

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

(21) **PI0616726-8 A2**

(22) Data de Depósito: 14/08/2006
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



★ B R P I 0 6 1 6 7 2 6 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

C07D 401/14 2006.01
C07D 413/14 2006.01
C07D 417/14 2006.01
A01N 43/60 2006.01
A01N 43/832 2006.01
A01N 43/52 2006.01
A01N 43/56 2006.01
A01N 43/78 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE BISAMIDA BICÍCLICOS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO PESTICIDA, BEM COMO MÉTODO PARA CONTROLAR PESTES**

(30) Prioridade Unionista: 15/08/2005 GB 05 16703.6

(73) Titular(es): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

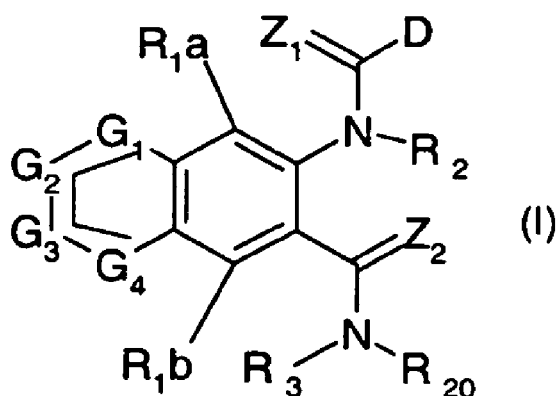
(72) Inventor(es): Andre Jeanguenat, Andrew Edmunds, André Stoller, Olivier Loiseleur, Patricia Durieux, Roger Graham Hall, Stephan Trah

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006008040 de 14/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/020050 de 22/02/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE BISAMIDA BICÍCLICOS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO PESTICIDA, BEM COMO MÉTODO PARA CONTROLAR PESTES. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I em que os substituintes são como definidos na reivindicação 1, e os sais agroquimicamente aceitáveis e estereoisômero e formas tautoméricas dos compostos de fórmula I podem ser usados como ingredientes ativos agroquímicos e podem ser preparados de uma maneira conhecida por si própria.

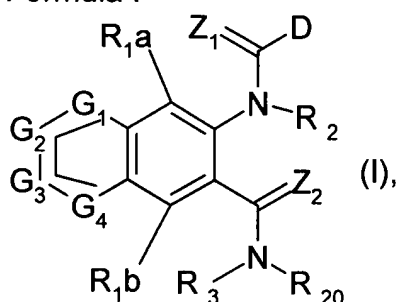


Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE BISAMIDA BICÍCLICOS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO PESTICIDA, BEM COMO MÉTODO PARA CONTROLAR PESTES".

5 A presente invenção refere-se a derivados de bisamida bicíclica, a processos para sua preparação, às composições compreendendo aqueles compostos, e a seu uso para controlar insetos ou representativos da ordem *Acarina*.

10 Os derivados de bisamida com ação inseticida são conhecidos e descritos, por exemplo, em US 2003/0229050 e WO/2005/085234.

Foi atualmente descoberto novos derivados de bisamida bicíclica com propriedades pesticidas. A presente invenção conseqüentemente refere-se aos compostos de Fórmula I



em que

15 G_1 , G_2 , G_3 e G_4 formam juntamente com os dois átomos de carbono aos quais G_1 e G_4 são ligados, um sistema de anel aromático; em que
 G_1 é nitrogênio, enxofre, oxigênio, uma ligação direta ou C- R_{5a} ;
 G_2 é nitrogênio, enxofre, oxigênio, uma ligação direta ou C- R_{5b} ;
 G_3 é nitrogênio, enxofre, oxigênio, uma ligação direta ou C- R_{5c} ;
20 G_4 é nitrogênio, enxofre, oxigênio, uma ligação direta ou C- R_{5d} ,
com a condição de que

- a) pelo menos um substituinte G represente nitrogênio, enxofre ou oxigênio,
- b) não mais do que 1 substituinte G pode ao mesmo tempo formar uma ligação direta,
- 25 c) não mais do que 2 substituintes G pode ser oxigênio ou enxofre, e

d) 2 substituentes G como oxigênio e/ou enxofre são separados por pelo menos um átomo de carbono;

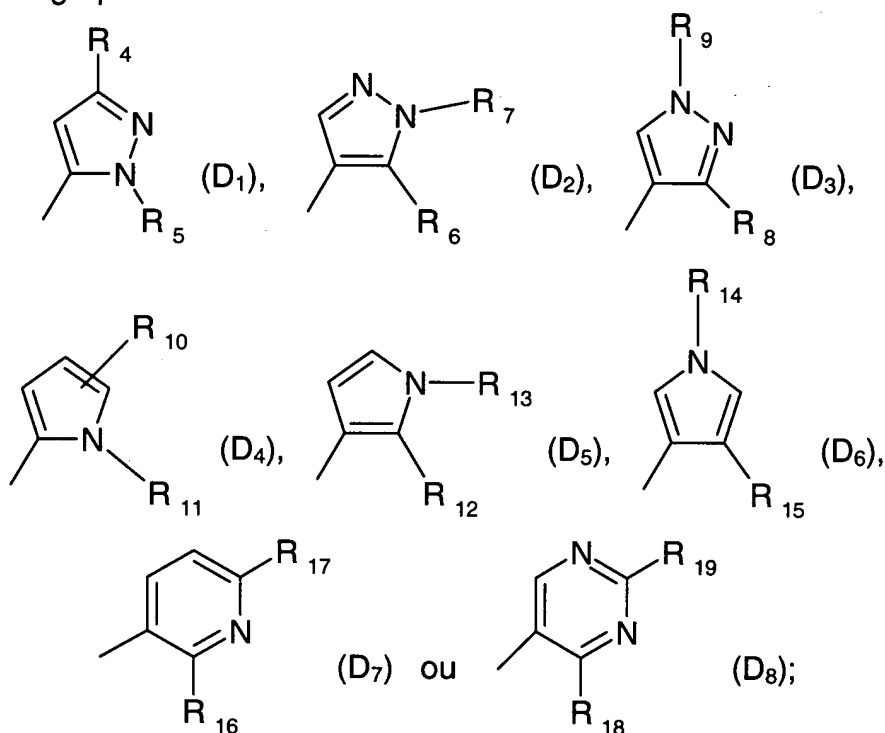
cada um de R_{1a}, R_{1b}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, e R_{5d} que podem ser iguais ou diferentes, representa hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, hidróxi, CHO, C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆ haloalquila, C₂-C₆haloalquenila, C₂-C₆haloalquinila, C₃-C₆halocicloalquila, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinila, C₁-C₄haloalquilsulfonila, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilsulfonil-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alquilsulfoximino-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄dialquilamino, C₃-C₆cicloalquilamino, C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilamino, C₂-C₄alquilcarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonila, C₂-C₆alquilaminocarbonila, C₃-C₆dialquilaminocarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonilóxi, C₂-C₆alquilaminocarbonilóxi, C₃-C₆dialquilaminocarbonilóxi, C₁-C₄alcoxiimino-C₁-C₄alquila, C₃-C₆trialquilsilila, fenila, benzila ou fenóxi; ou fenila, benzila ou fenóxi mono-, di- ou trissubstituído por halogênio, ciano, nitro, halogênio, C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆haloalquila, C₂-C₆haloalquenila, C₂-C₆haloalquinila, C₃-C₆halocicloalquila, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄dialquilamino, C₃-C₆cicloalquilamino, C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilamino, C₂-C₄alquilcarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonila, C₂-C₆alquilaminocarbonila, C₃-C₆dialquilaminocarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonilóxi, C₂-C₆alquilaminocarbonilóxi, C₃-C₆dialquilaminocarbonilóxi, C₃-C₆trialquilsilila ou C₁-C₄-haloalquilsulfonilóxi;

cada um de R₂ e R₃, que podem ser iguais ou diferentes, representa hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila ou C₃-C₈cicloalquila; ou C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila ou C₃-C₈cicloalquila substituída por um ou mais substituintes selecionados de halogênio nitro, ciano, hidróxi, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄dialquilamino, C₃-C₆cicloalquilamino e C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilamino;

D é 2-piridila, 3-piridila ou 4-piridila; ou fenila, 2-piridila, 3-piridila

ou 4-piridila mono-, di- ou trissubstituída por C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆haloalquila, halogênio, ciano, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄ haloalquilsulfinila ou C₁-C₄haloalquilsulfonila;

5 ou D é um grupo



ou D é adicionalmente fenila se Z₁ for enxofre;

R₄, R₁₀, R₁₇, e R₁₉ independentemente um do outro, são hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆haloalquila, halogênio, ciano, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₂-C₄alcoxycarbonila, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄ haloalquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄haloalquilsulfinila ou C₁-C₄haloalquilsulfonila;

R₅, R₆, R₈, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆ e R₁₈ independentemente um do outro, são C₁-C₆alquila, ou C₁-C₆alquila mono-, di- ou trissubstituída por halogênio, ciano, nitro, hidróxi, C₁-C₄alcóxi, C₂-C₄alcoxycarbonila, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄ dialquilamino ou C₃-C₆cicloalquilamino; ou são fenila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila; ou são ou fenila, 2-piridila, 3-piridila ou 4-piridila mono-, di- ou trissubstituída por C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆haloalquila, halogênio, ciano, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila,

C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄haloalquilsulfinila ou C₁-C₄haloalquilsulfonila;

R₇, R₉, R₁₃ e R₁₄ independentemente um do outro, são hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₁-C₆haloalquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆haloalquenila, C₃-C₆alquenila ou C₃-C₆haloalquenila;

- 5 R₂₀ é hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila, ou C₂-C₆cicloalquila; ou é C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila ou C₂-C₆cicloalquila substituída com um, dois ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, hidróxi, C₁-C₄alquila, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilsulfoximino, C₂-C₆alcoxycarbonila, C₂-C₆alquilcarbonila, C₂-C₆trialquilsilila, benzila, fenóxi e
- 10

- um sistema de anel monocíclico ou bicíclico fundido, de três a dez membros que pode ser aromático, parcialmente saturado ou totalmente saturado, sendo possível para a referida benzila, fenóxi e sistema de anel
- 15 monocíclico ou bicíclico fundido, de três a dez membros sucessivamente serem substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁-C₄alquila, C₂-C₄alquenila, C₂-C₄alquinila, C₂-C₆cicloalquila, C₁-C₄haloalquila, C₂-C₄haloalquenila, C₂-C₄haloalquinila, C₂-C₆halocicloalquila, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilsulfoximino, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₆dialquilamino, C₂-C₆cicloalquilamino, C₁-C₄alquil-C₃-C₆cicloalquilamino, C₂-C₄alquilcarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonila, C₂-C₆alquilaminocarbonila, C₂-C₈dialquilaminocarbonila e C₂-C₆trialquilsilila;
- 20

- ou R₂₀ é C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₈dialquilamino, C₂-C₆cicloalquilamino, C₂-C₆alcoxycarbonila ou C₂-C₆alquilcarbonila;
- 25

cada um de Z₁ e Z₂, que podem ser iguais ou diferentes, representa oxigênio ou enxofre;

e sais/isômeros/enantiômeros/tautômeros/N-óxidos agronomicamente aceitáveis daqueles compostos.

- 30 Compostos I que têm pelo menos um centro básico podem formar, por exemplo, sais de adição de ácido, por exemplo, com ácidos inorgânicos fortes tal como ácidos minerais, por exemplo, ácido perclórico, ácido

sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, um ácido fosforoso ou um ácido hidroalílico, com ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tais como ácidos C₁-C₄ alcanocarboxílicos que são não substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo, ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico ou ácido ftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo, ácidos ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico ou ácido cítrico, ou tal como ácido benzóico, ou com ácidos sulfônicos orgânicos, tal como ácidos C₁-C₄alcano- ou arilsulfônicos que são não substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo, ácido metano- ou p-toluenossulfônico. Compostos I que têm pelo menos um grupo ácido podem formar, por exemplo, sais com bases, por exemplo, sais minerais tais como sais de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio, ou sais como amônia ou uma amina orgânica, tal como morfina, piperidina, pirrolidina, a mono-, di- ou trialkilamina-inferior, por exemplo, etil-, dietil-, trietil- ou dimetilpropilamina, ou a mono-, di- ou triidóxi-alkilamina-inferior, por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina. Onde apropriado, os sais internos correspondentes podem, além disso, ser formados. Preferidos dentro do escopo da invenção são sais agroquimicamente vantajosos; entretanto, a invenção também abrange sais que têm desvantagem para uso agroquímico, por exemplo, sais que são tóxicos às abelhas ou peixe, e que são empregados, por exemplo, para a isolamento ou purificação de compostos livres I ou sais agronomicamente utilizáveis destes. Devido à relação íntima entre os compostos I na forma livre e na forma de seus sais, para os propósitos da invenção os compostos livres I ou seus sais aqui acima e a seguir devem respectivamente ser entendidos como incluindo, onde apropriado, os sais correspondentes ou os compostos livres I. O mesmo aplica-se analogamente aos tautômeros de compostos I e sais destes. Em geral, a forma livre é preferida em cada caso.

Os grupos alquila ocorrendo nas definições dos substituintes podem ser de cadeia linear ou ramificada e são, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, pentila e hexila

e seus isômeros ramificados. Radicais de alcóxi, alquenila e alquinila são derivados dos radicais de alquila mencionados. Os grupos alquenila e alquinila podem ser mono ou poliinsaturados.

5 Halogênio é geralmente flúor, cloro, bromo ou iodo. Isto também aplica-se, correspondentemente, ao halogênio em combinação com outros significados, tal como haloalquila ou halofenila.

Os grupos haloalquila preferivelmente têm um comprimento de cadeia de 1 a 6 átomos de carbono. Haloalquila é, por exemplo, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, 2,2,2-
10 trifluoroetila, 2-fluoroetila, 2-cloroetila, pentafluoroetila, 1,1-diflúor-2,2,2-tricloroetila, 2,2,3,3-tetrafluoroetila e 2,2,2-tricloroetila; preferivelmente triclorometila, difluoroclorometila, difluorometila, trifluorometila e diclorofluorometila.

Grupos haloalquenila adequados são grupos alquenila que são
15 mono- ou polissubstituídos por halogênio, halogênio sendo flúor, cloro, bromo e iodo e em particular flúor e cloro, por exemplo, 2,2-diflúor-1-metilvinila, 3-fluoropropenila, 3-cloropropenila, 3-bromopropenila, 2,3,3-trifluoropropenila, 2,3,3-tricloropropenila e 4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ila. Entre os grupos C_3 - C_{20} alquenila que são mono-, di- ou trissubstituídos por halogênio, a preferência é dada àqueles tendo um comprimento de cadeia de 3 a 5 átomos
20 de carbono.

Grupos haloalquinila adequados são, por exemplo, grupos alquinila que são mono- ou polissubstituídos por halogênio, halogênio sendo bromo, iodo e em particular flúor e cloro, por exemplo, 3-fluoropropinila, 3-
25 cloropropinila, 3-bromopropinila, 3,3,3-trifluoropropinila e 4,4,4-trifluorobut-2-in-1-ila. Entre os grupos alquinila que são mono- ou polissubstituídos por halogênio, a preferência é dada àqueles tendo um comprimento de cadeia de 3 a 5 átomos de carbono.

Grupos alcóxi preferivelmente têm um comprimento de cadeia preferido de 1 a 6 átomos de carbono. Alcóxi é, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, i-propóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi e terc-butóxi e também os radicais isoméricos de pentilóxi e hexilóxi; preferivelmente metóxi e etóxi.

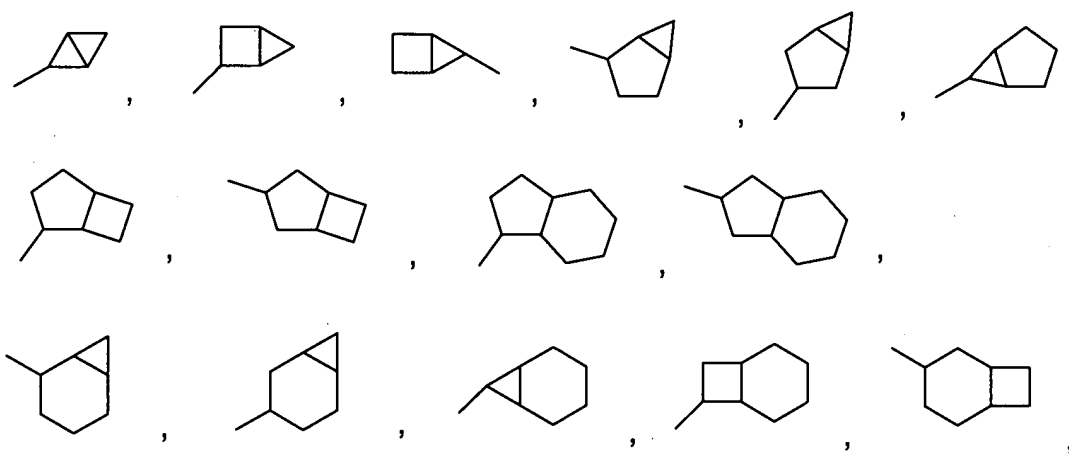
- Alcoxicarbonila é, por exemplo, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, n-butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, sec-butoxicarbonila ou terc-butoxicarbonil; preferivelmente metoxicarbonila ou etoxicarbonila. Grupos haloalcóxi preferivelmente têm um comprimento
- 5 de cadeia de 1 a 6 átomos de carbono. Haloalcóxi é, por exemplo, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi, 2-fluoroetóxi, 2-cloroetóxi, 2,2-difluoroetóxi e 2,2,2-tricloroetóxi; preferivelmente difluorometóxi, 2-cloroetóxi e trifluorometóxi. Grupos alquitio preferivelmente têm um comprimento de cadeia de 1 a 6 átomos de carbono.
- 10 Alquitio é, por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio ou terc-butiltio, preferivelmente metiltio e etiltio. Alquilsulfinila é, por exemplo, metilsulfinila, etilsulfinila, propilsulfinila, isopropilsulfinila, n-butilsulfinila, isobutilsulfinila, sec-butilsulfinila, terc-butilsulfinila; preferivelmente metilsulfinila e etilsulfinila.
- 15 Alquilsulfonila é, por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonila, propilsulfonila, isopropilsulfonila, n-butilsulfonila, isobutilsulfonila, sec-butilsulfonila ou terc-butilsulfonila; preferivelmente metilsulfonila ou etilsulfonila.
- Alquilamino é, por exemplo, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino ou as butilaminas isoméricas. Dialquilamino é, por
- 20 exemplo, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, n-propilmetilamino, dibutilamino e diisopropilamino. A preferência é dada aos grupos alquilamino tendo um comprimento de cadeia de 1 a 4 átomos de carbono.
- Grupos alcoxialquila preferivelmente têm um comprimento de cadeia de 1 a 6 átomos de carbono.
- 25 Alcoxialquila é, por exemplo, metoximetila, metoxietila, etoximetila, etoxietila, n-propoximetila, n-propoxietila, isopropoximetila ou isopropoxietila.
- Grupos alquitioalquila preferivelmente têm de 1 a 8 átomos de carbono. Alquitioalquila é, por exemplo, metiltiometila, metiltioetila, etiltiometila, etiltioetila, n-propiltiometila, n-propiltioetila, isopropiltiometila, isopropiltioetila, butiltiometila, butiltioetila ou butiltiobutila.
- 30 Os grupos cicloalquila preferivelmente têm de 3 a 6 átomos de

carbono de anel, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila. Fenila, também como parte de um substituinte tal como fenóxi, benzila, benzilóxi, benzoíla, feniltio, fenilalquila, fenoxialquila, pode ser substituída. Neste caso, os substituintes podem estar na posição *orto*, *meta* e/ou *para*.

- 5 As preferidas posições de substituintes são as posições *orto* e *para* para o ponto de ligação de anel.

