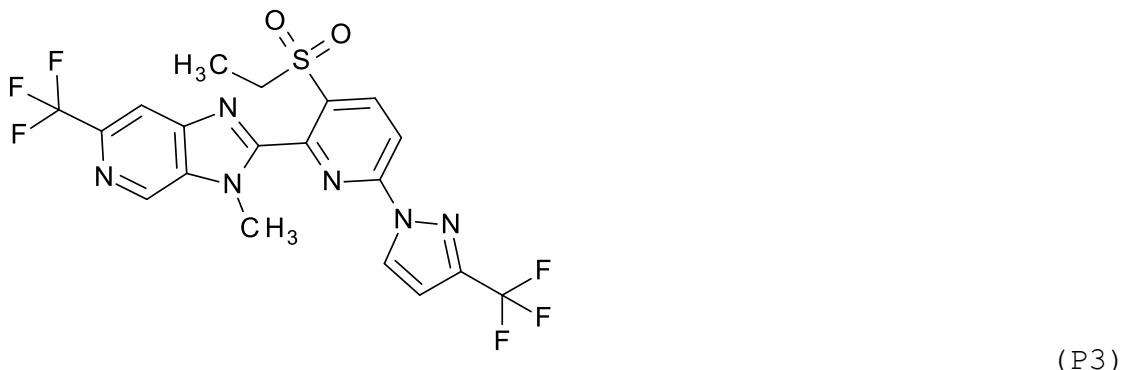
[0319] Soluções de teste, a uma taxa de aplicação de 200 ppm em etanol, foram aplicadas a placas de cultura de tecidos de 12 poços. Logo que os depósitos estivessem secos, cinco *Anopheles stephensi* fêmeas adultos com dois a cinco dias de idade foram adicionados a cada poço, e sustentados com uma solução de sacarose a 10% em um plugue de algodão bruto. A avaliação da inativação foi feita uma hora após introdução, e a mortalidade foi avaliada às 24 e 48 horas após introdução. Os seguintes compostos deram controle de pelo menos 80% de *Anopheles stephensi* após 48 h e/ou 24 h: P10 e P13.

Exemplo comparativo:

Composto da técnica prévia: Composto V12.03 descrito na página 196 de WO 2015/000715:



Compostos desta invenção:



[0320] Os compostos V12.03, P1 e P3 são estruturalmente idênticos exceto quanto ao padrão de substituição na fração de piridina. A fração de piridina do composto da técnica prévia V12.03 não está substituída, os compostos P1 e P3 desta invenção estão substituídos por um grupo pirazol e fenila na posição 6 do anel de piridina. O grupo pirazol está substituído por trifluorometila e o grupo fenila está substituído por cloro.

Exemplo B13

[0321] Ação inseticida contra *Diabrotica balteata* (Lagarta da raiz do milho), *Plutella xylostella* (Traça das crucíferas), e *Spodoptera littoralis* (Curuquerê do

algodoeiro egípcio). Os testes foram levados a cabo como descrito nos exemplos biológicos B2, B6 e B7, respectivamente, com a atividade por alimentação/contato das larvas sendo relatada como valores de Interrupção (BP₈₀) em partes por milhão (i.e., a concentração mais baixa que dá 80% de mortalidade das larvas).

Tabela B13: Ação inseticida contra *Diabrotica balteata* (Lagarta da raiz do milho), *Plutella xylostella* (Traça das crucíferas), e *Spodoptera littoralis* (Curuquerê do algodoeiro egípcio).

N.º do composto	Composto	Valores de BP ₈₀ em ppm		
		<i>Diabrotica balteata</i>	<i>Plutella xylostella</i>	<i>Spodoptera littoralis</i>
V12,03		16	250	250
P1		3	12	12
P3		0,8	12	0,8

[0322] Como é evidente a partir da Tabela B13, os compostos P1 e P3 de acordo com esta invenção mostram uma

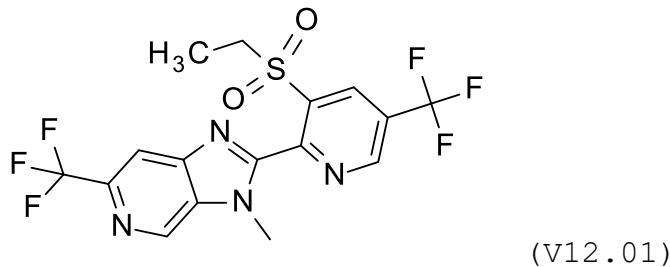
ação inseticida superior contra *Diabrotica balteata* (Lagarta da raiz do milho), *Plutella xylostella* (Traça das crucíferas), e *Spodoptera littoralis* (Curuquerê do algodoeiro egípcio) em comparação com o composto V12.03 da técnica prévia.