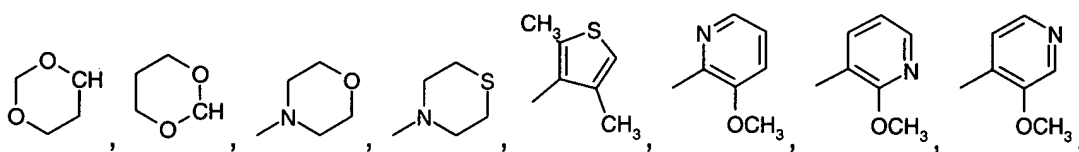
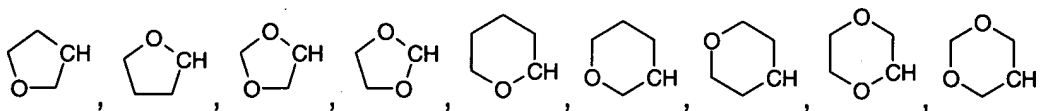
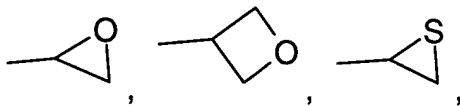
De acordo com a presente invenção, um sistema de anel monocíclico ou bicíclico fundido de três a dez membros que pode ser aromático, parcialmente saturado ou totalmente saturado é, dependendo do número de

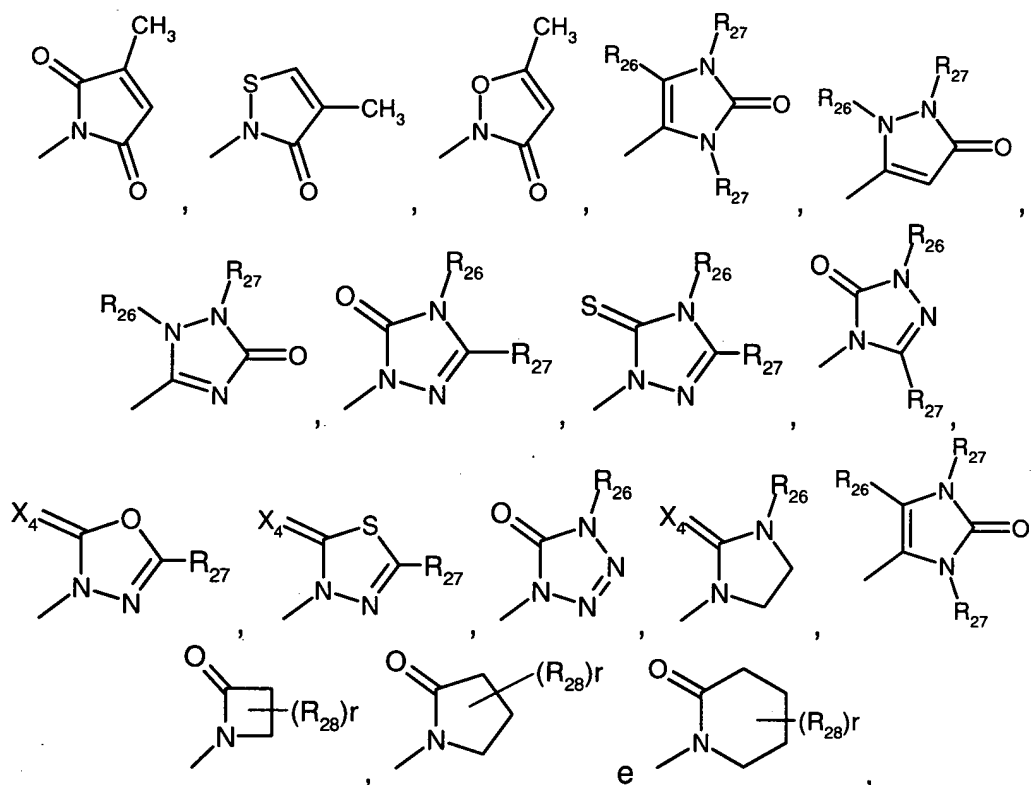
10 membros de anel, por exemplo, selecionado do grupo consistindo em



- ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, onde os referidos grupos cicloalquila para sua parte podem ser preferivelmente não substituídos ou substituídos por C₁-C₆alquila ou halogênio, ou é naftila ou os seguintes grupos heterocíclicos: pirrolila; piridila; pirazolila; pirimidila; pirazinila; imidazoli-
- 15 la; tiadiazolila; quinazolinila; furila; oxadiazolila; indolizinila; piranila; isobenzofuranila; tienila; naftiridinila; (1-metil-1H-pirazol-3-il)-; (1-etil-1H-pirazol-3-il)-; (1-propil-1H-pirazol-3-il)-; (1H-pirazol-3-il)-; (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-; (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-; (1H-pirazol-1-il)-; (3-metil-1H-pirazol-1-il)-; (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-; (3-isoxazolil)-; (5-metil-3-isoxazolil)-; (3-metil-5-
- 20 isoxazolil)-; (5-isoxazolil)-; (1H-pirrol-2-il)-; (1-metil-1H-pirrol-2-il)-; (1H-pirrol-1-il)-; (1-metil-1H-pirrol-3-il)-; (2-furanil)-; (5-metil-2-furanil)-; (3-furanil)-; (5-metil-2-tienil)-; (2-tienil)-; (3-tienil)-; (1-metil-1H-imidazol-2-il)-; (1H-imidazol-2-il)-; (1-metil-1H-imidazol-4-il)-; (1-metil-1H-imidazol-5-il)-; (4-metil-2-

- oxazolil)-; (5-metil-2-oxazolil)-; (2-oxazolil)-; (2-metil-5-oxazolil)-; (2-metil-4-oxazolil)-; (4-metil-2-tiazolil)-; (5-metil-2-tiazolil)-; (2-tiazolil)-; (2-metil-5-tiazolil)-; (2-metil-4-tiazolil)-; (3-metil-4-isotiazolil)-; (3-metil-5-isotiazolil)-; (5-metil-3-isotiazolil)-; (1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-; (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-; (4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-; (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-; (1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-; (3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-; (5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-; (4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-; (4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-; (4H-1,2,4-triazol-4-il)-; (5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-il)-; (1,2,3-oxadiazol-4-il)-; (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-; (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-; (4-metil-3-furazanil)-; (3-furazanil)-; (5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-il)-; (5-metil-1,2,3-tiadiazol-4-il)-; (1,2,3-tiadiazol-4-il)-; (3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-; (5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-il)-; (4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)-; (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-; (1-metil-1H-tetrazol-5-il)-; (1H-tetrazol-5-il)-; (5-metil-1H-tetrazol-1-il)-; (2-metil-2H-tetrazol-5-il)-; (2-etil-2H-tetrazol-5-il)-; (5-metil-2H-tetrazol-2-il)-; (2H-tetrazol-2-il)-; (2-piridil)-; (6-metil-2-piridil)-; (4-piridil)-; (3-piridil)-; (6-metil-3-piridazinil)-; (5-metil-3-piridazinil)-; (3-piridazinil)-; (4,6-dimetil-2-pirimidinil)-; (4-metil-2-pirimidinil)-; (2-pirimidinil)-; (2-metil-4-pirimidinil)-; (2-cloro-4-pirimidinil)-; (2,6-dimetil-4-pirimidinil)-; (4-pirimidinil)-; (2-metil-5-pirimidinil)-; (6-metil-2-pirazinil)-; (2-pirazinil)-; (4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-; (4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-; (1,3,5-triazin-2-il)-; (4-metil-1,3,5-triazin-2-il)-; (3-metil-1,2,4-triazin-5-il)-; (3-metil-1,2,4-triazin-6-il)-;

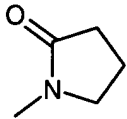




em que cada R_{26} é metila, cada R_{27} e cada R_{28} são independentemente hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alcóxi, C_1 - C_3 alquitio ou trifluorometila, X_4 é oxigênio ou enxofre e r é 1, 2, 3 ou 4.

Onde nenhuma valência livre é indicada naquelas definições,

5 por exemplo, como em , o sítio de ligação é localizado no átomo de

carbono rotulado "CH" ou em um tal caso como, por exemplo,  no sítio de ligação indicado no botão esquerdo.

A preferência é dada aos subgrupos de compostos de Fórmula I em que G_1 , G_2 , G_3 e G_4 formam juntamente com os dois átomos de carbono aos quais G_1 e G_4 são ligados, um sistema de anel aromático como descrito nos compostos de fórmulas T1 a T103 mencionadas abaixo.

Das fórmulas T1 a T120, os compostos das Fórmulas T1 a T103 são preferidas.

15 Dos compostos das Fórmulas T1 a T120, os compostos de fórmulas T1, T3, T5, T7, T8, T14, T19, T20, T21, T22, T23, T35, T36, T37, T39, T40, T41, T51, T52, T53, T54, T81, T82, T94, T 105, T111, T112,

T113, T114, T115, T117, T118, T119 e T120 são especialmente preferidos.

Dos compostos das Fórmulas T1 a T103, os compostos de fórmulas T1, T7, T8, T19, T20, T21, T22, T35 e T37 são especialmente preferidos.

5 Preferivelmente Z_1 e/ou Z_2 é oxigênio.

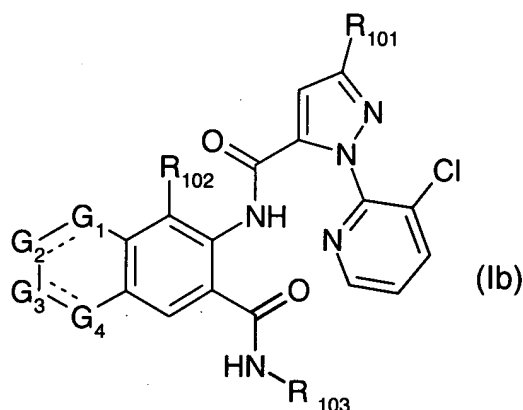
Outros compostos de Fórmula I são preferidos, em que R_2 e/ou R_3 é hidrogênio.

R_{20} é preferivelmente metila, etila, i-propila, terc-butila, $CH_2-C_3H_5$, $C(CH_2CH_2)-C_3H_5$, $C(CH_3)_2CH_2SCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2S(O)CH_3$,
 10 $C(CH_3)_2CH_2S(O)_2CH_3$.

Ênfase especial deve também ser dada aos compostos de Fórmula I em que D é um grupo D_1 , em que R_5 é em particular 2-piridila que pode ser substituída por halogênio, preferivelmente cloro, na posição 3 do anel de piridina e R_4 é halogênio preferivelmente cloro ou bromo, C_1-
 15 C_6 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi mais preferivelmente 2,2,2-trifluoroetóxi, preferivelmente C_1-C_6 haloalquila, mais preferivelmente trifluorometila.

Menção especial deve ser feita a compostos de Fórmula I em que cada um de R_{1a} , R_{1b} , R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} , e R_{5d} que podem ser iguais ou diferentes, representa hidrogênio, halogênio, ciano, hidróxi, CHO, C_1-C_6 alquila,
 20 C_3-C_6 cicloalquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi- C_1-C_4 alcóxi- C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 alquilsulfonil- C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alquilsulfoximino- C_1-C_4 alquila, C_2-C_4 dialquilamino ou C_1-C_4 alcoxiimino- C_1-C_4 alquila.

Um grupo importante de compostos de Fórmula I é representado
 25 pela fórmula Ib



em que

G_1 , G_2 , G_3 e G_4 têm o significado como dado para a Fórmula acima;

5 R_{101} é halogênio, haloalquila, haloalcóxi, especialmente trifluorometila, cloro, bromo ou $O-CH_2-CF_3$;

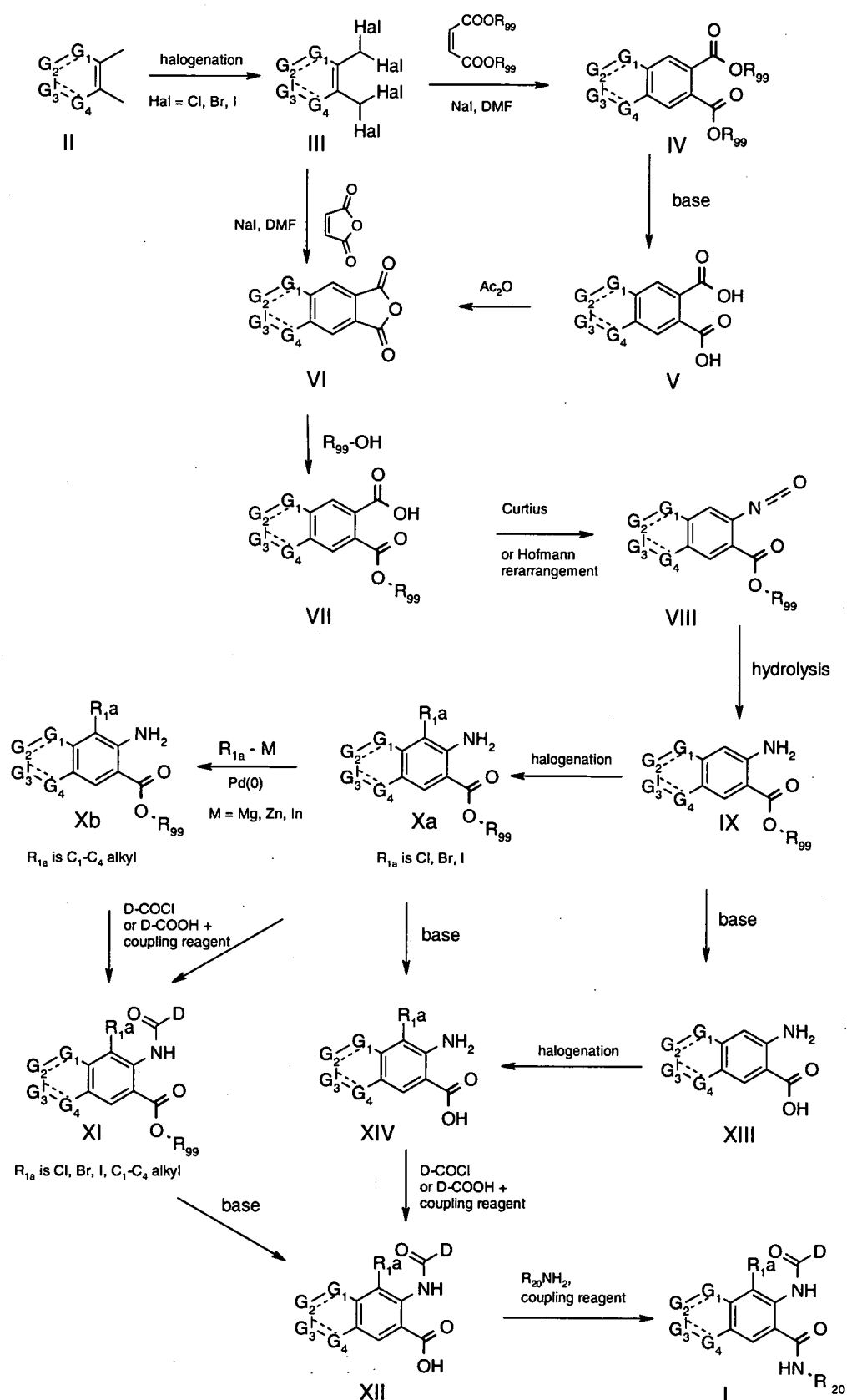
R_{102} é halogênio, C_1-C_6 -alquila, especialmente metila, cloro ou bromo; e

R_{103} é metila, etila, i-propil terc-butila, $CH_2-C_3H_5$, $C(CH_2CH_2)-C_3H_5$, $C(CH_3)_2CH_2SCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2S(O)CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2S(O)_2CH_3$.

10 O processo de acordo com a invenção para preparar compostos de Fórmula I é realizado analogamente aos processos conhecidos, por exemplo, como descrito em US 2003/0229050 e WO/2005/085234.

Uma preparação geral dos compostos de Fórmula I é mostrada no seguinte esquema de reação 1.

Esquema de reação 1: Preparação de Compostos de Fórmula I:



Legendas da Figura:

Halogenação,
 redistribuição Curtius ou Hofmann,
 hidrólise,
 é, alquila,

5 reagente de acoplamento.

Os compostos de partida de Fórmula II e intermediários de fórmulas III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, Xa, Xb, XI, XII, XIII e XIV de esquema de reação 1 são em muitos casos conhecidos na literatura ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica. No esquema de reação 1, R₉₉ é C₁-C₄alquila.

Reagentes de halogenação são tipicamente (Hal)₂ (Hal é Cl, Br, I), N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida, 2-clorobenzotriazol. Os reagentes podem ser reagidos na presença de uma base. Exemplos de bases adequadas são de hidróxidos de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, hidretos de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, amidas de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, alcóxidos de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, acetatos de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, carbonatos de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, dialquilamidas de metal de álcali ou metal alcalino-terroso ou alquilsililamidas de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, alquilaminas, alquilenodiaminas, cicloalquilaminas livres ou N-alquiladas saturadas ou insaturadas, heterociclos básicos, hidróxidos de amônio e aminas carbocíclicas. Exemplos que podem ser mencionados são hidróxido de sódio, hidreto de sódio, amida de sódio, metóxido de sódio, acetato de sódio, carbonato de sódio, terc-butoxido de potássio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, hidreto de potássio, diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de potássio, hidreto de cálcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilenodiamina, cicloexilamina, N-cicloexil-N,N-dimetilamina, N,N-dieterilamina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benziltrimetilamônio e 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). A escolha da base apropriada depende da reação a ser realizada. É evidente para alguém versado na técnica que a hidrólise de um éster, por exemplo, conversão de um composto de

Fórmula IX, em que G_1 a G_4 são como definidos como na Fórmula I e R_{99} é C_1 - C_4 -alquila, em um composto de Fórmula XIII é preferivelmente realizada usando hidróxidos de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, tal como hidróxido de lítio, sódio ou potássio com água como um solvente opcionalmente na presença de solvente miscível à água tal como um álcool (por exemplo, metanol ou etanol), tetraidrofurano, ou dioxano.

A transformação de um intermediário III em um sistema aromático IV com um dienófilo (por exemplo, anidrido maléico, dialquilmaleato) é um procedimento conhecido (química de o-quinodimetano: por exemplo. J. L. Segura e outro, Chem Rev. 1999, 99, 3199). A transformação de um ácido carboxílico em uma amina é feita por meio de redistribuição Curtius ou Hoffmann clássica (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4ª edição, Wiley, 1992, p. 1090 e 1091).

Os reagentes podem ser reagidos com um com outro como tal, isto é, sem adicionar um solvente ou diluente. Em muitos casos, entretanto, é vantajoso adicionar um solvente inerte ou diluente ou uma mistura destes. Se a reação for realizada na presença de uma base, bases que são empregadas em excesso, tal como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina ou N,N-dietilanilina, podem também agir como solventes ou diluentes.

A reação é vantajosamente realizada em uma faixa de temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente $+140^{\circ}\text{C}$, preferivelmente de aproximadamente -30°C a aproximadamente $+100^{\circ}\text{C}$, em muitos casos na faixa entre temperatura ambiente e aproximadamente $+80^{\circ}\text{C}$.

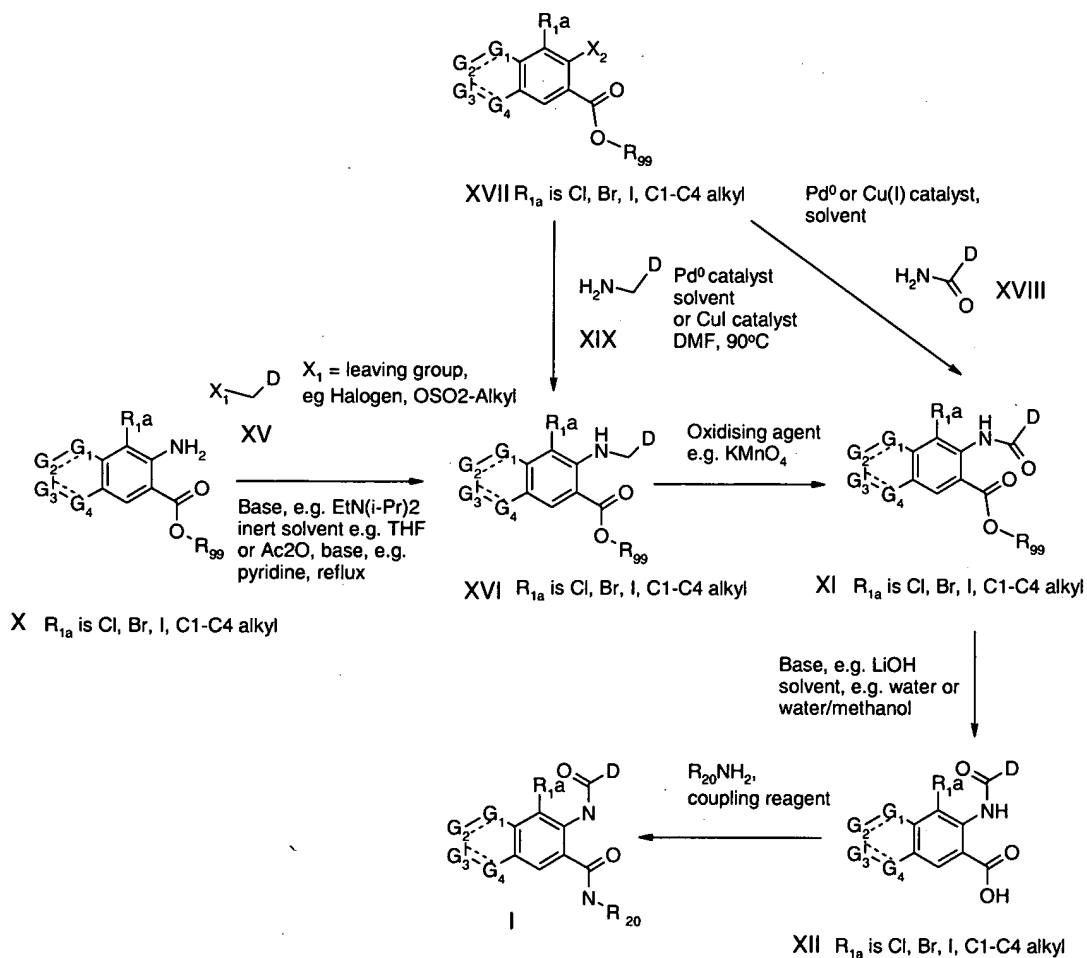
Um composto I pode ser convertido de uma maneira conhecida por si em outro composto I substituindo-se um ou mais substituintes dos compostos de partida I da maneira costumeira por (um) outro substituinte(s) de acordo com a invenção.

Dependendo da escolha das condições de reação e materiais de partida que são adequados em cada caso, é possível, por exemplo, em uma etapa de reação apenas para substituir 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 na mesma

etapa de reação.

Alternativamente, compostos de Fórmula I podem ser preparados pelas novas rotinas mostradas nos esquemas 2 e 3:

Esquema de reação 2



5 Legendas da Figura:

É, alquila,
catalisador.

Grupo de saída,

halogênio, solvente, solvente inerte, por exemplo, THF ou base, piridina,
10 refluxo,

agente de oxidação,

solvente, por exemplo água ou água/metanol,

reagente de acoplamento.

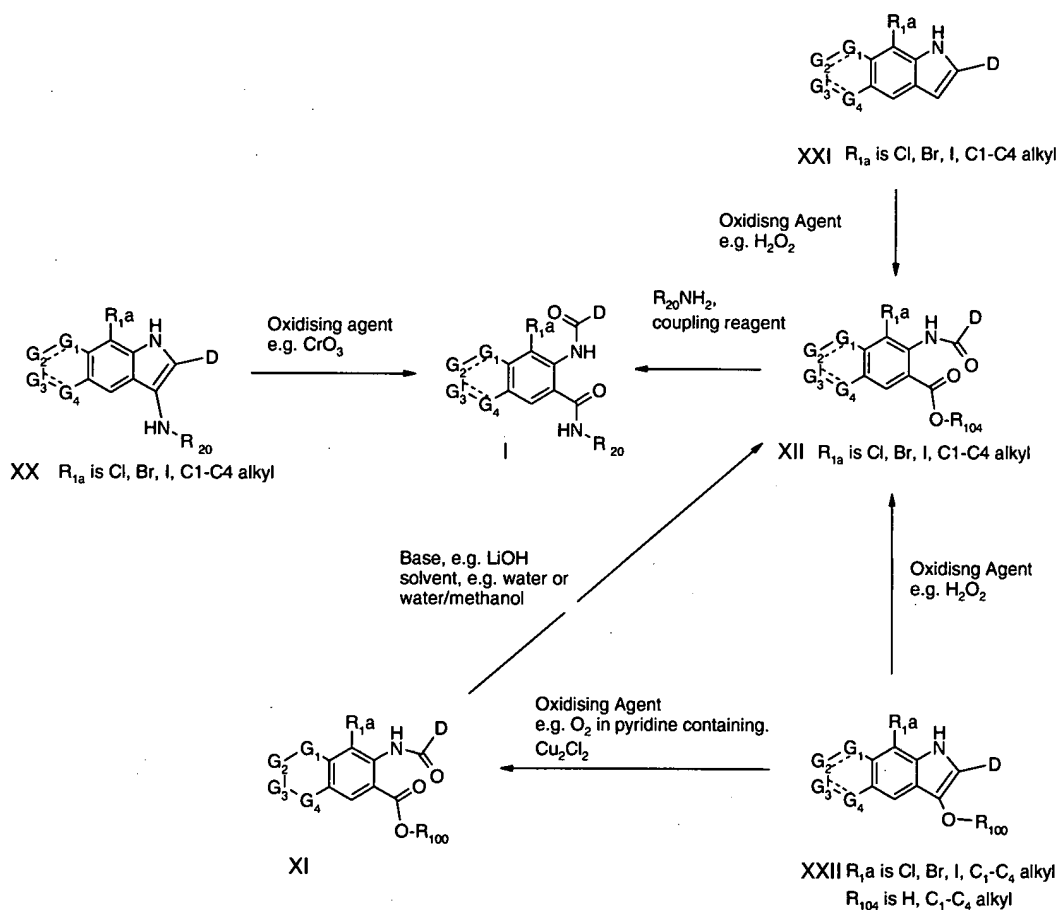
No esquema 2, um composto de Fórmula X em que R_{1a} é Halo-
15 gênio ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila, R_{99} é $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquila e $G_1\text{-}G_4$ são como definidos para

Fórmula I, é primeiro N-alquilado com um composto de Fórmula XV (em que D é como definido para Fórmula I e X_1 é um grupo de saída tal como halogênio, mesilato ou tosilato). Tais reações são bem-conhecidas na literatura (veja, por exemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006), 16(7), 1864-1868 ou *Indian Journal de Heterocyclic Chemistry* (2005), 15(1), 79-80).

O composto de Fórmula XVI desse modo obtido pode então ser convertido em um composto de Fórmula XI por tratamento com um agente de oxidação (por exemplo, permanganato de potássio) em um solvente inerte tal como diclorometano na presença de um catalisador de transferência de fase (tal como cloreto de benziltriethylamônio) em temperaturas entre 0-100°C, preferivelmente 0-20°C. Reações similares foram reportadas na literatura (Finkelstein e outro, *Synthetic Communications* (1997), 27(7), 1285-1290). Compostos de Fórmula XI são então convertidos em compostos de Fórmula I por metodologia padrão (hidrólise de éster e subsequente formação de ligação de amida) bem-conhecida por aqueles versados na técnica. R_{20} no esquema 2 é como definido sob a Fórmula I acima. O intermediário de Fórmula XVI, em que R_{1a} , R_{99} e G_1 - G_4 são como previamente definidos, pode também ser preparado a partir de um intermediário de Fórmula XVII, em que R_{1a} , R_{99} e G_1 - G_4 são como previamente definidos e X_2 é um grupo de saída tal como halogênio, ou OSO_2 - C_1 - C_4 -haloalquila, tratando-se com e amina de Fórmula XIX, em que D é como definido para Fórmula I, na presença de um catalisador de cobre, tal como cobre(I)iodeto, um ligando de amida, tal como picolinamida ou *N,N*-dietilsalicilamida, e uma base tal como K_3PO_4 e K_2CO_3 opcionalmente em um solvente inerte tal como dimetilformamida, em uma temperatura de 0-90°C. Tais acoplamentos tipo Ullmann são bem-conhecidos na literatura (Buchwald e outro, *Organic Letters* (2003), 5(6), 793-796). Alternativamente, o acoplamento de XVII ao XIX pode ser obtido usando Catalisador de paládio (Buchwald-Hartwig amination) como descrito, por exemplo, em *Journal of Organic Chemistry*, (2003), 68(16), 6215-6221. O intermediário XVI obtido é então convertidos em compostos de Fórmula I como descrito no esquema 2. Similarmente, acoplamento Buchwald-Hartwig ou Ullmann do intermediário de Fórmula XVII com a amida primária de Fórmula

XVIII, em que D é como definido em Fórmula I, fornece compostos de Fórmula XI que são subsequêntemente convertidos em compostos de Fórmula I como mostrada em esquemas 2 e 3. Tais reações Ullmann de amidas primárias de Fórmula a XVIII com haletos de arila são conhecidas literatura (Chinese Journal of Chemistry, 23(9), 1241-1246; 2005) bem como amidações catalisadas por paládio Buchwald-Hartwig (Buchwald e Yin, *Org. Lett.*, 2 (8), 1101 -1104, 2000).

Esquema de reação 3



Legendas da Figura:

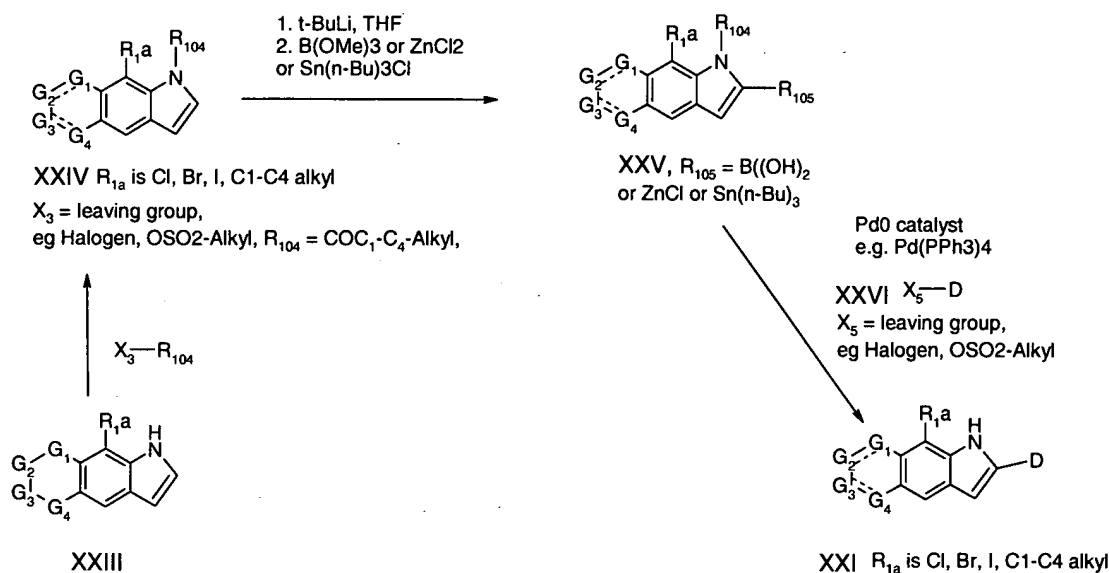
- 10 É, alquila,
agente de oxidação, por exemplo, em piridina contendo...
solvente, por exemplo água ou água/metanol,
reagente de acoplamento.

No esquema de reação 3, um indol de Fórmula XX, em que G_1 ,
15 G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , R_{20} , e D são como definidos na Fórmula I, é oxidativamente

clivado diretamente a um composto de Fórmula I, na presença de um agente de oxidação, por exemplo, cromo(VI)óxido, como descrito por Saniccollo, *Journal of Organic Chemistry*, (1983), 48, 2924-2925. Alternativamente, indóis de fórmulas XXI e XXII podem ser oxidativamente clivados aos compostos de fórmulas XII ou XI. Tais reações são bem-precedidas na literatura de patente e química usando vários reagentes de oxidação (veja, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* (1979), 27(2), 551-3, *Tetrahedron Letters* (2004), 45(43), 8061-8064, *Indian Journal de Chemistry, Section B:* (1978), 16B(3), 240-1, *Tetrahedron Letters* (1976), (45), 4079-82, *Bulletin de la Societe Chimique de France* (1952), 218-19 e JP2005 336123. Compostos de fórmulas XII e XI são convertidos nos compostos de Fórmula I como previamente descritos no esquema 1.

Indóis de fórmulas XX, XXI, e XXII são conhecidos na literatura ou podem ser preparados por métodos análogos àqueles reportados na literatura. Por exemplo, o esquema 4 mostra a síntese de indóis de Fórmula XXI por meio de acoplamentos Suzuki, Negishi, ou Stille catalisados por paládio de compostos de Fórmula XXV com compostos de Fórmula XXVI, em que X_5 é um grupo de saída tal como halogênio, preferivelmente bromo, e D é como definido em Fórmula I. Tais reações são bem-documentadas na literatura (veja, Passarella e outro, *Tetrahedron* (1998), 54(46), 14081-14088).

Esquema de reação 4



Legendas da figura:

Grupo de saída,

halogênio,

alquila,

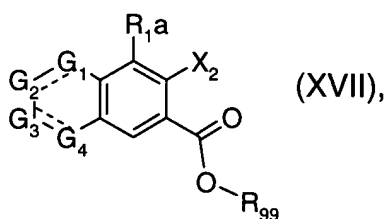
5 por exemplo

é

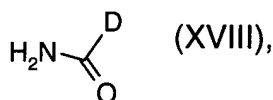
catalisador.

Os processos de acordo com os esquemas de reação 2 e 3 são novos e especialmente desenvolvidos pela síntese dos compostos de Fórmula I e constituem um outro objetivo da presente invenção. Consequentemente, um composto de Fórmula I pode ser preparado por

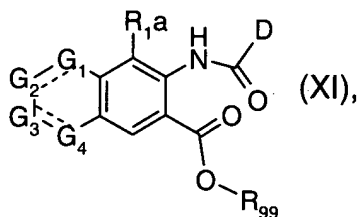
a) reagir um composto de Fórmula XVII



em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , R_{99} e X_2 têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima, na presença de um catalisador de Pd^0 ou $Cu(I)$ e um solvente inerte, tal como dimetilformamida com um composto de Fórmula XVIII



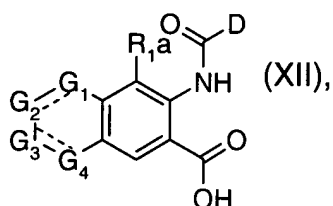
em que D tem o significado como fornecido sob o esquema 2 acima, para um composto de Fórmula XI



em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , R_{99} e D têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima,

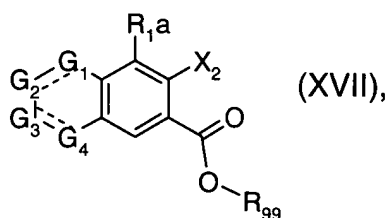
20 e em seguida reagir o composto de Fórmula XI na presença de uma base e

um solvente inerte para um composto de Fórmula XII



- em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , e D têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima, e em seguida converter o composto de Fórmula XII na presença de $R_{20}-NH_2$ em que R_{20} tem o significado como fornecido sob a
- 5 Fórmula I na reivindicação 1, e um agente de acoplamento, por exemplo, dicitloexilcarbodiimida, ao composto de Fórmula I; ou

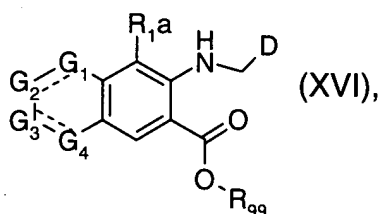
b) reagir um composto de Fórmula XVII



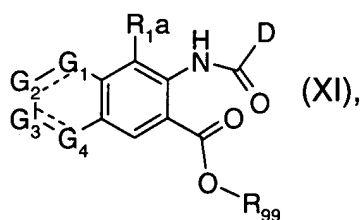
- em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , R_{99} e X_2 têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima, na presença de um catalisador de Pd^0 ou $Cu(I)$ e
- 10 em um solvente inerte com um composto de Fórmula XIX



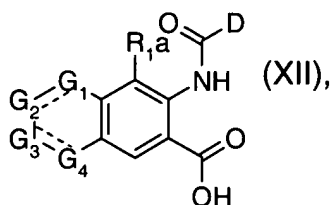
em que D tem o significado como fornecido sob o esquema 2 acima, para o composto de Fórmula XVI



- em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , R_{99} e D têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima, e em seguida reagir o composto de Fórmula XVI com um agente de oxidação para o composto de Fórmula XI
- 15

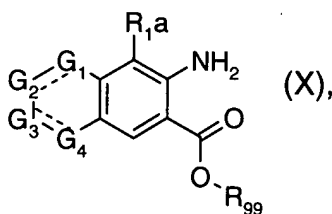


em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , R_{99} e D têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima e em seguida reagir o composto de Fórmula XI na presença de uma base e um solvente inerte para um composto de Fórmula XII



- 5 em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , e D têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima e em seguida converter o composto de Fórmula XII na presença de $R_{20}-NH_2$ e um agente de acoplamento, por exemplo, dicicloexilcarbodimida, no composto de Fórmula I; ou

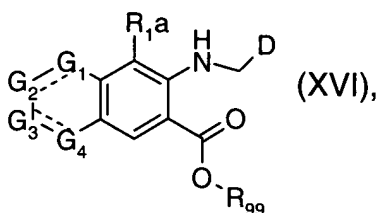
c) reagir um composto de Fórmula X



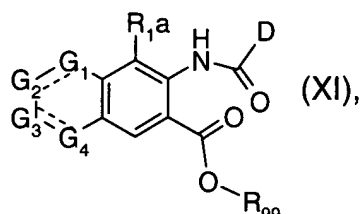
- 10 em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} e R_{99} têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima, com um composto de Fórmula XV

X_1-CH_2-D (XV),

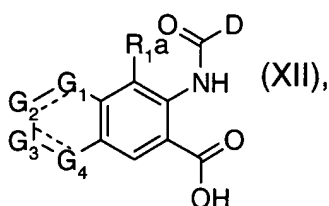
em que X_1 é um grupo de saída, na presença de uma base e um solvente inerte para um composto de Fórmula XVI



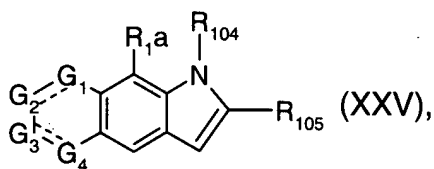
em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , R_{99} e D têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima, e em seguida reagir o composto de Fórmula XVI com um agente de oxidação para o composto de Fórmula XI



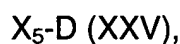
- em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , R_{99} e D têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima, e em seguida saponificar o composto de Fórmula XI na presença de uma base e um solvente inerte para um composto de Fórmula XII



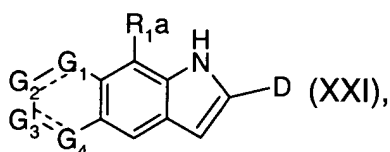
- em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , e D têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima; e converter o composto de Fórmula XII na presença de $R_{20}-NH_2$ e um agente de acoplamento, por exemplo, dicicloexilcarbodimida no composto de Fórmula I; ou
- d) reagir um composto de Fórmula XXV



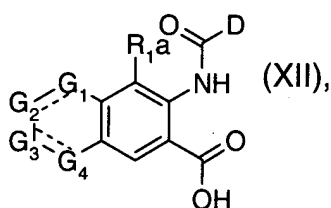
- em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{104} , R_{105} e R_{1a} têm os significados como fornecidos sob o esquema 4 acima, na presença de um catalisador de Pd^0 com um composto de Fórmula XXVI



em que X_5 é um grupo de saída, e D é como definido sob a Fórmula I acima, para um composto de Fórmula XXI

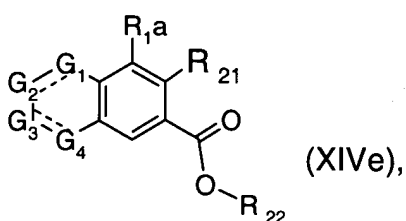


em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e R_{1a} têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima, e em seguida reagir o composto de Fórmula XXI na presença de um agente de oxidação para um composto de Fórmula XII

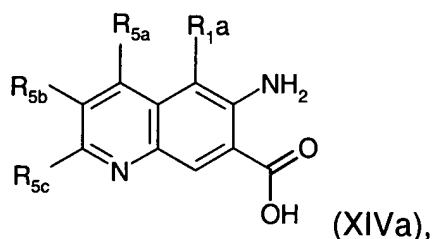


- em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} , e D têm os significados como fornecidos sob o esquema 2 acima; e converter o composto de Fórmula XII na presença de um composto de Fórmula $R_{20}-NH_2$, em que R_{20} é como definido sob a Fórmula I acima, e um agente de acoplamento, por exemplo, dicicloexilcarbodiimida no composto de Fórmula I.

- Os compostos de fórmulas XXXIII, XXXIV, XXXV, XIVb, XIVc, XIVd, XXXVIII, XXXIX, XXXX e XXXXII, mostrados são novos e são representados pela Fórmula XIVE

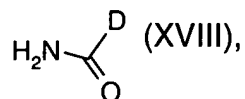


em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e R_{1a} , são como definidos sob a Fórmula I, R_{21} é Nitro, NH_2 , hidrogênio, ou halogênio e R_{22} é hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila. Compostos preferidos de Fórmula XIVe são os compostos de Fórmula XIVA



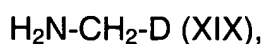
- em que R_{1a} , R_{5a} , R_{5b} e R_{5c} são como definidos sob a Fórmula I.

Compostos de Fórmula XVIII



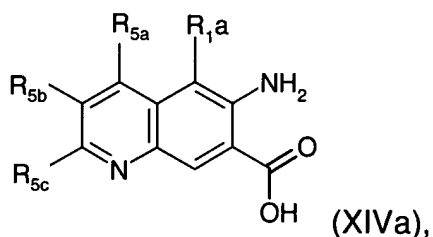
em que D tem o significado como fornecido sob o esquema 2 acima, são novos, especialmente desenvolvidos para a preparação dos compostos de Fórmula I e portanto, representam um outro objeto da presente invenção.

5 Compostos de Fórmula XIX



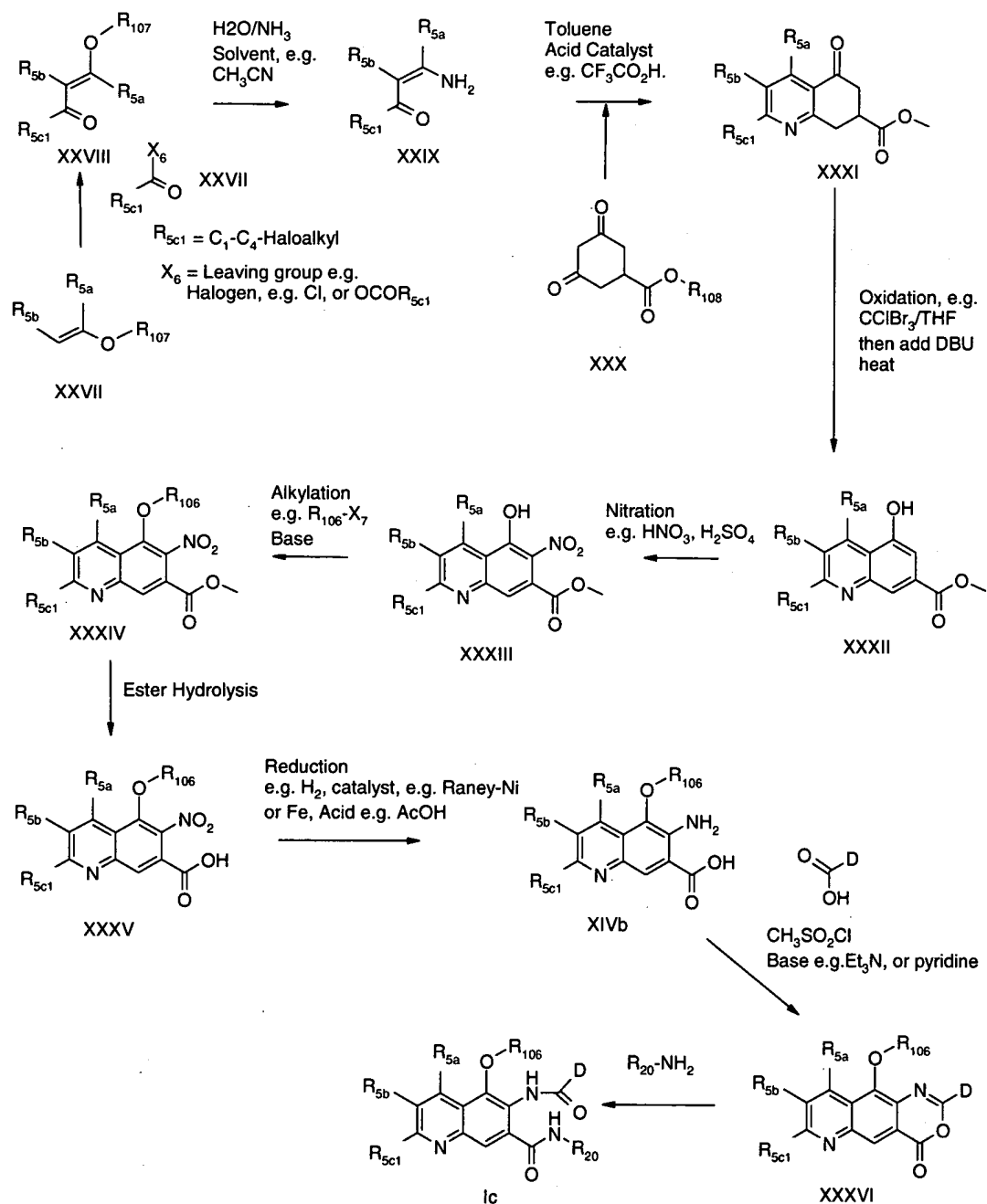
em que D tem o significado como fornecido sob o esquema 2 acima, são novos, especialmente desenvolvidos para a preparação dos compostos de Fórmula I e portanto, representam um outro objeto da presente invenção.