[0323] Esta intensificação surpreendente da atividade inseticida não era esperada tendo em vista a similaridade estrutural próxima destes compostos.

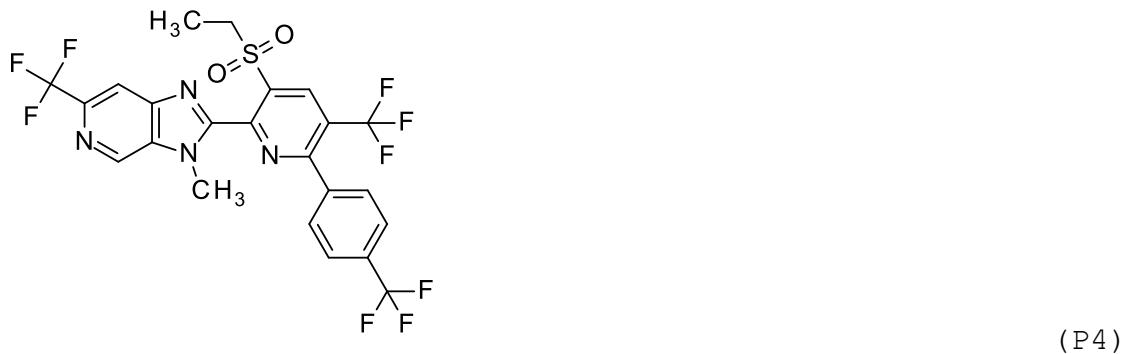
Exemplo B14 : Comparação da atividade inseticida de compostos desta invenção com a técnica prévia:

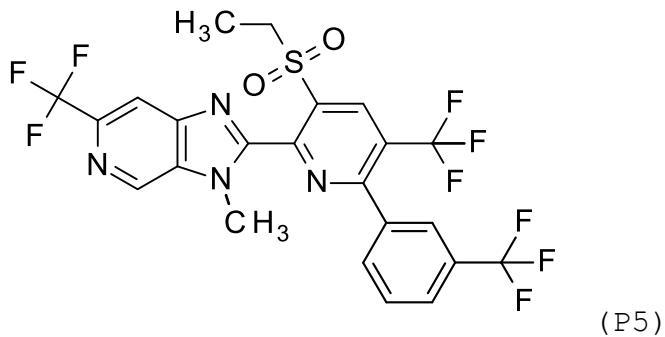
[0324] De modo a demonstrar o aumento surpreendente na atividade inseticida em comparação com a técnica prévia, a atividade inseticida dos seguintes compostos foi testada:

Composto da técnica prévia: Composto V12.01 descrito na página 196 de WO 2015/000715:



Compostos desta invenção:





[0325] Os compostos V12.01, P4 e P5 são estruturalmente idênticos exceto quanto ao padrão de substituição na fração de piridina. A fração de piridina do composto da técnica prévia V12.03 não está substituída na posição 6, os compostos P1 e P3 desta invenção estão substituídos por uma fração de fenila na posição 6 da fração de piridina. A fração de fenila está substituída por trifluorometila nas posições 3 e 4, respectivamente. Em todos os três compostos, a posição 5 da fração de piridina está substituída por trifluorometila.

Exemplo B14 :

[0326] Ação inseticida contra *Diabrotica balteata* (Lagarta da raiz do milho). O teste foi levado a cabo como descrito no exemplo biológico B6 com a atividade por alimentação e contato das larvas sendo relatada como valores de Interrupção (BP₈₀) em partes por milhão (i.e., a concentração mais baixa que dá 80% de mortalidade das larvas).

Tabela B14: Ação inseticida contra *Diabrotica balteata* (Lagarta da raiz do milho).