10 Intermediários de Fórmula XIVa



em que R_{1a} , R_{5a} , R_{5b} e R_{5c} são como definidos sob a Fórmula I, são novos e as sínteses foram desenvolvidas especificamente para estes compostos. As sínteses de compostos de Fórmula XIVa são mostradas nos esquemas de reação 5 e 6.

Esquema de Reação 5



Legendas da figura:

Solvente,

tolueno, catalisador de ácido,

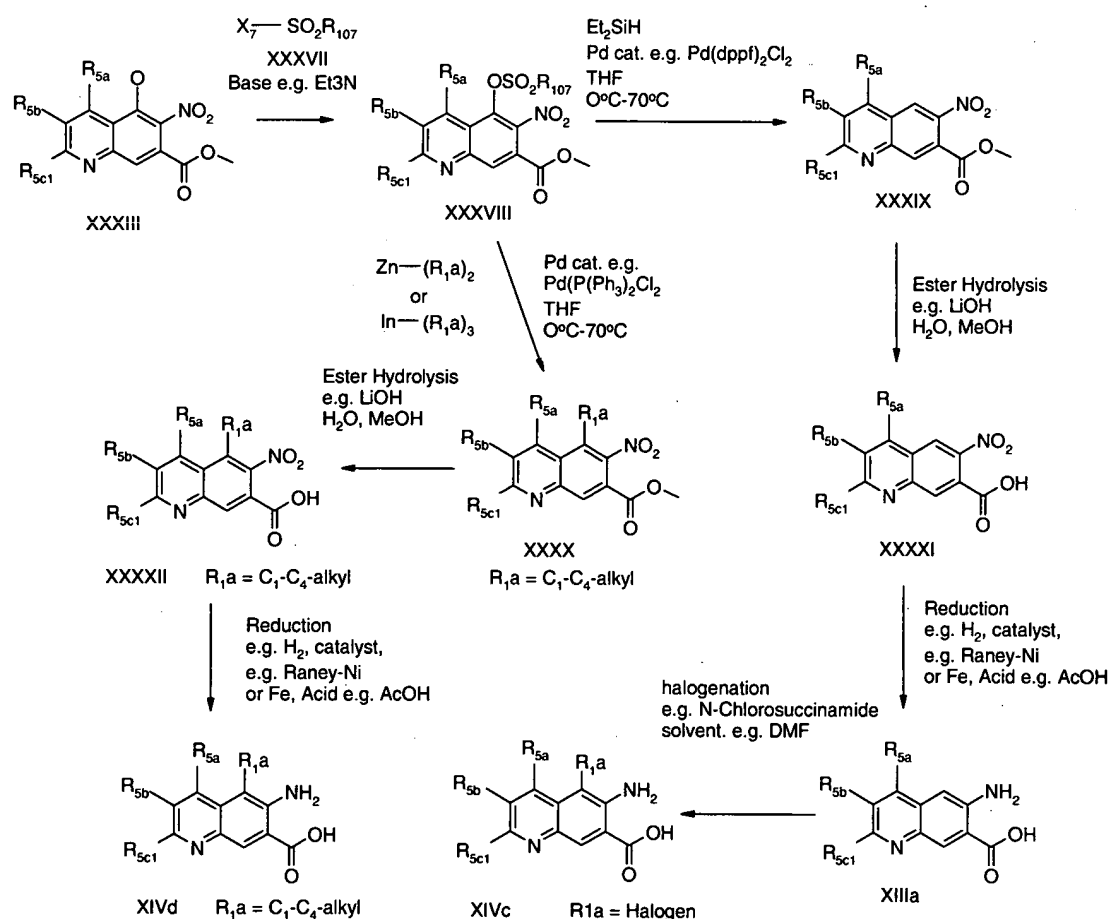
- 5 haloaquila, grupo de saída, por exemplo halogênio,
- oxidação, por exemplo, (...) em seguida adicionar DBU quente,
- quilação, nitração,
- hidrólise de éster,

redução, (...) catalisador, piridina.

No esquema de reação 5, um composto de Fórmula XXIX, onde R_{5a} , R_{5b} são como definidos na Fórmula I, e R_{5c1} é C_1 - C_4 -haloalquila, é condensado com um composto de Fórmula XXX para produzir compostos de Fórmula XXXI aquecendo-se em um solvente inerte tal como tolueno, na presença de um catalisador de ácido tal como ácido trifluoroacético em um aparato Dean-Stark (análogo *Heterocycles*, Vol. 46, 1997, páginas 129-132). Compostos de Fórmula XXXI podem então ser oxidados em compostos de Fórmula XXXII por tratamento com um reagente de halogenação, por exemplo, bromotriclorometano, na presença uma base não nucleofílica, por exemplo, 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno. O composto de Fórmula XXXII, em que R_{5a} , R_{5b} são como definidos na Fórmula I e R_{5c1} é C_1 - C_4 -Haloalquila, é então nitrado com ácido nítrico fumegante em ácido sulfúrico concentrado, em uma temperatura de 0-60°C, preferivelmente 0-60°C para seletivamente produzir compostos de Fórmula XXXIII. Compostos de Fórmula XXXIII podem então ser aquilados com um reagente R_{106} - X_7 , onde R_{106} é C_1 - C_4 -Alquila e X_7 é um grupo de saída, tal como um halogênio na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, em um solvente tal como acetonitrila, para fornecer compostos de Fórmula XXXIV, em que R_{5a} , R_{5b} são como definidos na Fórmula I, R_{5c1} é C_1 - C_4 -haloalquila, e R_{106} é C_1 - C_4 -alquila. Alternativamente, o composto de Fórmula XXXIII pode ser alquilado com um reagente de Fórmula $[(R_{107})_3 O]^+ [BF_4]^-$, em que R_{107} é C_1 - C_4 -alquila, por exemplo, $[(CH_3)_3 O]^+ [BF_4]^-$, na presença de uma base tal como N,N,N',N'-Tetrametil-naftaleno-1,8-diamina ("esponja de próton") em um solvente inerte, tal como cloreto de metileno para produzir compostos de Fórmula XXXIV (análogo *Tetrahedron Letters* (1994), 35(39), 7171-2). Os ésteres de Fórmula XXXIV podem então ser hidrolisados para os ácidos correspondentes de Fórmula XXXV por métodos óbvios por aqueles versados na técnica. A redução do grupo nitro pode ser obtida por processos padrão conhecidos, por exemplo, redução Bechamp ou hidrogenação catalítica como descrito em *Organikum*, 21ª Ed. Wiley-VCH, página 626-629. Ácidos antranílico de Fórmula XIVb obtido por este processo pode então ser convertido em intermediários

- de Fórmula XXXVI sob tratamento um ácido carboxílico de Fórmula D-CO₂H, em que D é como definido na fórmula I, com cloreto de mesila na presença de piridina em um solvente inerte tal como acetonitrila. Compostos de Fórmula XXXVI após tratamento com aminas de Fórmula R₂₀-NH₂ produziu os compostos de Fórmula Ic, em que D, R_{5a}, R_{5b} são como definidos na Fórmula I, R_{5c1} é C₁-C₄-haloalquila, R₁₀₆ é C₁-C₄-alquila, e R₂₀ tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das 168 linhas A.1.1 a A.1.168 da tabela A. Procedimentos similares para produzir compostos de Fórmula I de ácidos antranílicos foram reportados em WO 2003/ 015518.

Esquema de reação 6



redução, halogenação, por exemplo, N-clorossuccinamida, solvente, halogênio.

No esquema de reação 6, o grupo hidróxi de intermediário de Fórmula XXXIII é convertido em um grupo de saída, por tratamento do composto de Fórmula XXXIII com, por exemplo, um composto de Fórmula XXX-VII, em que X_7 é um grupo de saída, por exemplo, OSO_2-R_{107} , em que R_{107} é C_1 - C_4 -haloalquila, na presença de uma base, por exemplo, trietilamina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, em um solvente inerte tal como dicloreto de metileno, para fornecer um composto de Fórmula XXXVII-I.

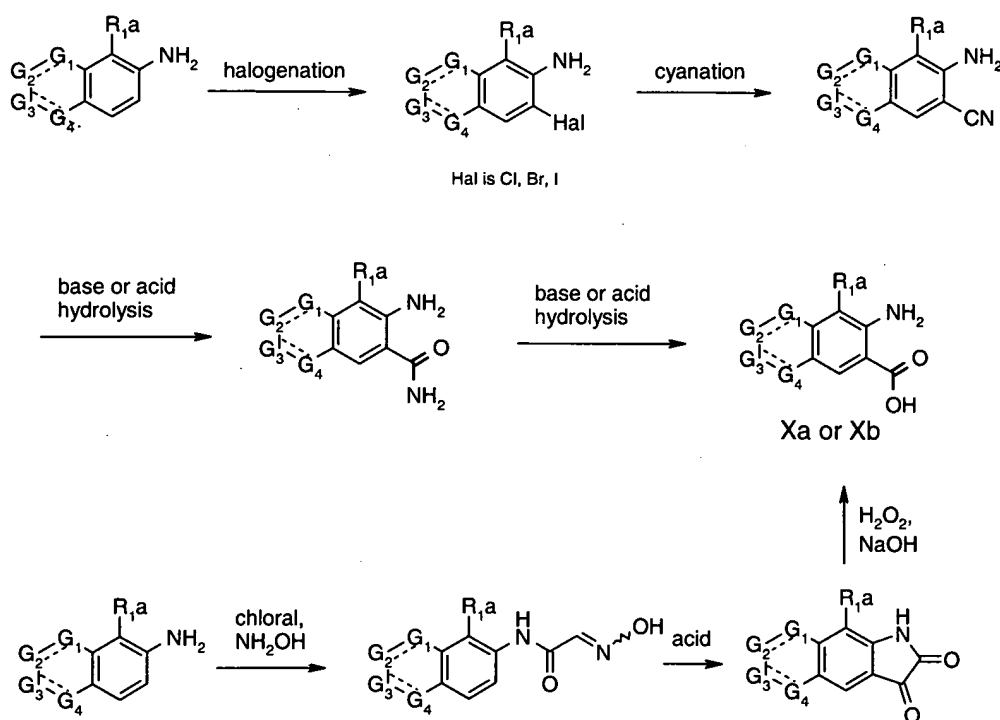
O composto de Fórmula XXXVIII pode ser reduzido para fornecer um composto de Fórmula XXXIX com um alquil silano, por exemplo, trietil silano na presença de um catalisador de paládio por analogia aos procedimentos reportados (por exemplo, *Síntese* (1995), (11), 1348-1350). Alternativamente, compostos de Fórmula XXXVIII podem ser convertidos em compostos de Fórmula XXXX, em que R_{1a} é C_1 - C_4 -alquila, por tratamento de XXXVIII com um composto organozinco de Fórmula $Zn(R_{1a})_2$ ou um organoíndio composto de Fórmula $In(R_{1a})_3$, na presença de um catalisador de paládio, por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$, em um solvente inerte em temperaturas de 0-60°C. Tais reações são também bem-precedidas na literatura química (veja, por exemplo, *Tetrahedron Letters* (2004), 45(4), 817-819 e *Organic Letters* (1999), 1(8), 1267-126. Os compostos de fórmulas XXXX e XXXIX podem ser facilmente hidrolisados nos ácidos carboxílicos de fórmulas XXXXI e XXXXII por metodologia bem-conhecida por aqueles versados na técnica. A redução dos grupos nitro de compostos de fórmulas XXXXI e XXXXII podem ser obtidos por processos padrão conhecidos, por exemplo, Redução Bechamp ou hidrogenação catalítica como descrito em *Organikum*, 21^a Ed. Wiley-VCH, página 626-629. Compostos de fórmulas XIVd e XIlla são então convertidos em compostos de Fórmula I pelas rotinas mostradas nos esquemas I e 5.

Compostos de Fórmula XIlla são convertidos em compostos de Fórmula XIVc por tratamento com um reagente de halogenação, por exemplo, N-halossuccinimida, em um solvente inerte, tal como dimetilformamida, em temperaturas entre 0-90°C. O composto de Fórmula XIVc é também conver-

tido em compostos de Fórmula I pelas rotinas mostradas nos esquemas I e 5.

Alternativamente, um intermediário Xa no esquema 1 podem ser preparados por exemplo, de acordo com os métodos descritos no esquema 7. Reagentes de halogenação são tipicamente Hal_2 (Hal é Cl, Br, I), N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida, 2-clorobenzo-triazol. Cianação é feita através de catalisador de Cu ou Pd(0) com uma fonte de CN tal como CuCN, NaCN, KCN, $\text{Zn}(\text{CN})_2$ de acordo com procedimentos conhecidos (P. Kasap e outro, Collect. Czech. Chem. C, 2000, 65, 729; M. Beller e outro, Eur. J. Inorg. Chem. 2003, 3513). Síntese de intermediário Xa no esquema 7 de uma isatina correspondente pode ser feita de acordo com procedimentos de literatura conhecidos (S. E. Webber e outro, J. Med. Chem. 1993, 36, 733).

Esquema de reação 7: Preparação de Intermediário Xa ou Xb:



15 Legendas da figura:

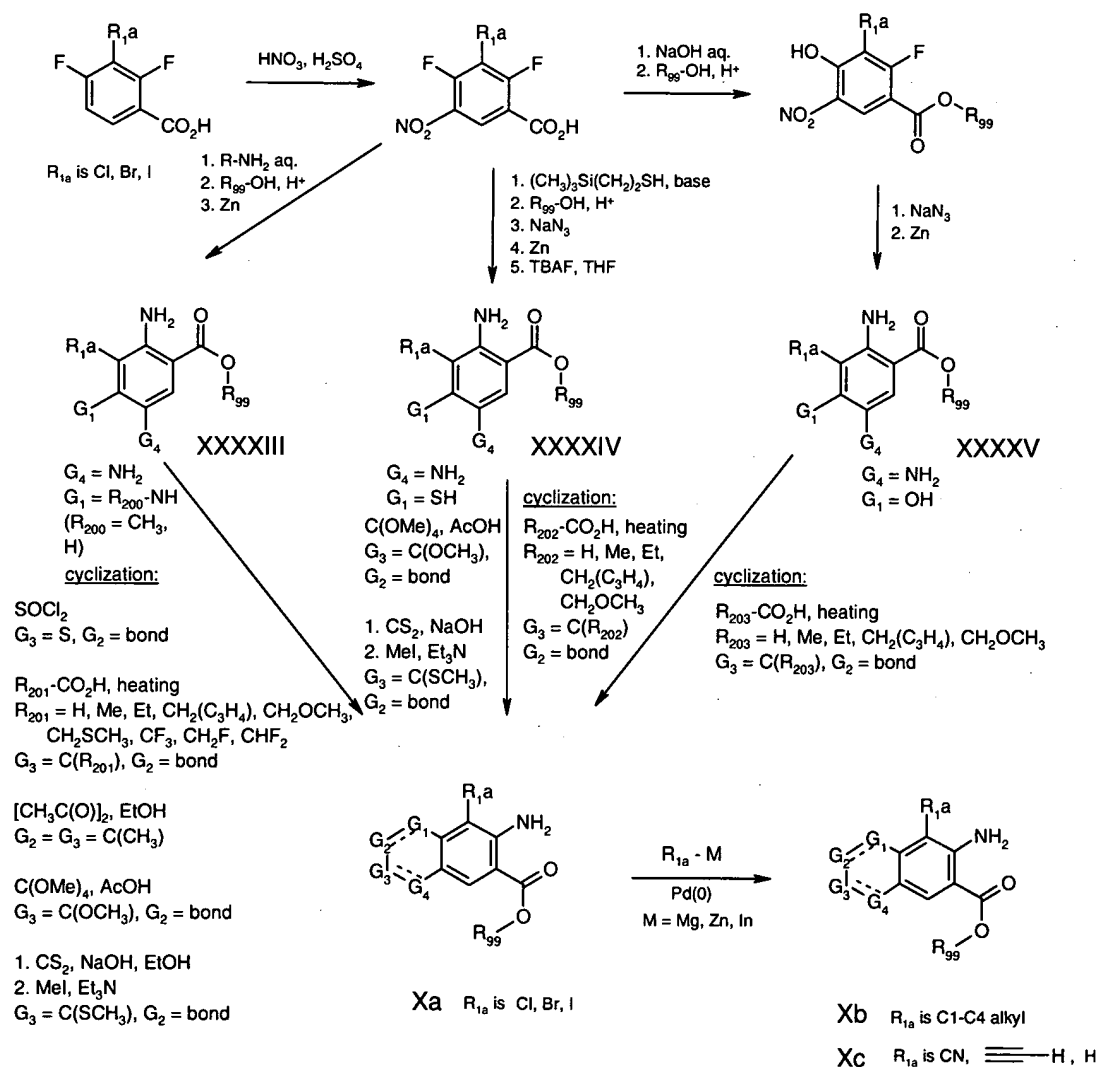
Halogenação, cianação,
hidrólise de base ou ácido,
cloral, ácido.

Alternativamente intermediários de fórmulas Xa, Xb, Xc (benzi-

- midazóis: $G_1 = \text{NR}_{200}$, $G_2 = \text{ligação}$, $G_3 = \text{R}_{201}\text{C}$, $\text{CH}_3\text{O-C}$ e $\text{CH}_3\text{S-C}$, $G_4 = \text{N}$;
 benzotiadiazóis: $G_1 = \text{N}$, $G_2 = \text{ligação}$, $G_3 = \text{S}$, $G_4 = \text{N}$; quinoxalinas: $G_1 = \text{N}$,
 $G_2 = G_3 = \text{H}_3\text{C-C}$, $G_4 = \text{N}$; benzotiazóis: $G_1 = \text{S}$, $G_2 = \text{ligação}$, $G_3 = \text{R}_{202}\text{C}$,
 $\text{CH}_3\text{O-C}$ e $\text{CH}_3\text{S-C}$, $G_4 = \text{N}$; benzoxazóis: $G_1 = \text{O}$, $G_2 = \text{ligação}$, $G_3 = \text{R}_{203}\text{C}$,
 5 $G_4 = \text{N}$) podem ser feitos por meio de ciclização de intermediários de fórmu-
 las XXXXIII, XXXXIV ou XXXXV como descrito no esquema 8.

Esquema de reação 8: Alternativa Preparação de Intermediário Xa, Xb ou

Xc:

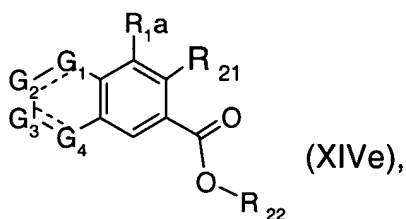


Legendasda figura:

- 10 Base, ciclização
 Aquecimento, ligação,
 É, C1-C4alquila.

Intermediários preferidos para a preparação dos compostos de

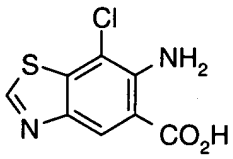
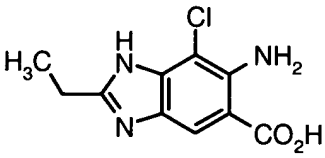
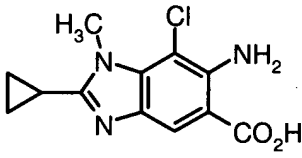
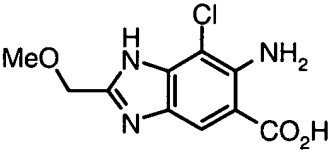
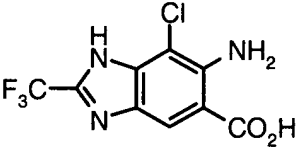
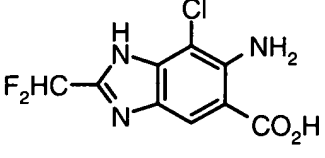
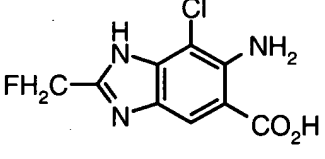
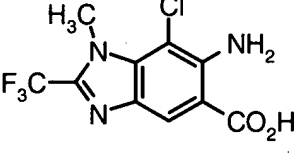
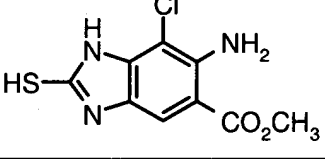
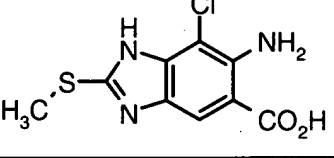
Fórmula I de acordo com a presente invenção têm a Fórmula geral XIVE

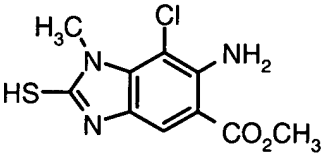
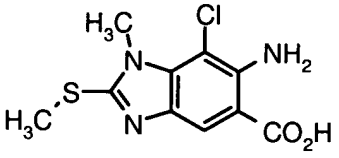
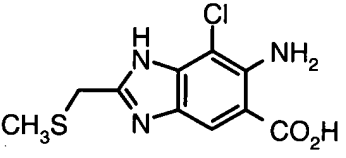
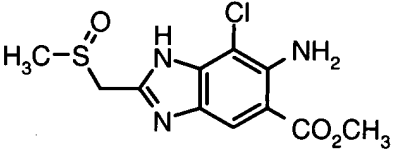
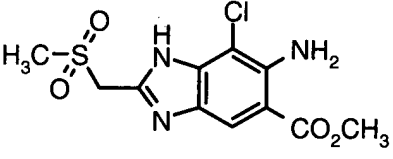
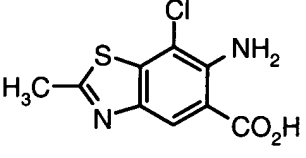
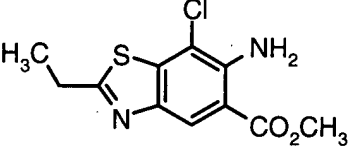
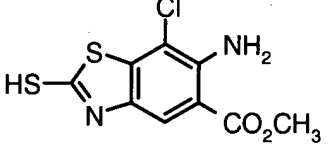
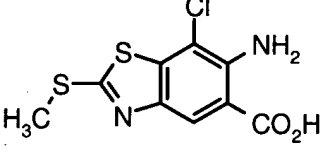
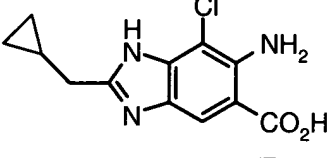


- em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e R_{1a} são como definidos sob a Fórmula I na reivindicação 1, R_{21} é Nitro, NH_2 , hidrogênio ou halogênio e R_{22} é hidrogênio ou C_1 - C_4 alquila são novos, especialmente desenvolvidos para a preparação dos
- 5 compostos de Fórmula I e portanto, representam um outro objeto da presente invenção. Especialmente compostos preferidos da Fórmula XIVe são descritos na seguinte Tabela B:

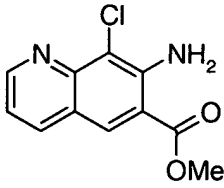
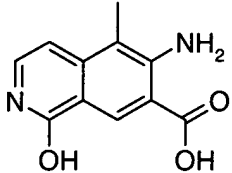
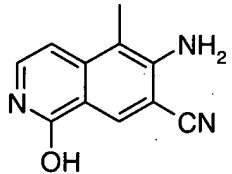
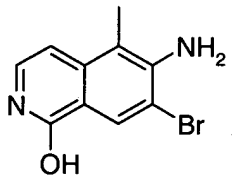
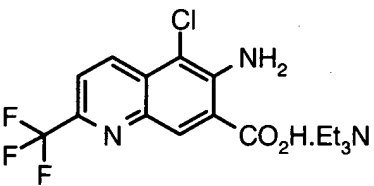
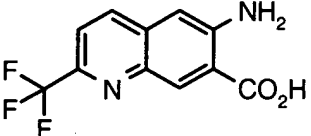
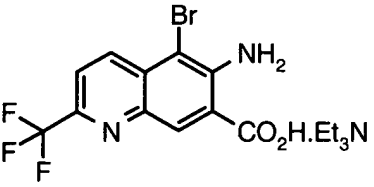
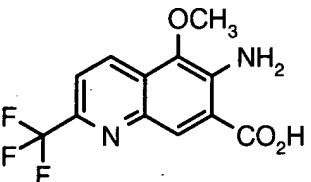
Tabela B: Intermediários:

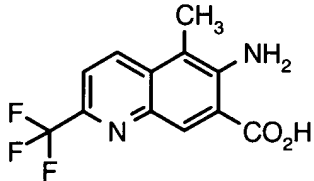
Estrutura de intermediário	F / MS / RMN
	266 / 268 (M+1) ⁺
	230 / 232 (M+1) ⁺
	212 / 214 (M+1) ⁺
	226 / 228 (M+1) ⁺
	240 / 242 (M+1) ⁺

Estrutura de intermediário	F / MS / RMN
 <chem>Nc1cc(C(=O)O)c2ccsc2c1Cl</chem>	229 / 231 (M+1) ⁺
 <chem>Cc1c[nH]c2c1c(N)c(Cl)cc2C(=O)O</chem>	238 / 240 (M-1) ⁻
 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(N)C(Cl)=C2C(=O)O)C3CC3</chem>	266 / 268 (M+1) ⁺
 <chem>COCc1c[nH]c2c1c(N)c(Cl)cc2C(=O)O</chem>	256 / 258 (M+1) ⁺
 <chem>Fc1c[nH]c2c1c(N)c(Cl)cc2C(=O)O</chem>	278 / 280 (M-1) ⁻
 <chem>Fc1c[nH]c2c1c(N)c(Cl)cc2C(=O)O</chem>	262 / 264 (M+1) ⁺
 <chem>Fc1c[nH]c2c1c(N)c(Cl)cc2C(=O)O</chem>	244 / 246 (M+1) ⁺
 <chem>CN1C=NC2=C1C(=C(N)C(Cl)=C(C(F)(F)F)C2C(=O)O)C3CC3</chem>	294 / 296 (M+1) ⁺
 <chem>COC(=O)c1c(N)cc2c(N)cc(S)nc2c1Cl</chem>	258 / 260 (M+1) ⁺
 <chem>COC(=O)c1c(N)cc2c(N)cc(SC)nc2c1Cl</chem>	258 / 260 (M+1) ⁺

Estrutura de intermediário	F / MS / RMN
	272 / 274 (M+1) ⁺
	272 / 274 (M+1) ⁺
	272 / 274 (M+1) ⁺
	302 / 304 (M+1) ⁺
	318 / 320 (M+1) ⁺
	243 / 245 (M+1) ⁺
	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz): δ ppm = 1,46 (t, 3H), 3,00-3,11 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,24 (s, 2H), 8,42 (s, 1H) ppm
	275 / 277 (M+1) ⁺
	275 / 277 (M+1) ⁺
	266 / 268 (M+1) ⁺

Estrutura de intermediário	F / MS / RMN
	259 / 261 (M+1) ⁺
	242 / 244 (M+1) ⁺
	226 / 228 (M+1) ⁺
	180 - 182°C
	182 - 184°C
	224 / 226 (M+1) ⁺
	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz): δ ppm = 3,98 (s, 3H), 5,72 (s, b, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,76 (s, 1H). ppm
	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz): δ ppm = 3,98 (s, 3H), 5,75 (s, b, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,72 (m, 1H) ppm
	¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz): δ ppm = 4,00 (s, 3H), 6,30 (s, b, 2H), 7,42 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,70 (m, 2H) ppm

Estrutura de intermediário	F / MS / RMN
	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm = 4,00 (s, 3H), 6,50 (s, b, 2H), 7,20 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,97 (m, 1H) ppm
	219 (M+1) ⁺
	200 (M+1) ⁺
	253 / 255 (M+1) ⁺
	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm = 1,38 (t, 9H), 3,14 (q, 6H), 7,67 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,83 ppm (s, 1H) 291 / 293 (M+1) ⁺ (Ácido livre)
	257 (M+1) ⁺
	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm = 1,38 (t, 9H), 3,15 (q, 6H), 7,65 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,86 ppm (s, 1H)
	$^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ ppm = 3,20-3,49 (br, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,81 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,42 ppm (s, 1H) 287 (M+1) ⁺

Estrutura de intermediário	F / MS / RMN
	¹ H-RMN (<i>d6</i> -DMSO, 400 MHz): δ ppm = 2,38 (s, 3H), 7,77 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,51 ppm (s, 1H) 271 (M+1) ⁺

- As reações para fornecer compostos de Fórmula I são vantajosamente realizadas em solventes orgânicos inertes apropriados. Tais solventes são hidrocarbonetos tal como benzeno, tolueno, xileno ou cicloexano, hidrocarbonetos clorados tal como diclorometano, triclorometano, tetraclo-
- 5 rometano ou clorobenzeno, éteres tal como éter de dietila, éter de dimetila de etileno glicol, éter de dimetila de dietileno glicol, tetraidrofurano ou dioxano, nitrilos tal como acetonitrila ou propionitrilo, amidas tal como N,N-dimetilformamida, dietilformamida ou N-metilpirrolidinona. As temperaturas de reação estão vantajosamente entre -20°C e +120°C. Em geral, as reações são levemente exotérmicas e, geralmente, elas podem ser realizadas
- 10 em temperatura ambiente. Para encurtar um tempo de reação, ou então iniciar a reação, a mistura pode ser rapidamente aquecida para o ponto de ebulição da mistura de reação. Os tempos de reação podem também ser encurtados adicionando-se algumas gotas de base como catalisador de reação.
- 15 Bases adequadas são, em particular, aminas terciárias tal como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno ou 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Entretanto, bases inorgânicas tal como hidretos, por exemplo, hidreto de sódio ou hidreto de cálcio, hidróxidos, por exemplo, hidróxido de sódio ou hidróxido de potás-
- 20 sio, carbonatos tal como carbonato de sódio e carbonato de potássio, ou carbonatos de hidrogênio tal como carbonato de hidrogênio de potássio e carbonato de hidrogênio de sódio podem também ser usados como bases. Estas bases podem ser usadas tal como ou então com quantidades catalíticas de um catalisador de transferência de fase, por exemplo, uma coroa de
- 25 éter, em particular 18-coroa-6, ou um sal de tetraalquilamônio.

Os compostos de Fórmula I podem ser isolados da maneira costumeira concentrando-se e/ou evaporando-se o solvente e purificado por

recristalização ou trituração do resíduo sólido em solventes em que eles não são facilmente solúveis, tal como éteres, hidrocarbonetos aromáticos ou hidrocarbonetos clorados.

5 Sais de compostos I podem ser preparados de uma maneira conhecida por si. Desse modo, por exemplo, sais de adição de ácido de compostos I são obtidos por tratamento com um ácido adequado ou um re-
agente de permuta de íon adequado e sais com bases são obtidos por tra-
tamento com uma base adequada ou com um reagente permutador de íon
adequado.

10 Sais de compostos I podem ser convertido da maneira costumei-
ra dentro dos compostos livres I, sais de adição de ácido, por exemplo, por
tratamento com composto básico adequado ou com um reagente de permu-
ta de íon adequado e sais com bases, por exemplo, por tratamento com um
ácido adequado ou com um reagente permutador de íon adequado.

15 Sais de compostos I podem ser convertidos de uma maneira
conhecida por si em outros sais de compostos I, sais de adição de ácido,
por exemplo, em outros sais de adição de ácido, por exemplo, por tratamen-
to de um sal de ácido inorgânico tal como cloridrato com um sal de metal
adequado tal como um sal de sódio, bário ou prata, de um ácido, por exem-
20 plo, com acetato de prata, em um solvente adequado em que um sal inorgâ-
nico que forma, por exemplo, cloreto de prata, é insolúvel e desse modo
precipita-se a partir da mistura de reação.

 Dependendo do procedimento ou das condições de reação, os
compostos I, que têm propriedades de formação de sal podem ser obtidos
25 na forma livre ou na forma de sais.

 Os compostos I e, onde apropriado, os tautômeros destes, em
cada caso na forma livre ou em forma de sal, podem ser representados na
forma de um dos isômeros que são possíveis ou como uma mistura destes,
por exemplo, na forma de isômeros puros, tal como antípodas e/ou diaste-
30 reômeros, ou como misturas de isômero, tal como misturas enantiômeros,
por exemplo, racematos, misturas de diastereômero ou misturas de racema-
to, dependendo do número, configuração absoluta e relativa de átomos de

carbono assimétricos que ocorre na molécula e/ou dependendo da configuração de ligações duplas não aromáticas que ocorrem na molécula; a invenção refere-se aos isômeros puros e também a todas às misturas de isômeros que são possíveis e deve ser entendida em cada caso neste sentido aqui acima e a seguir, mesmo quando detalhes estereoquímicos não são mencionados especificamente em cada caso.

Misturas de diastereômero ou misturas de racemato de compostos I, na forma livre ou em forma de sal, que podem ser obtidas dependendo de quais materiais de partida e procedimentos foram escolhidos podem ser separados de uma maneira conhecida nos diastereômeros ou racematos puros na base das diferenças físicoquímicas dos componentes, por exemplo, por cristalização fracional, destilação e/ou cromatografia.

Misturas enantiômeras, tais como racematos, que podem ser obtidas de uma maneira similar podem ser resolvidas nas antípodas ópticas por métodos conhecidos, por exemplo, por recristalização de um solvente opticamente ativo, por cromatografia em absorventes quirais, por exemplo, cromatografia líquida de alta performance (HPLC) em acetil celulose, com o auxílio de microorganismos adequados, por clivagem com enzimas imobilizadas específica, por meio da formação de compostos de inclusão, por exemplo, usando éteres de coroa quirais, onde apenas um enantiômero é complexado, ou por conversão em sais diastereoméricos, por exemplo, reagindo-se um racemato de produto final básico com um ácido opticamente ativo, tal como um ácido carboxílico, por exemplo, ácido de cânfora, tartárico ou málico, ou ácido sulfônico, por exemplo, ácido canforsulfônico, e separando a mistura de diastereômero que pode ser obtida desta maneira, por exemplo, por cristalização fracional com base em suas diferentes solubilidades, para fornecer os diastereômeros, dos quais o desejado enantiômero pode ser estabelecido livre pela ação de agentes adequados, por exemplo, agentes básicos.

Diastereômeros ou enantiômeros puros podem ser obtidos de acordo com a invenção não apenas separando-se misturas de isômero adequadas, porém também por métodos geralmente conhecidos de síntese di-

astereosseletiva ou enantiosseletiva, por exemplo, realizando-se o processo de acordo com a invenção com materiais de partida de uma estereoquímica adequada.

É vantajoso isolar ou sintetizar em cada caso o isômero biologicamente mais eficaz, por exemplo, enantiômero ou diastereômero, mistura de isômero, por exemplo, mistura de enantiômero ou mistura de diastereômero, se os componentes individuais tiverem uma atividade biológica diferente.

Os compostos I e, onde apropriado, os tautômeros destes, em cada caso na forma livre ou em forma de sal, podem, se apropriado, também ser obtidos na forma de hidratos e/ou incluem outros solventes, por exemplo, aqueles que podem ter sido usados para a cristalização de compostos que estão presentes na forma sólida.

Os compostos I de acordo com a invenção são preventivamente e/ou curativamente ingrediente ativos valiosos no campo de controle de peste, mesmo em baixas taxas de aplicação, que têm espectro biocida muito favorável e são bem-tolerados por espécies de sangue quente, peixe e plantas. Os ingredientes ativos de acordo com a invenção agem contra todos ou individuais estágios de desenvolvimento normalmente sensíveis, porém também resistentes, pestes de animal, tais como insetos ou representantes da ordem *Acarina*. A atividade inseticida ou acaricida dos ingredientes ativos de acordo com a invenção pode manifesta-se diretamente em si, isto é, em extermínio das pestes, que ocorre imediatamente ou apenas após algum tempo ter transcorrido, por exemplo, durante ecdise, ou indiretamente, por exemplo, em uma oviposição reduzida e/ou taxa de eclosão, uma boa atividade correspondente a uma taxa de extermínio (mortalidade) de pelo menos 50 a 60%.

Exemplos das pestes de animal acima mencionadas são:
da ordem *Acarina*, por exemplo,

Acarus siro, *Aceria sheldoni*, *Aculus schlechtendali*, *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Calipitrimerus* spp., *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus*

carpini, *Eriophyes* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Olygonychus pratensis*, *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Poliphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Tarsonemus* spp. e *Tetranychus* spp.;

5 da ordem *Anoplura*, por exemplo,

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

da ordem *Coleoptera*, por exemplo,

Agriotes spp., *Anthonomus* spp., *Atomaria linearis*, *Chaetocnema tibialis*, *Cosmopolites* spp., *Curculio* spp., *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Eremnus* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus* spp., *Melolontha* spp., *Orycaephilus* spp., *Otiorhynchus* spp., *Phlyctinus* spp., *Popillia* spp., *Psylliodes* spp., *Rhizopertha* spp., *Scarabeidae*, *Sitophilus* spp., *Sitotroga* spp., *Tenebrio* spp., *Tribolium* spp. e *Trogoderma* spp.;

15 da ordem *Diptera*, por exemplo,

Aedes spp., *Antherigona soccata*, *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis* spp., *Chrysomyia* spp., *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus* spp., *Drosophila melanogaster*, *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Glossina* spp., *Hypoderma* spp., *Hyppobosca* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Melanagromyza* spp., *Musca* spp., *Oestrus* spp., *Orseolia* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Rhagoletis pomonella*, *Sciara* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp. e *Tipula* spp.;

da ordem *Heteroptera*, por exemplo,

Cimex spp., *Distantiella theobroma*, *Dysdercus* spp., *Euchistus* spp., *Eurygaster* spp., *Leptocorisa* spp., *Nezara* spp., *Piesma* spp., *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophara* spp. e *Triatoma* spp.;

da ordem *Homoptera*, por exemplo,

Aleurothrixus floccosus, *Aleyrodes brassicae*, *Aonidiella* spp., *Aphididae*, *Aphis* spp., *Aspidiotus* spp., *Bemisia tabaci*, *Ceroplaster* spp., *Chrysomphalus aonidium*, *Chrysomphalus dictyospermi*, *Coccus hesperidum*, *Empoasca* spp., *Eriosoma larigerum*, *Erythroneura* spp., *Gascardia* spp., *Laodelphax* spp., *Lecanium corni*, *Lepidosaphes* spp., *Macrosiphus*

- spp., *Myzus* spp., *Nephotettix* spp., *Nilaparvata* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Planococcus* spp., *Pseudaulacaspis* spp., *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pulvinaria aetiopica*, *Quadraspidotus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoideus* spp., *Schizaphis* spp., *Sitobion* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza erythrae* e *Unaspis citri*;
- 5 da ordem *Hymenoptera*, por exemplo,
Acromyrmex, *Atta* spp., *Cephus* spp., *Diprion* spp., *Diprionidae*,
Gilpinia politoma, *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*,
Neodiprion spp., *Solenopsis* spp. e *Vespa* spp.;
- 10 da ordem *Isoptera*, por exemplo,
Reticulitermes spp.;
- da ordem *Lepidoptera*, por exemplo,
Acleris spp., *Adoxophyes* spp., *Aegeria* spp., *Agrotis* spp., *Alabama argillaceae*, *Amylois* spp., *Anticarsia gemmatilis*, *Archips* spp., *Argyro-*
- 15 *taenia* spp., *Autographa* spp., *Busseola fusca*, *Cadra cautella*, *Carposina nipponensis*, *Chilo* spp., *Choristoneura* spp., *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocrocis* spp., *Cnephasia* spp., *Cochylis* spp., *Coleophora* spp., *Crocidolomia binotalis*, *Cryptophlebia leucotreta*, *Cydia* spp., *Diatraea* spp., *Diparopsis castanea*, *Earias* spp., *Ephestia* spp., *Eucosma* spp., *Eupoecilia ambiguella*;
- 20 *Euproctis* spp., *Euxoa* spp., *Grapholita* spp., *Hedya nubiferana*, *Heliothis* spp., *Hellula undalis*, *Hyphantria cunea*, *Keiferia lycopersicella*, *Leucoptera scitella*, *Lithocolletis* spp., *Lobesia botrana*, *Lymantria* spp., *Lyonetia* spp., *Malacosoma* spp., *Mamestra brassicae*, *Manduca sexta*, *Operophtera* spp., *Ostrinia nubilalis*, *Pammene* spp., *Pandemis* spp., *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phthorimaea operculella*, *Pieris rapae*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prays* spp., *Scirpophaga* spp., *Sesamia* spp., *Sparganothis* spp.,
- 25 *Spodoptera* spp., *Synanthedon* spp., *Thaumatopoea* spp., *Tortrix* spp., *Tri-choplusia ni* e *Yponomeuta* spp.;
- da ordem *Mallophaga*, por exemplo,
- 30 *Damalinea* spp. e *Trichodectes* spp.;
- da ordem *Orthoptera*, por exemplo,
Blatta spp., *Blattella* spp., *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea made-*

rae, Locusta spp., Periplaneta spp. e Schistocerca spp.;

da ordem *Psocoptera*, por exemplo,

Liposcelis spp.;

da ordem *Siphonaptera*, por exemplo,

5 *Ceratophyllus spp., Ctenocephalides spp. e Xenopsylla cheo-*
pis;

da ordem *Thysanoptera*, por exemplo,

Frankliniella spp., Hercinothrips spp., Scirtothrips aurantii, Tae-
niothrips spp., Thrips palmi e Thrips tabaci; e

10 da ordem *Thysanura*, por exemplo,

Lepisma saccharina.

Os ingredientes ativos de acordo com a invenção podem ser usados para controlar, isto é, conter ou exterminar, pestes dos tipos acima mencionados que ocorrem em particular em plantas, especialmente em

15 plantas úteis e ornamentais em agricultura, horticultura e em florestas, ou em órgãos, tais como frutas, flores, folhagens, caules, tubérculos ou raízes, de tais plantas, e em alguns casos mesmo órgãos de planta que são formados em um ponto posterior do tempo permanecem protegidos contra estas pestes.

20 Colheitas alvos adequadas são, em particular, cereais, tal como trigo, cevada, centeio, aveia, arroz, milho ou sorgo; beterraba, tal como beterraba açucareira ou forradeira; fruta, por exemplo, fruta pomácea, fruta de caroço ou fruta macia, tais como maçãs, pêras, ameixas, pêssegos, amêndoas, cerejas ou bagas, por exemplo, morangos, framboesas ou amoras

25 pretas; colheitas leguminosas, tal como feijões, lentilhas, ervilhas ou soja; colheitas oleosas, tal como óleo de semente de colza, mostarda, papoulas, azeitonas, girassóis, coco, rícino, amendoins ou cacau; cucúbitas, tal como abóboras, pepinos, melões; plantas de fibra, tais como algodão, linho, cânhamo ou juta; fruta cítrica, tal como laranjas, limões, toranjas ou tangerinas;

30 vegetais, tais como espinafre, alface, asparagos, repolhos, cenouras, cebolas, tomates, batatas ou pimentas sinos; *Lauraceae*, tal como abacate, cinamônio ou cânfora; e também tabaco, nozes, café, berinjelas, cana-de-

açúcar, chá, pimenta, videiras, a família tanchagem, plantas de látex e ornamentais.