N.º do composto	Composto	Valores de BP ₈₀ em ppm
		<i>Diabrotica balteata</i>
V12,01		16
P4		10
P5		10

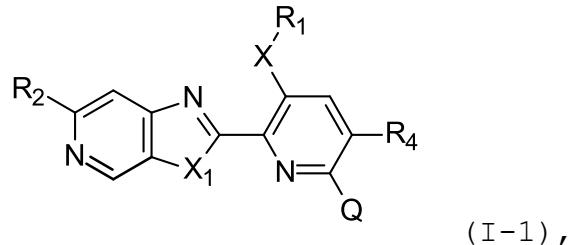
Tabela B14: Ação inseticida contra

[0327] Como é evidente a partir da Tabela B14, os compostos P4 e P5 de acordo com esta invenção mostram uma ação inseticida superior contra *Diabrotica balteata* (Lagarta da raiz do milho) em comparação com o composto V12.01 da técnica prévia.

Esta intensificação surpreendente da atividade inseticida não era esperada tendo em vista a similaridade estrutural próxima destes compostos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por ser da fórmula I-1,



em que

X é S, SO ou SO₂;

R₁ é metil, etil, n-propil, i-propil ou ciclopropilmetil;

R₂ é halogênio, ciano, haloalquilaC₁-C₆ ou haloalquilaC₁-C₆ substituída por um ou dois substituintes selecionados do grupo consistindo em hidroxila, metóxi e ciano; ou

R₂ é haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila, O(haloalquilaC₁-C₄), ou -C(O)haloalquilaC₁-C₄; ou

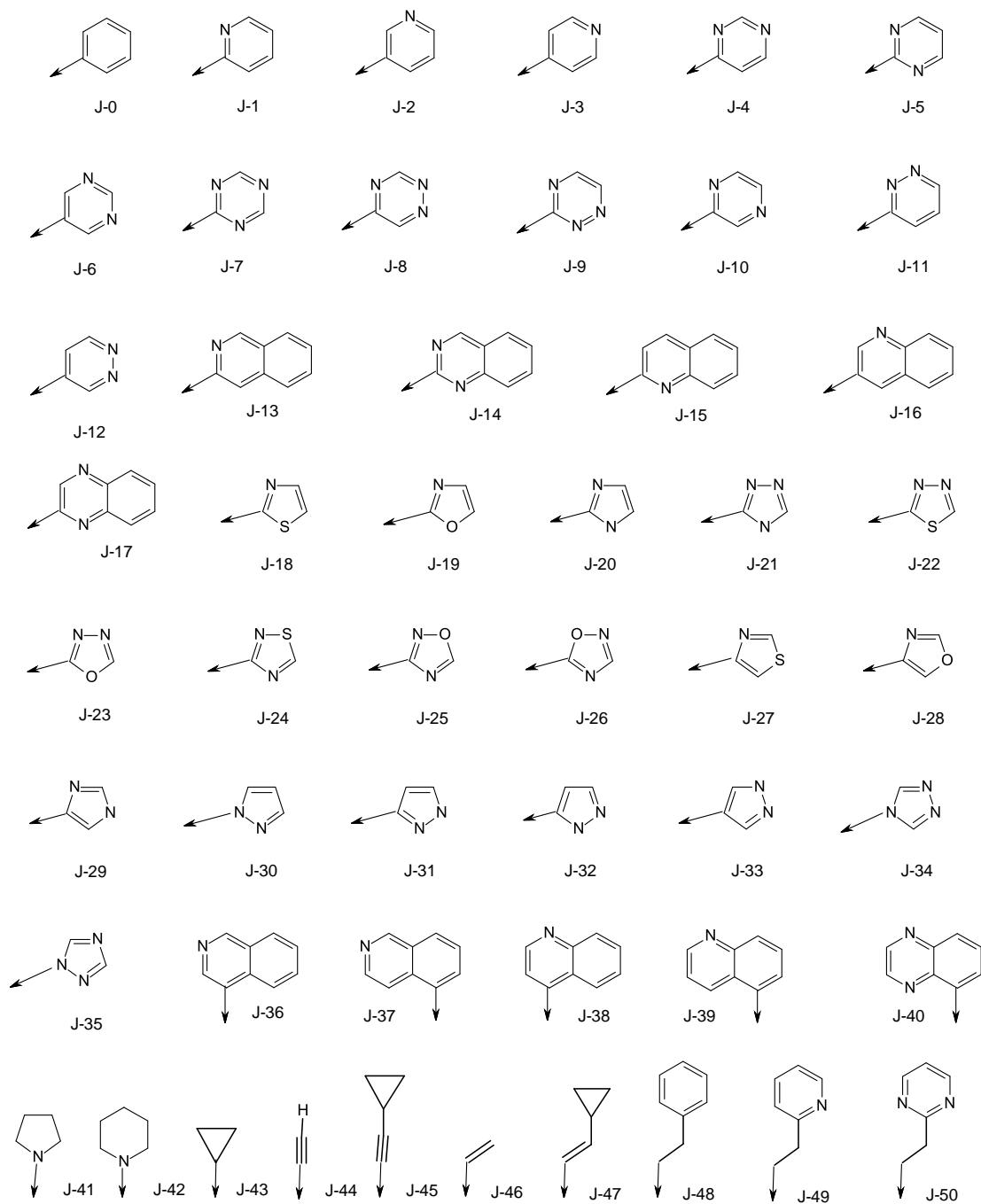
R₂ é cicloalquilaC₃-C₆ que pode ser mono- ou polissubstituída por substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano e alquilaC₁-C₄;