Os ingredientes ativos de acordo com a invenção são especialmente adequados para controlar *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Heliothis virescens*, *Myzus persicae*, *Plutella xylostella* e *Spodoptera littoralis* em colhietas de algodão, vegetal, milho, arroz e soja. Os ingredientes ativos de acordo com a invenção são também adequados especialmente para controlar *Mamestra* (preferivelmente em vegetais), *Cydia pomonella* (preferivelmente em maçãs), *Empoasca* (preferivelmente em vegetais, parreirais), *Leptinotarsa* (preferivelmente em batatas) e *Chilo suppressalis* (preferivelmente em arroz).

O termo "colheitas" deve ser entendido como incluindo também colheitas que foram tornadas tolerantes à herbicidas semelhantes ao bromoxinil ou classes de herbicidas (tais como, por exemplo, inibidores de HPPD, inibidores de ALS, por exemplo, primisulfuron, prosulfuron e trifloxysulfuron, inibidores de EPSPS (5-enol-pirovil-shiquimato-3-fosfato-sintase), inibidores de GS (glutamina sintetase)) como um resultado de métodos convencionais de reprodução ou engenharia genética. Um exemplo de uma colheita que foi tornada tolerante à imidazolinonas, por exemplo, imazamox, por métodos convencionais de reprodução (mutagênese) é *Clearfield® summer rape* (Canola). Exemplos de colheitas que foram tornadas tolerantes à herbicidas ou classes de herbicidas por métodos de engenharia genética incluem variedades de milho resistente a glifosato- e glufosinato- comercialmente disponíveis sob os nomes comerciais RoundupReady®, Herculex I® e LibertyLink®.

O termo "colheitas" deve-se ser entendido como incluindo também colheitas de plantas que foram assim transformadas pelo uso de técnicas de DNA recombinantes de modo que elas fossem capazes de sintetizar uma ou mais toxinas agindo seletivamente, tal como são conhecidas, por exemplo, de bactéria produzindo toxina, especialmente àquelas do gênero *Bacilo*.

As toxinas que podem ser expressas por tais plantas transgêni-

cas incluem, por exemplo, proteínas inseticidas, por exemplo, proteínas inseticidas de *Bacillus cereus* ou *Bacillus popilliae*; ou proteínas inseticidas de *Bacillus thuringiensis*, tal como δ -endotoxinas, por exemplo, CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) ou Cry9c, ou proteínas inseticidas vegetativas (VIP), por exemplo, VIP1, VIP2, VIP3 ou VIP3A; ou proteínas inseticidas de nematódeos de colonização de bactérias, por exemplo, *Photorhabdus spp.* ou *Xenorhabdus spp.*, tal como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas produzidas por animais, tal como toxinas de escorpião, toxinas de aracnídeo, toxinas de vespa e outras neurotoxinas específicas de inseto; toxinas produzidas por fungos, tal como toxinas *Estreptomicetos*, lectinas de planta, tal como lectinas de ervilha, lectinas de cevada ou lectinas GNA; aglutininas; inibidores de proteína, tal como inibidores de tripsina, inibidores de serina protease, inibidores de patatina, cistatina, papaína; proteínas de inativação de ribossoma (RIP), tal como ricina, milho-RIP, abrina, lufina, saporina ou briodina; enzimas de metabolismo esteróide, tal como 3-hidroxisteroideoxidase, ecdisteróide-UDP-glicosil-transferase, colesterol oxidases, inibidores de ecdisona, HMG-CoA-reductase, bloqueadores de canal de íon, tal como bloqueadores de canais de sódio ou cálcio, esterase de hormônio juvenil, receptores de hormônio diurético, estilbeno sintase, sintase de benzila, quitinases e glicanases.

No contexto da presente invenção eles devem ser entendidos por δ -endotoxinas, por exemplo, CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) 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 produzidas recombinantemente por uma nova combinação de diferentes domínios daquelas proteínas (veja, por exemplo, WO 02/15701). Toxinas truncadas, por exemplo, uma CryIA(b) truncadas, são conhecidas. No caso de toxinas modificadas, um ou mais aminoácidos da toxina de ocorrência natural são substituídos. Em tais substituições de aminoácidos, preferivelmente seqüências de reconhecimento de protease não naturalmente in-

seridas na toxina, tal como, por exemplo, no caso de CryIIIA055, uma sequência de reconhecimento de catepsin-D é inserida em uma toxina CryIIIA (veja, WO 03/018810).

Exemplos de tais plantas transgênicas e toxinas capazes de sintetizar tais toxinas são descritos, 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.

Os processos para a preparação de tais plantas transgênicas são geralmente conhecidos pela pessoa versada na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações mencionadas acima. Ácidos deoxiribonucleicos 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.

A toxina contida nas plantas transgênicas confere às plantas tolerância a insetos nocivos. Tais insetos podem ocorrer em qualquer grupo taxonômico de insetos, porém são especialmente comumente descobertos nos besouros (*Coleoptera*), insetos de duas asas (*Diptera*) e borboletas (*Lepidoptera*).

Plantas transgênicas contendo um ou mais genes que codificam para uma resistência inseticida e expressam uma ou mais toxinas que são conhecidas e algumas delas são comercialmente disponíveis. Exemplos de tais plantas são: YieldGard® (variedade de milho que expressa uma toxina CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (variedade de milho que expressa uma toxina CryIIIB(b1)); YieldGard Plus® (variedade de milho que expressa uma toxina CryIA(b) e CryIIIB(b1)); Starlink® (variedade de milho que expressa uma toxina Cry9(c)); Herculex I® (variedade de milho que expressa uma toxina CryIF(a2) e a enzima fosfinotricina N-acetiltransferase (PAT) para obter tolerância ao herbicida amônio de glufosinato); NuCOTN 33B® (variedade de algodão que expressa uma toxina CryIA(c)); Bollgard I® (variedade de algodão que expressa uma toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedade de algodão que expressa uma toxina CryIA(c) e a CryIIA(b)); VIPCOT® (variedade de algodão que expressa uma toxina VIP); NewLeaf® (variedade de batata que expressa uma toxina CryIIIA); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage

(traço genético tolerante a glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (traço genético de broca de milho Bt11 (CB)) e Protecta®.

Outros exemplos de tais colheitas transgênicas são:

1. **Milho Bt11** de 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 de milho Européia (*Ostrinia nubilalis* e *Sesamia nonagrioides*) por expressão transgênica de uma truncada toxina CryIA(b). Milho Bt11 também expressa transgenicamente a enzima PAT para obter tolerância ao herbicida amônio glufosinato.
2. **Milho Bt176** de 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 Européia (*Ostrinia nubilalis* e *Sesamia nonagrioides*) por expressão transgênica de uma toxina CryIA(b). Milho Bt176 também expressa transgenicamente a enzima PAT para obter tolerância ao herbicida amônio glufosinato.
3. **Milho MIR604** de 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 inseto por expressão transgênica de uma toxina modificada CryIIIA. Isto é toxina modificada Cry3A055 por inserção de uma seqüência de reconhecimento de cathepsin-D-protease. A preparação de tais plantas de milho transgênico é descrita em WO 03/018810.
4. **Milho MON 863** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belga, número de registro C/DE/02/9. MON 863 expressa uma toxina CryIIIB(b1) e tem resistência a certos insetos *Co-leoptera*.
5. **Algodão IPC 531** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belga, número de registro C/ES/96/02.
6. **Milho 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Brussels, Belga, número de registro C/NL/00/10. Milho Geneticamente modificado para a expressão da proteína Cry1F para obter resistência a certos insetos *Lepidoptera* e da proteína PAT para obter tolerân-

cia ao herbicida amônio glufosinato.

7. **Milho NK603 × MON 810** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belga, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste em variedades convencionalmente produzidas por
- 5 cruzamento das variedades geneticamente modificadas NK603 e MON 810. Milho NK603 × MON 810 expressa transgenicamente a proteína CP4 EPSPS, obtida de *Agrobacterium sp.* Linhagem CP4, que confere tolerância ao herbicida Roundup® (contém glifosato), e também uma toxina CryIA(b) obtida de *Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki* que confere tolerância a cer-
- 10 to *Lepidoptera*, inclui a broca de milho Européia.

Colheitas transgênicas de plantas resistentes a inseto são também descritas em BATS (Zentrum für Biosicherheit und Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Basel, Switzerland) Report 2003, (<http://bats.ch>).

- 15 O termo "colheitas" deve ser entendido como incluindo também plantas de colheita que foram desse modo transformadas pelo uso de técnicas de DNA recombinante que são capazes de sintetizar substâncias antipatogênicas tendo uma ação seletiva, tal como, por exemplo, as assim chamadas "proteínas relacionadas com patogênese" (PRPs, veja, por exemplo,
- 20 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 produzir tais plantas transgênicas são geralmente conhecidos pela pessoa versada na técnica e são descritos, por exemplo, nas
- 25 publicações acima mencionadas.

- Substâncias antipatogênicas que podem ser expressas por tais plantas transgênicas incluem, por exemplo, bloqueadores de canal de íon, tal como bloqueadores para canais de sódio e cálcio, por exemplo, as toxinas virais KP1, KP4 ou KP6; estilbeno sintases; bisintases de benzila; chitinases; glucanases; as assim chamadas "proteínas relacionadas com patogênese" (PRPs; see por exemplo, EP-A-0 392 225); substâncias antipatogênicas produzidas por microorganismos, por exemplo, antibióticos de peptí-
- 30

deos ou antibióticos heterocíclicos (veja, por exemplo, WO 95/33818) ou fatores de proteína ou polipeptídeo envolvidos em de defesa de patógeno de planta (assim chamados "genes de resistência à doença de planta ", como descrito em WO 03/000906).

- 5 Outras áreas de uso das composições de acordo com a invenção são a proteção de mercadorias estocadas e depósitos e a proteção de materiais brutos, tal como têxteis, revestimentos de piso ou construções, e também no setor de higiene, especialmente a proteção de seres humanos, animais domésticos e criação de gado produtiva contra pestes dos tipos
- 10 mencionados.

- No setor de higiene, as composições de acordo com a invenção são ativas contra ectoparasites tais como carrapatos duros, carrapatos macios, ácaros de sarna, ácaros de colheita, moscas (mordendo e lambendo), larvas de mosca parasítica, piolho, piolho de cabelo, piolho de pássaro e
- 15 pulgas.

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..
- 20

- 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., *Hidrotaea* 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.
- 25
- 30 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*, *Blattelagermanica* e *Supella* spp..

5 Da subclasse *Acaria* (*Acarida*) e das ordens *Meta-* e *Meso-*stigmata, 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..

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

As composições de acordo com a invenção são também adequadas para proteger infestação de inseto no caso de materiais tal como madeira, têxteis, plásticos, adesivos, colas, tintas papel e cartão, couro, revestimentos e constuições de assoalho.

20 As composições de acordo com a invenção podem ser usadas, por exemplo, contra as seguintes pestes: besouros tais como *Hylotrupes bajulus*, *Clorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinuspecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthesrugicollis*, *Xyleborus spec.*, *Tryptodendron spec.*, *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus brunneus*, *Sinoxylon spec.* e *Dinoderus minutus*, e também hymenopterans tal como *Sirex juvencus*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas taignus* e *Urocerus augur*, e termites tal como *Kaloterme flavicollis*, *Cryptotermes brevis*, *Heterotermes indicola*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes lucifugus*, *Mastotermes darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis* e
30 *Coptotermes formosanus*, e bristletails tal como *Lepisma saccharina*.

A invenção, portanto, também refere-se à composições de pesticida tais como concentrados emulsificáveis, concentrados de suspensão, soluções diretamente vaporizáveis, pastas espalháveis, pós solúveis, pós dispersíveis, pós umectáveis, polvilhos, grânulos ou encapsulações em substâncias poliméricas, que compreendem - pelo menos – um dos ingredientes ativos de acordo com a invenção e que deve ser selecionado para adaptar-se aos objetivos pretendidos e as circunstâncias predominantes.

Nestas composições, o ingrediente ativo é empregado na forma pura, um ingrediente ativo sólido, por exemplo, em um tamanho de partícula específico, ou, preferivelmente, juntamente com - pelo menos – um dos auxiliares convencionalmente usados na técnica de formulação, tais como extensores, por exemplo, solventes ou veículo sólidos, ou tal como compostos tensoativos (tensoativos).

Exemplos de solventes adequados são: hidrocarbonetos não hidrogenados ou parcialmente hidrogenados, preferivelmente as frações C_8 a C_{12} de alquilbenzenos, tal como misturas de xileno, naftalenos alquilados ou tetraidronaftaleno, hidrocarbonetos alifáticos ou cicloalifáticos, tal como parafinas ou cicloexano, álcoois tal como etanol, propanol ou butanol, glicóis e seus éteres e ésteres tal como propileno glicol, éter de dipropileno glicol, éter de monometila de etileno glicol ou etileno glicol, cetonas, tal como cicloexanona, álcool de isoforona ou diacetona, solventes fortemente polares, tal como N-metilpirrolid-2-ona, sulfóxido de dimetila ou N,N-dimetilformamida, água, óleos vegetais não epoxidados ou epoxidados, tais como óleo de semente de colza não epoxidado ou epoxidado, rícino, coco ou soja, óleos de silicone.

Veículos sólidos que são usados, por exemplo, para pós dispersíveis e polvilhos são, geralmente, minerais naturais moídos tais como calcito, talco, caulim, montmorilonita ou atapulgita. Para melhorar as propriedades físicas, é também possível adicionar sílicas altamente dispersas ou polímeros absorventes altamente dispersos. Veículos absorventes particulados adequados para grânulos são tipos porosos, tais como pedras pomes, grão de tijolo, sepiolita ou bentonita, e materiais de veículos não absorventes são

calcita ou areia. Além disso, um grande número de materiais granulados de natureza inorgânica ou orgânica pode ser usado, em particular resíduos de plantas fragmentados ou dolomitas.

Compostos tensoativos adequados são, dependendo do tipo do ingrediente ativo a ser formulado, misturas de tensoativos ou tensoativos não iônicos, catiônicos e/ou aniônicos têm boas propriedades emulsificantes, dispersantes e umectantes. Os tensoativos mencionados abaixo devem apenas ser considerados como exemplos; um grande número de outros tensoativos que são convencionalmente usados na técnica de formulação e adequados de acordo com a invenção é descrito na literatura relevante.

Tensoativos não iônicos adequados são, especialmente, derivados de éter de poliglicol de álcoois alifáticos ou cicloalifáticos, de ácidos graxos saturados ou insaturados ou de fenóis de alquila podem conter aproximadamente 3 a aproximadamente 30 grupos de éter de glicol e aproximadamente 8 a aproximadamente 20 átomos de carbono no radical de hidrocarboneto (ciclo)alifático ou aproximadamente 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono na porção de alquila dos fenóis de alquila. Também adequados são aduzidos de óxido de polietileno solúvel em água com polipropileno glicol, etilenodiaminopolipropileno glicol ou alquil polipropileno glicol tendo 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono na cadeia de alquila e aproximadamente 20 a aproximadamente 250 grupos de éter de etileno glicol e aproximadamente 10 a aproximadamente 100 grupos de éter de propileno glicol. Normalmente, os compostos acima mencionados contêm 1 a aproximadamente 5 unidades de etileno glicol por unidade de propileno glicol. Exemplos que podem ser mencionados são nonilfenoxipoliétoxi-
etanol, éter de poliglicol de óleo de rícino, aduzidos de polipropileno glicol/óxido de polietileno, tributilfenoxipoliétoxi-
etanol, polietileno glicol ou octilfenoxipoliétoxi-
etanol. Também adequados são ésteres de ácido graxo de sorbitan de polioxietileno, tal como trioleato de sorbitan de polioxietileno.

Os tensoativos catiônicos são, especialmente, sais de amônio quartenários que geralmente têm pelo menos um radical de alquila de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C como substituintes e

como outros radicais de alquila inferior ou hidroxialquila ou benzila (não halogenados ou halogenados) de substituintes. Os sais são preferivelmente na forma de haletos, metilsulfatos ou etilsulfatos. Exemplos são cloreto de esteariltrimetilamônio e brometo de benzilbis(2-cloroetil)etilamônio.

- 5 Exemplos de tensoativos aniônicos adequados são sabões solúveis em água ou compostos tensoativos sintéticos solúveis em água. Exemplos de sabões adequadas são os sais de amônio de álcali, alcalino-terroso ou (não substituídos ou substituídos) de ácidos graxos tendo aproximadamente 10 a aproximadamente 22 átomos de C, tal como os sais de sódio ou
- 10 potássio de ácido oléico ou esteárico, ou de misturas de ácidos graxo natural que são obteníveis, por exemplo, de óleo de coco ou tall; menção deve também ser feita dos tauratos de metila de ácido graxo. Entretanto, tensoativos sintéticos são mais freqüentemente usados, em particular sulfonatos graxos, sulfatos graxos, derivados de benzimidazol sulfonado ou sulfonatos
- 15 de alquilarila. Geralmente, os sulfonatos graxos e sulfatos graxos são apresentados como sais de amônio de álcali, alcalino-terroso ou (substituídos ou não substituídos) e eles geralmente têm um radical de alquila de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C, alquila também deve ser entendida como incluindo a porção de alquila de radicais de acila; exemplos
- 20 que podem ser mencionados são os sais de sódio ou cálcio de ácido lignossulfônico, do éster dodecilsulfúrico ou da mistura de sulfato de álcool graxo preparada de ácidos graxos naturais. Este grupo também inclui os sais dos ésteres sulfúricos e ácidos sulfônicos de aduzidos de álcool graxo/óxido de etileno. Os derivados de benzimidazol sulfonado preferivelmente contêm 2
- 25 grupos sulfonila radical de ácido graxo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C. Exemplos de alquilarilsulfonatos são os sais de amônio de sódio, cálcio ou trietanol de ácido decilbenzenossulfônico, ácido dibutilnaftalenossulfônico ou de um condesando de ácido naftalenossulfônico/formaldeído. Também possíveis são, além disso, fosfatos adequados, tais
- 30 como sais do éster fosfórico de um aduzido de óxido de p-nonilfenol/(4-14)etileno, ou fosfolipídeos.

Geralmente, as composições compreendem 0,1 a 99%, especi-

- almente 0,1 a 95%, de ingrediente ativo e 1 a 99,9%, especialmente 5 a 99,9%, de pelo menos um adjuvante sólido ou líquido, sendo possível geralmente para 0 a 25%, especialmente 0,1 a 20%, da composição a ser tensoativa (% em cada caso significa por cento por peso). Enquanto as composições concentradas tendem a ser preferidas para bons comerciais, o consumidor final geralmente usa composições diluídas que têm concentrações substancialmente inferiores de ingrediente ativo. Composições preferidas são compostas em particular como segue (% = por cento por peso):

Concentrados emulsificáveis:

- | | | |
|----|--------------------|-----------------------------------|
| 10 | ingrediente ativo: | 1 a 95%, preferivelmente 5 a 20% |
| | tensoativo: | 1 a 30%, preferivelmente 10 a 20% |
| | solvente: | 5 a 98%, preferivelmente 70 a 85% |

Polvilhos:

- | | | |
|----|--------------------|--|
| | ingrediente ativo: | 0,1 a 10%, preferivelmente 0,1 a 1% |
| 15 | veículo sólido: | 99,9 a 90%, preferivelmente 99,9 a 99% |

Concentrados de suspensão:

- | | | |
|--|--------------------|------------------------------------|
| | ingrediente ativo: | 5 a 75%, preferivelmente 10 a 50% |
| | água: | 94 a 24%, preferivelmente 88 a 30% |
| | tensoativo: | 1 a 40%, preferivelmente 2 a 30% |

20 Pós umectáveis:

- | | | |
|--|--------------------|------------------------------------|
| | ingrediente ativo: | 0,5 a 90%, preferivelmente 1 a 80% |
| | tensoativo: | 0,5 a 20%, preferivelmente 1 a 15% |
| | veículo sólido: | 5 a 99%, preferivelmente 15 a 98% |

Granulados:

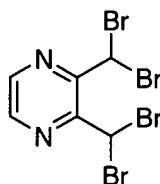
- | | | |
|----|--------------------|--------------------------------------|
| 25 | ingrediente ativo: | 0,5 a 30%, preferivelmente 3 a 15% |
| | veículo sólido: | 99,5 a 70%, preferivelmente 97 a 85% |

Exemplos preparatórios:

Os exemplos preparatórios abaixo ilustram a invenção com maiores detalhes, sem limitá-la.

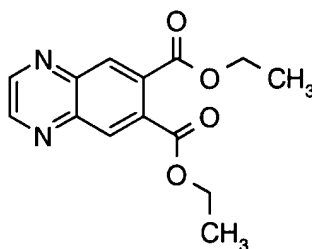
- 30 Exemplo H1: Preparação de ciclopropilmetil-amida de ácido 8-cloro-7-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-quinoxalina-6-carboxílico (T1.1.14):

a) Preparação de 2,3-bis-dibromometil-pirazina:



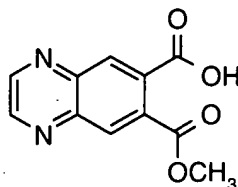
Uma solução de 10,0 g (93,0 mmols) 2,3-dimetilpirazina e 70,0 g (390 mmols) N-bromossuccinimida em 800 ml CCl_4 é irradiada com uma lâmpada de 250 Watts em temperatura de refluxo durante 20 horas. Após resfriar a solução é filtrada e a fase orgânica é lavada com uma solução de tiosulfato de sódio a 5% e água. Após evaporação da fase orgânica, o resíduo é cristalizado em etanol para fornecer 29,1 g (74%) do composto do título. Ponto de fusão: 167-170°C.

b) Preparação de éster de dietila de ácido quinoxalina-6,7-dicarboxílico:



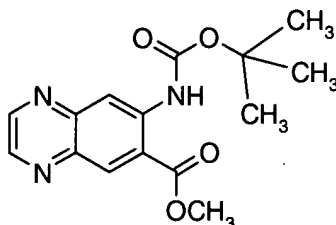
A uma solução de 38,0 g (90,0 mmols) 2,3-bis-dibromometil-pirazina e 70,0 g (400 mmols) maleato de dietila em 450 ml de DMF são adicionados 40,0 g (270,0 mmols) NaI e a mistura é aquecida em uma temperatura de 80°C durante 20 horas. Após evaporação do solvente, o resíduo é dissolvido em 1000 ml de éter de t-butil-metila e lavado com uma solução de tiosulfato de sódio a 5% e água (5 vezes). Evaporação do solvente e purificação do resíduo com cromatografia instantânea produziu 9,1 g de óleo escuro (37%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,45 ppm (t, 6H), 4,45 (q, 4 H), 8,5 (s, 2 H), 9,0 (s, 2 H).

c) Preparação de éster de monoetila de ácido quinoxalina-6,7-dicarboxílico:



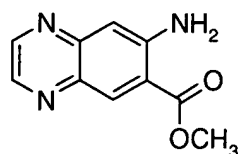
11,8 g de (43,0 mmols) éster de dietila de ácido quinoxalina-6,7-dicarboxílico e 5,0 g (86 mmols) KOH dissolvido em 100 ml dioxano e 50 ml água são agitados em temperatura ambiente durante 20 horas. Após evaporação do dioxano, a solução é feita ligeiramente acidificar (pH ~5) com HCl a 2N e é extraída com cloreto de metileno. Após evaporação da fase orgânica, 6,6 g diácida são isolados. Este produto é diretamente dissolvido em 25 ml acetanidrido e aquecido em refluxo durante 8 horas. Acetanidrido é evaporado e 6,2 g furo[3,4-g]quinoxalina-6,8-diona é isolado. Sem purificação, este material é dissolvido em 50 ml de metanol e aquecido em refluxo durante 1 hora. Após evaporação do solvente, o resíduo é cristalizado em éter de diisopropila para fornecer 6,25 g do composto do título (63%): ^1H -RMN (DM-SO- d_6 , 400 MHz): 3,73 ppm (s, 3H), 8,20 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 9,0 (2 s, 2 H), 13,6 (s, b, 1 H).

d) Preparação de éster de metila de ácido 7-terc-butoxicarbonilamino-quinoxalina-6-carboxílico:



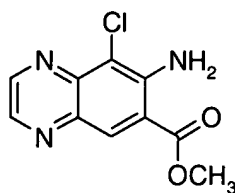
7,1 g de (30,6 mmols) éster de monoetila de ácido quinoxalina-6,7-dicarboxílico, 8 ml de NEt_3 , 1 g de peneira molecular de 4Å e 10 ml (46,40 mmols) azida difenilfosfônica são sucessivamente adicionados a 100 ml de t-butanol. A mistura é aquecida em uma temperatura de 85°C durante 20 horas. Após resfriamento, a mistura é filtrada e o sólido é lavado com 1000 ml THF. O filtrado é evaporado e submetido à cromatografia instantânea para fornecer 7,45 g (80%) do composto do título. Ponto de fusão: 196-198°C.

e) Preparação de éster de metila de ácido 7-amino-quinoxalina-6-carboxílico:



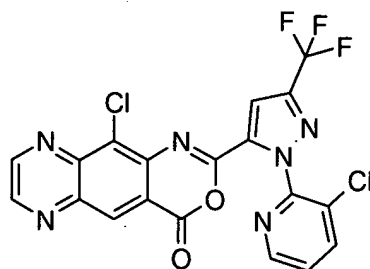
7,1 g de (24,0 mmols) 7 éster de metila de ácido terc-butoxicar-bonilamino-quinoxalina-6-carboxílico são adicionados a 50 ml dioxano e 110 ml de HCl a 6N e aquecidos em uma temperatura de 50°C. A fase de dioxano é evaporada e o resíduo é diluído com 150 ml água. A fase de água é
5 neutralizada com NaOH a 2N (~ pH 8), saturada com NaCl e extraída com acetato de etila e THF. Após evaporação do solvente, o resíduo é submetido à cromatografia instantânea para fornecer 2,2 g (41%) do composto do título. Ponto de fusão: 180-182°C.

f) Preparação de éster de metila de ácido 7-amino-8-cloro-quinoxalina-6-
10 carboxílico:



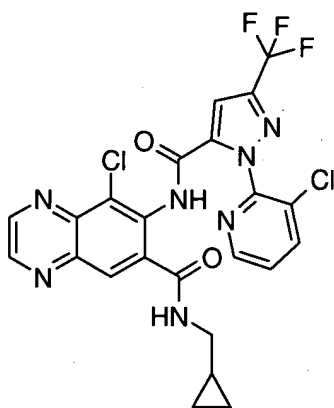
2,07 g de (10,2 mmols) éster de metila de ácido 7-amino-quinoxalina-6-carboxílico e 1,36 g (10,2 mmols) N-cloro-succinimida são suspensos em 5 ml DMF e aquecidos em uma temperatura de 95°C durante 30 minutos. Após resfriamento, a mistura é despejada em 150 ml de água
15 gelada. A mistura é agitada 15 min e filtrada. O composto é secado e cristalizado em hexano para fornecer 2,15 g (88%) do composto do título. Ponto de fusão: 182-184°C.

g) Preparação de 9-cloro-2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-3-oxa-1,5,8-triaza-antracen-4-ona:



quinoxalina-6-carboxílico dissolvidos em 20 ml de MeOH, 20 ml de dioxano e 12 ml de NaOH a 1N são agitados 20 horas em temperatura ambiente. A mistura é evaporada e o resíduo é tomado duas vezes em tolueno e evaporado. O sal de sódio obtido é suspenso em 70 ml acetonitrila e 2,65 g (9,1 mmols) ácido 2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico e 3,5 ml (40,7 mmols) piridina foram adicionados. 2,5 ml (31,7 mmols) cloreto de mesila em 10 ml acetonitrila foram lentamente adicionados em uma temperatura de 0°C e a mistura é aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Em seguida a mistura é despejada em água gelada (400 ml) e filtrada após 15 min. Após secagem, o composto é cristalizado em isopropanol para fornecer 3,77 g (87%) do composto do título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 7,55 ppm (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).

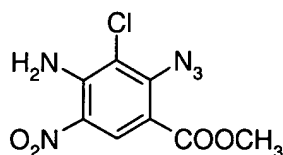
h) Preparação de ciclopropilmetil-amida de ácido 8-cloro-7-[[2-(3-cloropiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-quinoxalina-6-carboxílico:



0,55 g (1,15 mol) 9-cloro-2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-3-oxa-1,5,8-triaza-antracen-4-ona e 0,5 ml C-ciclopropilmetilamina é dissolvido em 15 ml de THF e agitada durante 8 horas. Após evaporação, o resíduo é cristalizado em éter de dietila para fornecer 0,47 g (74%) do composto do título. Ponto de fusão: 180-183°C.

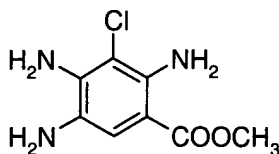
Exemplo H2: Preparação de isopropilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloropiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico:(T20.1.8):

a) Preparação de éster de metila de ácido 4-amino-2-azido-3-cloro-5-nitro-benzóico:



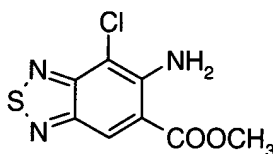
A uma solução de 7 g (28,16 mmols) de éster de metila de ácido 4-amino-3-cloro-2-flúor-5-nitro-benzóico (conhecido de WO 03/077914) em 140 ml de DMF, 5,49 g (84,44 mmols) de azida de sódio e 908 mg (2,82 mmols) de brometo de amônio de tetrabutila são adicionados. em seguida a mistura é agitada e aquecida a 50°C durante 4 h. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura é diluída em EtOAc e lavada com H₂O (5 vezes). A fase orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O composto bruto (7,3 g, 26,88 mmols, 95%) obtido como um sólido amarelo é usado sem mais purificação na etapa seguinte. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm = 3,95 (s, 3 H), 8,82 (s, 1 H).

b) Preparação de éster de metila de ácido 2,4,5-triamino-3-cloro-benzóico:



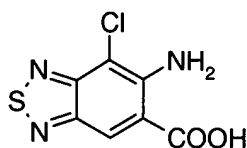
A uma suspensão de 4,4 g (16,19 mmols) de éster de metila de ácido 4-amino-2-azido-3-cloro-5-nitro-benzóico em 161 ml de uma mistura EtOH:MeOH 2:1 (v/v), 161 ml de uma solução aquosa de NH₄Cl saturada são adicionados seguidos pela adição de 88 ml de THF. Em seguida 5,2 g (81 mmols) de zinco em pó são adicionados e a reação é agitada em temperatura ambiente durante 5 h. A suspensão é diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica é lavada com salmoura (2 vezes) e em seguida secada em Na₂SO₄. Após filtragem e evaporação 3,2 g (14,84 mmols, 92%) de um sólido violeta-vermelho foram obtidos e usados diretamente na etapa seguinte sem outra purificação. LC/EM: 216 / 218 (M+1)⁺

c) Preparação de éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico:



A uma suspensão de 20 mg (93 μ mol) de éster de metila de ácido 2,4,5-triamino-3-cloro-benzóico em 1 ml de acetonitrila, são adicionados 32 ml (0,19 mmol) de N,N-diisopropiletilamina seguidos por 9 ml (0,13 mmol) de cloreto de tionila. A mistura é agitada a 80°C durante a noite. Em seguida, 32 ml de N,N-diisopropiletilamina são adicionados novamente bem como 9 ml de cloreto tionila e a mistura é novamente agitada durante 5 horas em uma temperatura de 80°C. O solvente é evaporado e o resíduo é suspenso em EtOAc. Após filtragem, EtOAc é evaporado e 18 mg (73,9 μ mol, 80%) de um sólido marrom-amarelado são obtidos. LC/EM: 244 / 246 (M+1)⁺.

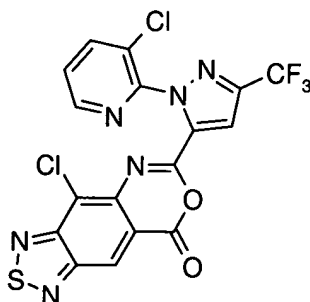
d) Preparação de ácido 6-amino-7-cloro-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico:



A uma solução de 0,37 g (1,50 μ mol) éster de metila de ácido de 6-amino-7-cloro-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico em 7,32 ml de dioxano e 0,92 ml de MeOH, é adicionado 2,25 ml (2,25 mmol) de uma solução aquosa de NaOH a 1 N. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida os solventes foram evaporados. O resíduo é suspenso em H₂O e a mistura é acidificada para pH 2-3 com uma solução aquosa de HCl a 1 N. O precipitado violeta-avermelhado obtido é filtrado e lavado com um mínimo de H₂O. 291 mg (1,27 μ mol) de o produto esperado podem ser isolados. A fase aquosa é extraída com EtOAc (2 vezes) e em seguida a camada orgânica é lavada uma vez com salmoura, secada on Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. 10 mg (43,54 μ mol) do ácido são obtidos em maior quantidade fornecendo uma quantidade total de 301 mg (1,31 μ mol, 87%) de um sólido violeta escuro. LC/EM: 230 / 232 (M+1)⁺.

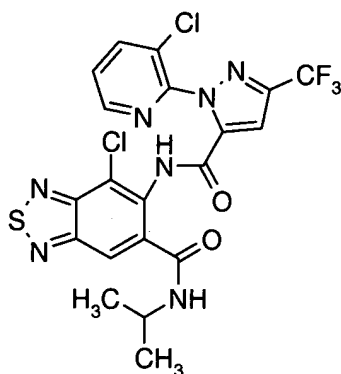
e) Preparação de 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-

3-il]-7-oxa-2-tia-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona:



A uma suspensão de 300 mg (1,31 mmol) de ácido 6-amino-7-cloro-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico em 12 ml de acetonitrila, são adicionados 381 mg (1,31 mmol) de ácido 2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico seguidos por 0,47 ml (5,88 mmols) de piridina. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida a suspensão é resfriada em uma temperatura de 0°C e 0,36 ml (4,57 mmols) de cloreto de metanossulfonila é adicionado em gotas. A mistura é agitada em uma temperatura de 0°C durante 30 minutos e 2 horas em temperatura ambiente. Em seguida o solvente é evaporado e o resíduo é precipitado em um mínimo de água gelada H₂O. Após filtragem e lavagem do sólido com um mínimo de H₂O frio, 585 mg (1,21 mmol, 92%) de um sólido violeta escuro são obtidos. LC/EM: 485 / 487 (M+1)⁺.

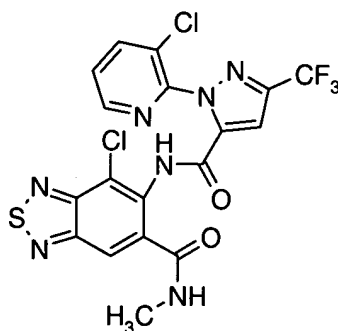
f) Preparação de isopropilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (T20.1.8):



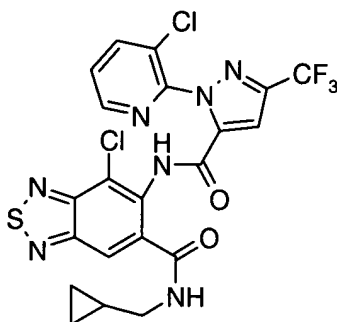
A uma mistura de 25 mg (52 mmols) de 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-7-oxa-2-tia-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona em 0,5 ml de THF, é adicionado em gotas 7 ml

- (77 mmols) de isopropilamina. A reação é agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. em seguida, o solvente é evaporado e o resíduo é suspenso em uma mistura de hexanos e um mínimo de EtOAc. Após decantação o sólido é lavado com um mínimo de hexanos e após secagem 24,5 mg (45 mmols, 87%) de um sólido ligeiramente marrom foram obtidos. LC/EM: 544 / 546 (M+1)⁺.

Exemplo H3: Preparação de metilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloropiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico (T20.1.2):



- 10 Veja etapa f) de Exemplo H2 usando 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-7-oxa-2-tia-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida e metilamina (40% em H₂O). Após reação durante a noite e purificação por cromatografia de coluna, um sólido ligeiramente marrom é obtido (75%). LC/EM: 538 / 539 (M+Na)⁺.
- 15 Exemplo H4:: Preparação de ciclopropilmetil-amida 7-cloro-6-[[2-(3-cloropiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico ácido (T20.1.14):

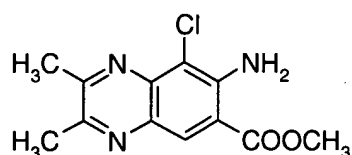


Veja etapa f) de exemplo H2 usando 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-7-oxa-2-tia-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-

ona como material de partida e ciclopropanometilamina. Após 18 horas a reação e purificação por cromatografia de coluna, um sólido ligeiramente marrom é obtido (85%). LC/EM: 556 / 558 (M+1)⁺.

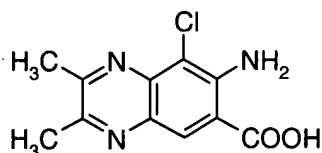
Exemplo H5: Preparação de metilamida de ácido 8-cloro-7-{[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2,3-dimetil-quinoxalina-6-carboxílico (2.1):

a) Preparação de éster de metila de ácido 7-amino-8-cloro-2,3-dimetil-quinoxalina-6-carboxílico:



A uma solução de 1,5 g (6,96 mmols) de éster de metila de ácido 2,4,5-triamino-3-cloro-benzóico em 27 ml de EtOH, é adicionado 0,81 ml (9,18 mmols) de 2,3-butanodiona. A mistura é agitada sob refluxo durante 1 hora. Após resfriar a mistura para temperatura ambiente EtOAc é adicionado e a fase orgânica é lavada com H₂O (2 vezes). A fase orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrado e evaporado. Após purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, 1,18 g (4,22 mmols, 62%) de um sólido de cor laranja foram obtidos. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm = 2,67 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 6,47 (s *br*, 2 H), 8,58 (s, 1 H).

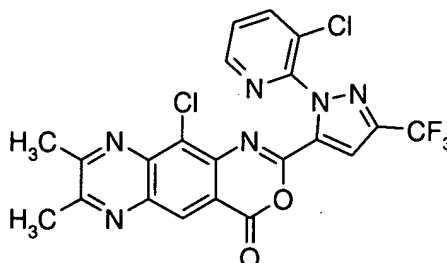
b) Preparação de ácido 7-amino-8-cloro-2,3-dimetil-quinoxalina-6-carboxílico:



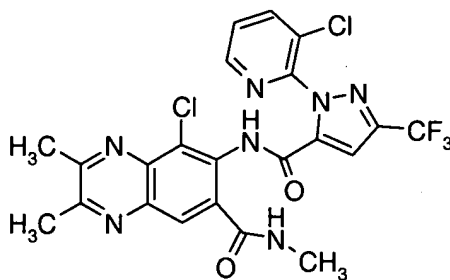
Veja etapa d) de exemplo H2 para as condições de reação partindo de éster de metila de ácido 7-amino-8-cloro-2,3-dimetil-quinoxalina-6-carboxílico e aquecendo-se sob refluxo (70°C) durante 4 horas. Após evaporação de todos os solventes, o resíduo é diretamente usado na etapa seguinte sem preparação nem purificação. LC/EM: 266 / 268 (M+1)⁺.

c) Preparação de 9-cloro-2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-

3-il]-6,7-dimetil-3-oxa-1,5,8-triaza-antracen-4-ona:



- Veja etapa e) de exemplo H2 usando ácido 7-amino-8-cloro-2,3-dimetil-quinoxalina-6-carboxílico como material de partida. Após 3 horas de reação, H₂O é adicionado à suspensão e o precipitado formado é filtrado e o sólido isolado é dissolvido em THF. Após evaporação do solvente, um sólido laranja (66%) é obtido e usado diretamente na etapa seguinte. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm = 2,79 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 7,51-7,53 (dd, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,96-8,04 (dd, 1 H), 8,58-8,60 (dd, 1 H), 8,82 (s, 1 H).
- d) Preparação de metilamida de ácido 8-cloro-7-([2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino)-2,3-dimetil-quinoxalina-6-carboxílico (2.1):

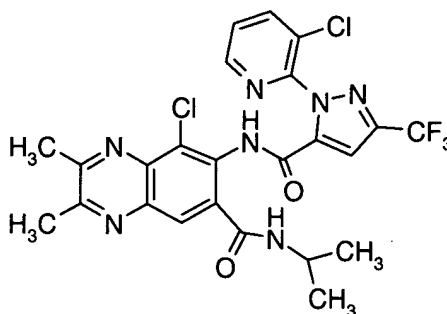


- Veja exemplo H3 para as condições de reação usando 9-cloro-2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-6,7-dimetil-3-oxa-1,5,8-triaza-antracen-4-ona como material de partida e 2 equivalentes de metilamina (40% em H₂O). Após 10 horas de tempo de reação e purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, um sólido branco é obtido em 68% de produção. Ponto de fusão: 221-224°C.

- Exemplo H5: Preparação de isopropilamida de ácido 8-cloro-7-([2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino)-2,3-dimetil-quinoxalina-6-carboxílico (T19.1.8):

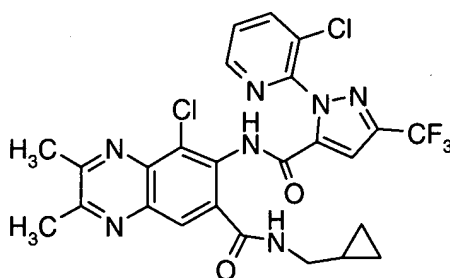
Veja etapa f) de exemplo H2 para as condições de reação par-

- tindo de 9-cloro-2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-6,7-dimetil-3-oxa-1,5,8-triaza-antracen-4-ona e 2 equivalentes de isopropilamina. Após 18 horas tempo de reação e purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, um sólido branco é obtido em 42% de produção. Ponto de fusão: 243-244°C.



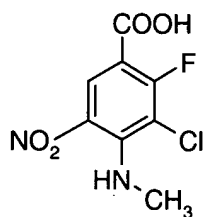
Exemplo H6: Preparação de ciclopropilamida de ácido 8-cloro-7-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2,3-dimetil-quinoxalina-6-carboxílico (T19.1.14):

- Veja exemplo H4 para as condições de reação usando 9-cloro-2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-6,7-dimetil-3-oxa-1,5,8-triaza-antracen-4-ona como material de partida e 2 equivalentes de ciclopropanometilamina. Após 18 horas de tempo de reação e purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, um sólido branco é obtido em 69% de produção. Ponto de fusão: 255 - 258°C.



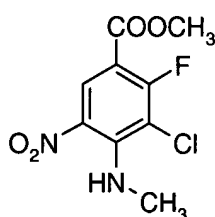
- Exemplo H7: Preparação de isopropilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (T22.1.8):

a) Preparação de ácido 3-cloro-2-flúor-4-metilamino-5-nitro-benzóico:



Uma suspensão de 5 g (21,05 mmols) de ácido 3-cloro-2,4-difluór-5-nitro-benzóico (conhecido de WO 03/077914) em 50 ml de H₂O é resfriada para uma temperatura de 0°C. em seguida 5,86 ml (42,10 mmols) de trietilamina foram adicionados em gotas seguidos pela adição em gotas de 1,82 ml (21,05 mmols) de metilamina (40% em H₂O). Após 30 minutos de agitação a 0°C, 0,18 ml (2,11 mmols) de metilamina (40% em H₂O) é adicionado e a mistura é agitada novamente durante 30 minutos em uma temperatura de 0°C. O pH da mistura é ajustado para 1-0,5 pela adição de HCl concentrado em uma temperatura de 0°C. O produto é extraído com éter de metila de terc-butila (2 vezes) e a fase orgânica é lavada uma vez com salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e o solvente é evaporado. 5,35 g (21,52 mmols, 102%) de um sólido amarelo bruto foram obtidos e usados diretamente na etapa seguinte sem purificação. LC/EM: 247 / 249 (M-1).