X₁ é N-metil;

R₃ é hidrogênio ou C₁-C₂ alquila;

R₄ é hidrogênio, halogênio ou haloalquila C₁-C₃; e

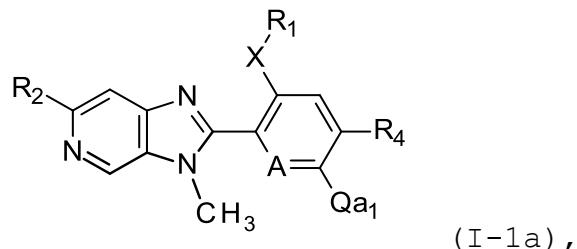
Q é selecionado do grupo consistindo em J-0 a J-50:



em que cada grupo J-0 a J-50 está mono-, di- ou trissubstituído por Rx, em que cada Rx é, independentemente uns dos outros, selecionado de hidrogênio, halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, alquilaC₁-C₄sulfanila, alquilaC₁-C₄sulfinila, alquilaC₁-C₄sulfonila, -C(O)alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄;

ou um sal agroquimicamente aceitável de um desses compostos.

2. Composto da fórmula I-1, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser representado pelos compostos de fórmula I-1a



em que

A é N ou CH;

X é S ou SO₂;

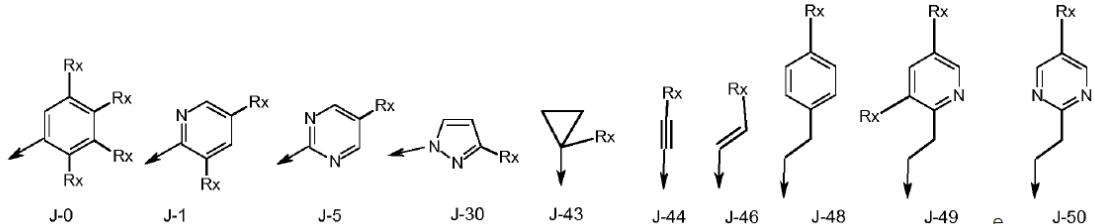
R₁ é alquilaC₁-C₄;

R₂ é haloalquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila,

haloalquilaC₁-C₄sulfinila ou haloalquilaC₁-C₄sulfonila;

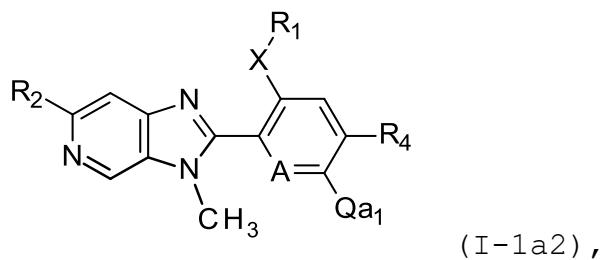
R₄ é hidrogênio ou haloalquila C₁-C₂;

Qa1 é selecionado do grupo consistindo nos substituintes



em que cada Rx é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, alquilaC₁-C₄sulfanila, alquilaC₁-C₄sulfinila, alquilaC₁-C₄sulfonila, -C(O)alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄sulfanila, haloalquilaC₁-C₄sulfinila, haloalquilaC₁-C₄sulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄.

3. Composto da fórmula I-1a, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** por ser representado pelos compostos da fórmula I-1a2



em que

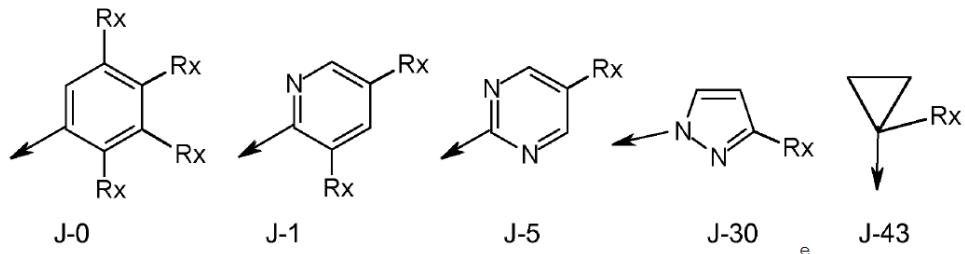
A é N ou CH;

R₂ é haloalquilaC₁-C₂, haloalquilaC₁-C₂sulfanila,

haloalquilaC₁-C₂sulfinila ou haloalquilaC₁-C₂sulfonila;

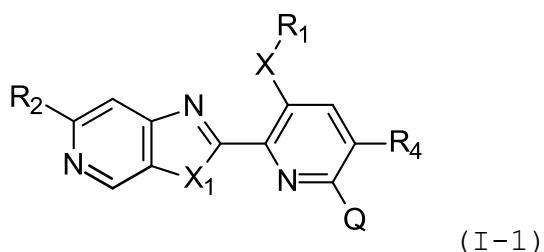
R₄ é hidrogênio ou haloalquila C₁-C₂; e

Q_{a1} é selecionado do grupo consistindo nos substituintes



em que Rx é hidrogênio, halogênio, alquilaC₁-C₄, e haloalquilaC₁-C₄.

4. Composto da fórmula I-1, de acordo com a reivindicação 1,



caracterizado pelo fato de que

R₂ é haloalquilaC₁-C₄, halogênio, haloalquilsulfanilaC₁-C₄,

haloalquilsulfinilaC₁-C₄ ou haloalquilsulfonilaC₁-C₄;

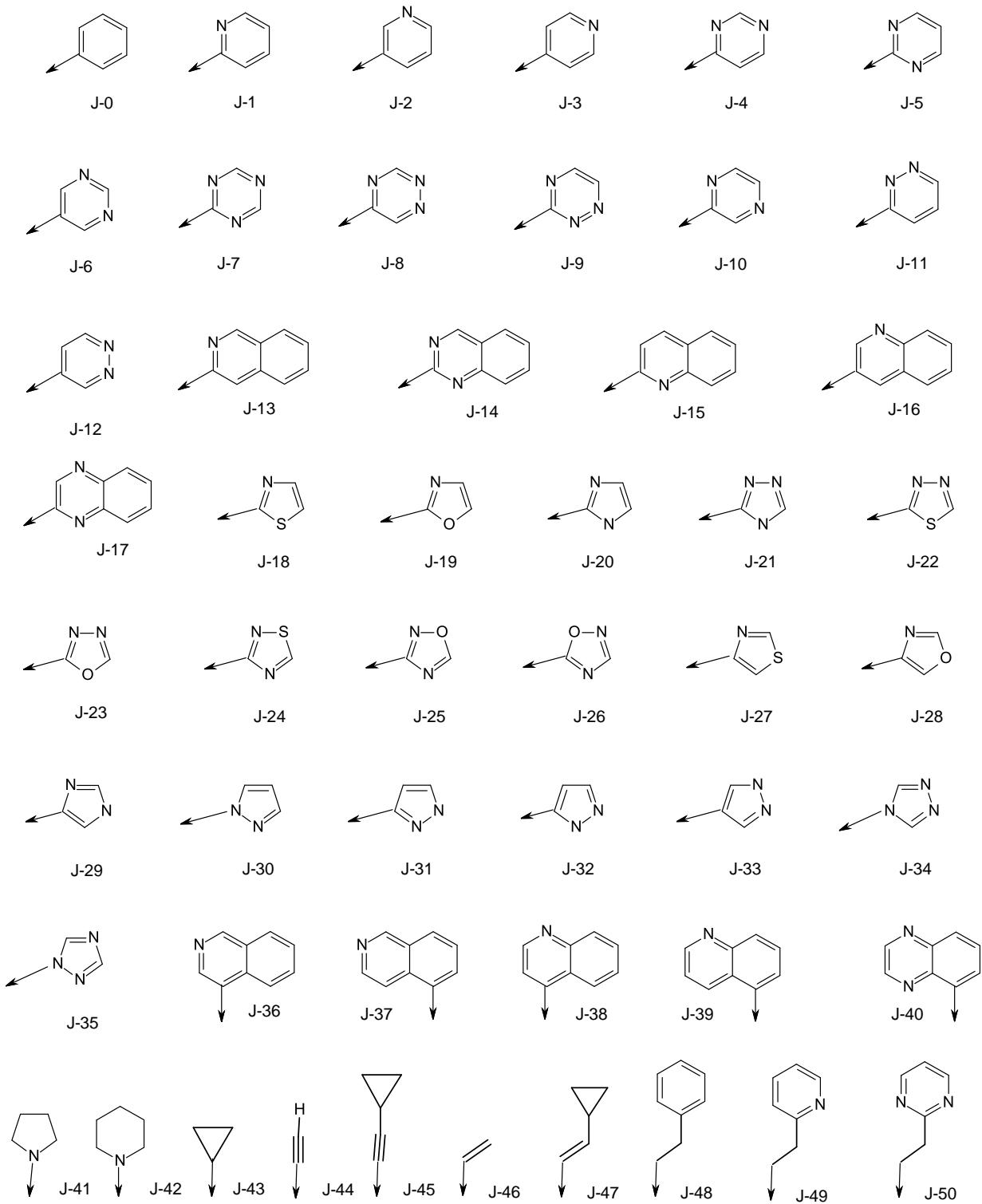
X é SO₂;

R₁ é etila;

X₁ é N-metila;

R₄ é hidrogênio ou haloalquilaC₁-C₂; e

Q é selecionado a partir do grupo que consiste em J-0 a J-50 (onde a seta representa o ponto de ligação do heterociclo ao radical Q):



em que cada grupo J-0 a J-50 é mono- di- ou trisubstituído com Rx, em que cada Rx é, independentemente selecionado a

partir do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, alquilaC₁-C₄, haloalquilaC₁-C₄, haloalcóxiC₁-C₄, alcóxiC₁-C₄, alquilsulfanilaC₁-C₄, alquilsulfinilaC₁-C₄, alquilsulfonilaC₁-C₄, -C(O)alquilaC₁-C₄, haloalquilsulfanilaC₁-C₄, haloalquilsulfinilaC₁-C₄, haloalquilsulfonila e -C(O)haloalquilaC₁-C₄.

5. Composição pesticida **caracterizada** por compreender pelo menos um composto da fórmula I-1, como definido na reivindicação 1, em cada caso na forma livre ou na forma de sal agroquimicamente utilizável, como ingrediente ativo e pelo menos um auxiliar.

6. Método para controle de pragas **caracterizado** por compreender aplicar uma composição, conforme definida na reivindicação 5, às pragas ou ao seu ambiente com a exceção de que o método não é um método para tratamento do corpo humano ou animal por cirurgia ou terapia e métodos de diagnóstico praticados no corpo humano ou animal.

7. Método para a proteção de sementes do ataque por pragas **caracterizado** por compreender tratar as sementes ou o local onde as sementes são plantadas com uma composição, conforme definida na reivindicação 5.

Resumo

**DERIVADOS POLICÍCLICOS ATIVOS COM SUBSTITUINTES CONTENDO
ENXOFRE ATIVO EM TERMOS PESTICIDAS, COMPOSIÇÃO PESTICIDA E
MÉTODOS PARA CONTROLE DE PRAGAS E PROTEÇÃO DE SEMENTES DO
ATAQUE POR PRAGAS**

Derivados policíclicos da fórmula I em que os substituintes são como definidos na reivindicação 1, e os sais, estereoisômeros, enantiômeros, tautômeros e N-óxidos agroquimicamente aceitáveis desses compostos podem ser usados como inseticidas e podem ser preparados de uma forma conhecida per se.