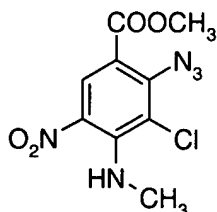
b) Preparação de éster de metila de ácido 3-cloro-2-fluór-4-metilamino-5-nitro-benzóico:



Uma solução de 5,30 g (21,32 mmols) de ácido 3-cloro-2-fluór-4-metilamino-5-nitro-benzóico em 53 ml de THF e 13,75 ml de MeOH é resfriada para uma temperatura de 0°C. Em seguida, 13,86 ml (27,72 mmols) de trimetilsilil-diazometano (2 M em dietiléter) foram adicionados em porções em uma temperatura de 0°C. A mistura é agitada 30 minutos em uma temperatura de 0°C e 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação é evaporada com ácido acético no sifão. O resíduo amarelo é triturado em éter de dietila e após decantação, 4,3 g (16,37 mmols, 77%) de um sólido amarelo são isolados. A fase de Et₂O é evaporada e 1,5 g de produto

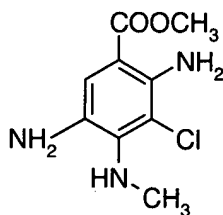
impuro é recuperado. O produto bruto é usado diretamente na etapa seguinte sem purificação. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm = 3,30 (d, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 7,80 (s *br*, 1 H), 8,70 (d, 1 H).

- c) Preparação de éster de metila de ácido 2-azido-3-cloro-4-metilamino-5-nitro-benzóico:



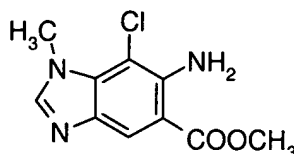
- Veja etapa a) de exemplo H2 usando éster de metila de ácido 3-cloro-2-flúor-4-metilamino-5-nitro-benzóico como material de partida. Após 4 horas de reação em uma temperatura de 50°C a mesma preparação é feita e forneceu 4,7 g (16,45 mmols, 101%) de um sólido amarelo pegajoso que é usado diretamente na etapa seguinte sem purificação. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm = 3,20 (d, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 7,42 (s *br*, 1 H), 8,60 (s, 1 H).

- d) Preparação de éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-metilamino-benzóico:



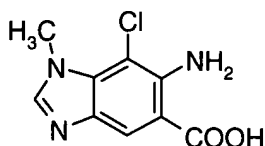
- Veja etapa c) de exemplo H2 usando éster de metila de ácido 2-azido-3-cloro-4-metilamino-5-nitro-benzóico como material de partida. A reação é concluída após 1 hora e a mesma preparação é feita fornecendo 4,4 g (19,16 mmols, 109%) de um resíduo preto pegajoso bruto que é mantido em uma temperatura de 4°C e usado diretamente na etapa seguinte sem purificação. LC/EM: 230 / 232 ($\text{M}+1$)⁺.

- e) Preparação de éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:



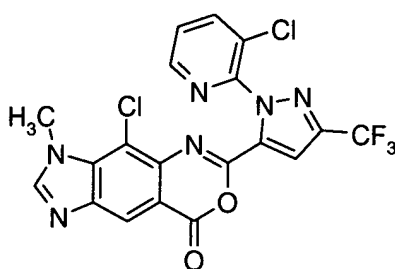
A uma solução de 1 g (4,35 mmols) de éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-metilamino-benzóico em 153 ml de EtOH, são adicionados 700 mg (6,53 mmols) de acetato de formamidina. A mistura é agitada em uma temperatura de 80°C durante 24 horas. EtOAc é adicionado e a fase orgânica é lavada uma vez com H₂O e uma vez com salmoura. Em seguida a camada orgânica é secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Após purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel 0,68 g (2,84 mmols, 65%) de um sólido violeta escuro foram obtidos. LC/EM: 240 / 242 (M+1)⁺.

- 5 f) Preparação de ácido 6-amino-7-cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:
- 10



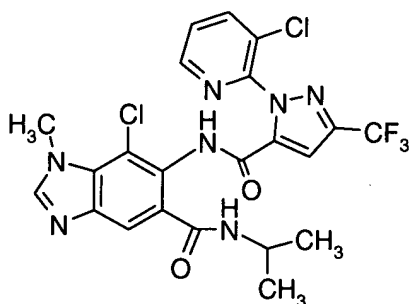
- Veja etapa d) de exemplo H2 usando éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico como material de partida e 1,5 equivalente de NaOH (solução aquosa a 1 N). Após 5 h de agitação em temperatura ambiente e durante 18 horas reação em uma temperatura de 50°C, os solventes são evaporados e a preparação é feita como anteriormente descrito. Uma quantidade total de 614 mg (2,72 mmols, 87%) de um sólido rosa-avermelhado foi obtida. LC/EM: 226 / 228 (M+1)⁺.
- 15

- g) Preparação de 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-3-metil-3H-7-oxa-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona:

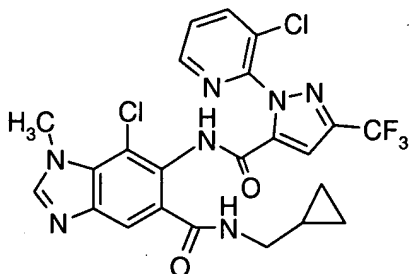


1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. Após 18 horas reação em temperatura ambiente, a mesma preparação como anteriormente descrito fornece o produto esperado em 95% de produção. LC/EM: 481 / 483 (M+1)⁺.

- h) Preparação de isopropilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (T22.1.8):



- Veja etapa f) de exemplo H2 com 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-3-metil-3H-7-oxa-1,3,5-triazaciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida. Após 18 horas reação em temperatura ambiente todo o solvente é evaporado e após a mesma preparação anteriormente descrita um sólido ligeiramente marrom é obtido em 90% de produção. Ponto de fusão: 150-155°C; LC/EM: 540 / 542 (M+1)⁺.
- Exemplo H8: Preparação de ciclopropilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (T22.1.14):

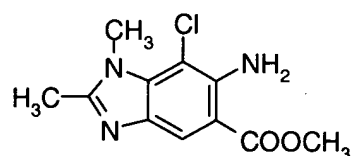


- Veja exemplo H4 partindo de 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-3-metil-3H-7-oxa-1,3,5-triazaciclopenta[b]naftalen-8-ona. Após 18 horas reação o solvente é evaporado e o resíduo é suspenso em hexanos e um mínimo de EtOAc. Após decantação e lavagem com hexanos um sólido ligeiramente marrom é obtido em

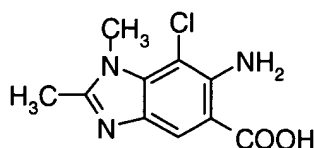
91% de produção. Ponto de fusão: 148-151°C; LC/EM: 552 / 554 (M+1)⁺.

Exemplo H9: Preparação de isopropilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (T35.1.8):

- 5 a) Preparação de éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:

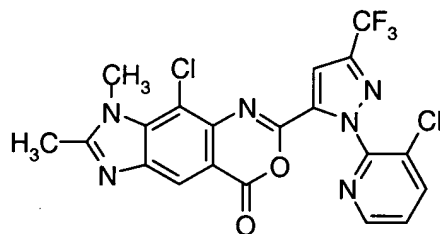


- A uma suspensão de 1 g (3,48 mmols) de éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-metilamino-benzóico (síntese descrita em exemplo H7) em 153 ml de EtOH é adicionado 680 mg (6,97 mmols) de cloridrato de acetamidina. A mistura é agitada durante 2 dias em uma temperatura de 80°C. Em seguida, todo o solvente é evaporado e o resíduo é suspenso em EtO-Ac, o precipitado formado é filtrado e após evaporação o filtrado é purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel e forneceu 510 mg (2,01 mmols, 58%) de um sólido marrom-avermelhado. LC/EM: 254 / 256 (M+1)⁺.
- 10
- 15 b) Preparação de ácido 6-amino-7-cloro-1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:



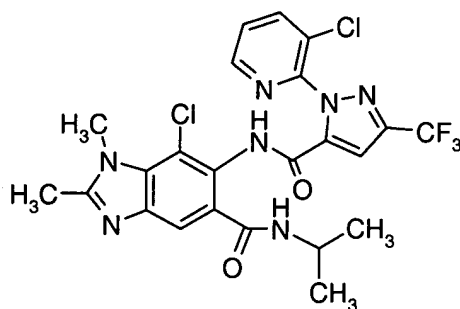
- Veja etapa d) de exemplo 2 usando éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico como material de partida. A reação é agitada durante 5 horas em temperatura ambiente e 18 horas em uma temperatura de 50°C. Em seguida a mesma preparação como anteriormente descrita é realizada e forneceu um sólido vermelho escuro com 89% de produção. LC/EM: 240 / 242 (M+1)⁺
- 20

c) Preparação de 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2,3-dimetil-3H-7-oxa-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona:



Veja etapa e) de exemplo 2 partindo de ácido 6-amino-7-cloro-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico. Preparação e tempo de reação similar forneceu um sólido vermelho-amarronzado (101%) que é usado sem purificação na etapa seguinte. LC/EM: 495 / 497 (M+1)⁺

- 5 d) Preparação de isopropilamida de ácido 7-cloro-6-{[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (T35.1.8):

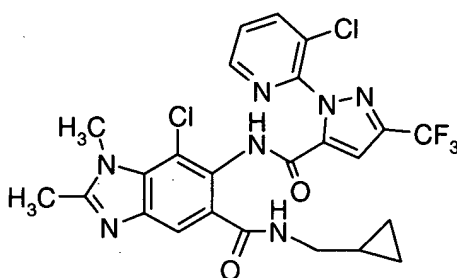


Veja etapa f) de exemplo 2 com 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2,3-dimetil-3H-7-oxa-1,3,5-triaza-

- 10 ciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida. Após purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, um sólido ligeiramente marrom é obtido com 55% de produção. Ponto de fusão: 248-250°C; LC/EM: 554 / 556 (M+1)⁺

Exemplo H10: Preparação de ciclopropilamida de ácido 7-cloro-6-{[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (T35.1.14):

- 15 Exemplo H10: Preparação de ciclopropilamida de ácido 7-cloro-6-{[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (T35.1.14):

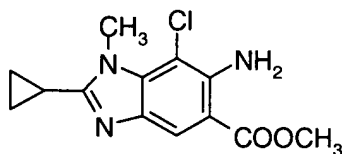


Veja exemplo H4 usando 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2,3-dimetil-3H-7-oxa-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida. Após purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, um sólido ligeiramente marrom é obtido com 54% de produção.

- 5 Ponto de fusão: 233-235°C; LC/EM: 566 / 568 (M+1)⁺

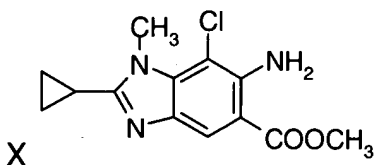
Exemplo H11: Preparação de ciclopropilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-ciclopropil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (T37.1.14):

- a) Preparação de éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-2-ciclopropil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:

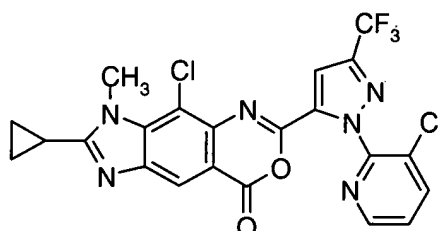


- A uma suspensão de 1,g (3,48 mmols) de éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-metilamino-benzóico (síntese descrita em exemplo H7) em 153 ml de EtOH, é adicionado 866 mg (6,97 mmols) de cloridrato de carboxamidina de ciclopropano. Após 24 horas de reação sob refluxo, 866 mg (6,97 mmols) de cloridrato de carboxamidina de ciclopropano foram adicionados em maior quantidade e a reação é agitada mais 2 dias sob refluxo. Novamente 433 mg (3,48 mmols) de cloridrato de carboxamidina de ciclopropano são adicionados e após novamente 2 dias de reação sob refluxo, a reação é interrompida e o solvente é evaporado. O resíduo é suspenso em EtOAc e o precipitado é filtrado. O filtrado obtido é evaporado e purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel e fornece 100 mg (0,36 mmol, 10%) de um sólido marrom. LC/EM: 280 / 282 (M+1)⁺

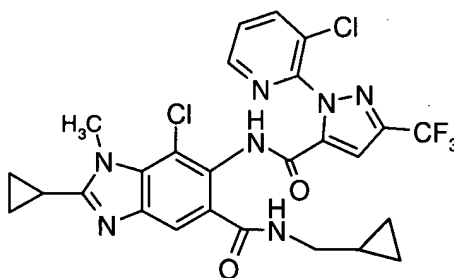
- b) Preparação de ácido 6-amino-7-cloro-2-ciclopropil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:



- amino-7-cloro-2-ciclopropil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico como material de partida. Após 5 horas de reação em temperatura ambiente e agitação durante 18 horas em uma temperatura de 50°C, o solvente é evaporado e o resíduo suspenso em H₂O e acidificado para pH 2 – 3 com HCl concentrado. O precipitado é filtrado e lavado com um mínimo de H₂O. O sólido
- 5 viloleta escuro é obtido em 68% de produção. LC/EM: 266 / 268 (M+1)⁺
- c) Preparação de 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-ciclopropil-3-metil-3H-7-oxa-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona:

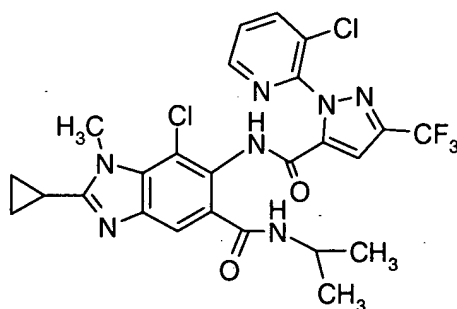


- Veja etapa e) de exemplo H2 usando ácido 6-amino-7-cloro-2-ciclopropil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico como material de partida.
- 10 Após o mesmo tempo de reação e a mesma preparação um sólido vermelho-marrom é obtido em 85% de produção. LC/EM: 521 / 523 (M+1)⁺
- d) Preparação de ciclopilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-ciclopropil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (T37.1.14):
- 15



- Veja exemplo H4 com 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-ciclopropil-3-metil-3H-7-oxa-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida. Um sólido ligeiramente marrom é obtido em 66% de produção. Ponto de fusão: 233-235°C; LC/EM:
- 20 592 / 594 (M+1)⁺

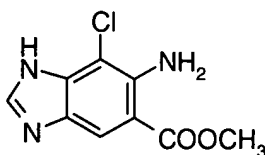
Exemplo H12: isopropilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-ciclopropil-1-metil-1H-

benzoimidazol-5-carboxílico (T37.1.8):

Veja etapa f) de exemplo H2 com 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-ciclopropil-3-metil-3H-7-oxa-1,3,5-triazaciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida. Após purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel um sólido ligeiramente marrom é obtido em 74% de produção. Ponto de fusão: 242-244°C; LC/EM: 580 / 582 (M+1)⁺.

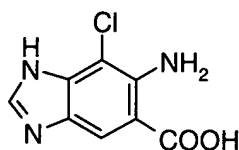
Exemplo H13: Preparação de metilamida de ácido 7-cloro-6-{[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (T21.1.2):

a) Preparação de éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:



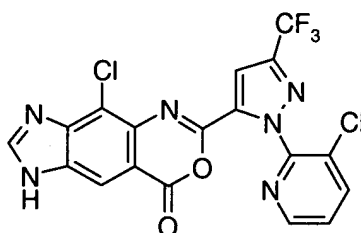
Veja etapa e) de exemplo H7 usando éster de metila de ácido 2,4,5-triamino-3-cloro-benzóico como material de partida e 2 equivalentes de acetato de formamidina. A reação é agitada 2 dias em uma temperatura de 80°C. Em seguida a mistura é extraída com uma solução de NaHCO₃ saturada (2 vezes) e EtOAc. A fase orgânica é lavada uma vez com salmoura, secada em Na₂SO₄, filtrada e evaporada. Um sólido vermelho-violeta é obtido em 64% de produção. LC/EM: 226 / 228 (M+1)⁺

b) Preparação de ácido 6-amino-7-cloro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico:



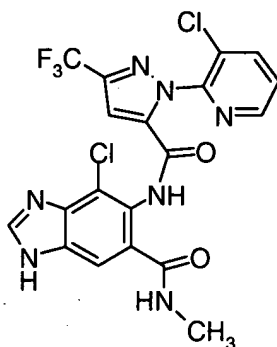
Veja etapa d) de exemplo H2 partindo de éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-1H-benzimidazol-5-carboxílico e 2 equivalentes de uma solução de NaOH a 1 N. A reação é agitada durante 18 horas a 70°C. Após evaporação, o resíduo é suspenso em EtOAc e H₂O, em seguida a fase aquosa é acidificada para pH 2-3 com concentrada HCl. A fase aquosa é evaporado com tolueno e o sólido avermelhado bruto é usado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação. LC/EM: 212 / 214 (M+1)⁺

c) Preparação de 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-1H-7-oxa-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona:



Veja etapa e) de exemplo H2 usando ácido 6-amino-7-cloro-1H-benzimidazol-5-carboxílico como material de partida. A reação é agitada 90 min em uma temperatura de 0°C e 3 horas em temperatura ambiente. A mesma preparação como descrito antes é feita e um sólido avermelhado é obtido em 67% de produção. MS: 467 / 469 (M+1)⁺

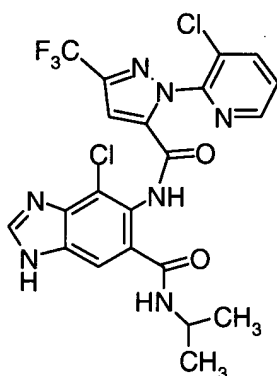
d) Preparação de metilamida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3H-benzimidazol-5-carboxílico (T21.1.2):



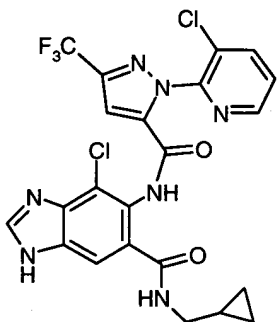
Veja exemplo H3 usando 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-

trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-1H-7-oxa-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida e 3 equivalentes de metilamina (40% em H₂O). um sólido branco é obtido em 26% de produção. Ponto de fusão: 190-192°C; LC/EM: 498 / 500 (M+1)⁺.

- 5 Exemplo H14: Preparação de isopropilamida de ácido 7-cloro-6-{[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (T21.1.8):



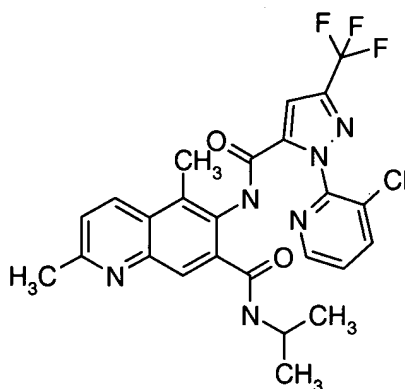
- Veja etapa f) de exemplo H2 com 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-1H-7-oxa-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida e 2 equivalentes de isopropilamina. Após agitar durante a noite em temperatura ambiente, 2 equivalentes de amina foram adicionados e a reação é interrompida após 5 horas. Após purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, um sólido branco é obtido em 50% de produção. Ponto de fusão: 200-203°C; LC/EM: 526 / 528 (M+1)⁺.
- 10
- 15 Exemplo H15: Preparação de ciclopropilamida de ácido 7-cloro-6-{[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (T21.1.14):



Veja exemplo H4 com -cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluoro-

metil-2H-pirazol-3-il]-1H-7-oxa-1,3,5-triaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida e 3 equivalentes de ciclopropanometilamina. Após purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel, um sólido branco é obtido em 43% de produção. Ponto de fusão: 198-201°C; LC/EM: 538 / 540 (M+1)⁺.

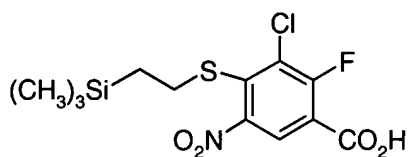
Exemplo H16: Preparação de composto nº T 7.1.7:



1,70 g (3,53 mmols) N-(4-amino-2-metil-6-(((1-metiletil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (conhecido de WO 03/016284) e 41 mg (0,18 mmol) cloreto de benziltriethylamônio em 35 ml HCl conc. e 35 ml de tolueno são intensivamente agitados e aquecidos para uma temperatura de 60°C. Em seguida 0,58 ml (7,0 mmols) crotonaldeído é adicionado e a mistura de reação refluxada durante 1 hora. Após resfriar a mistura é diluída com 10 ml acetato de etila/THF (1:1) e neutralizar com NH₄OH concentrado. A fase orgânica é separada, lavada com solução de NaCl, secada e o solvente evaporado. Cromatografia do resíduo em sílica-gel (eluente: diclorometano/THF = 3:1) forneceu composto T 7.1.7, que foi recristalizado de THF/hexano: ponto de fusão 236-239°C.

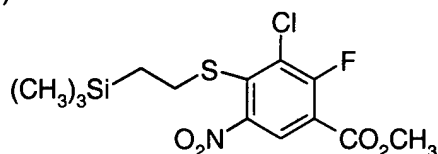
Exemplo H17: Preparação de ciclopropilmetil-amida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-metóxi-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico (T115.1.14)

a) Preparação de ácido 3-cloro-2-flúor-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico



A uma mistura de 3,52 g (16,96 mmols) de ácido 3-cloro-2,4-difluor-5-nitro-benzóico (preparado com descrito em WO 03/077914) em 70 ml de EtOH, é adicionado 6,56 g (47,48 mmols, 2,8 eq.) de K₂CO₃ dissolvido em 30 ml de H₂O. em seguida, 2,67 ml (16,96 mmols) de 2-(trimetilsilil) etanol são adicionados em 10 minutos. A mistura é agitada a 50°C durante 1 hora e em seguida resfriada para temperatura ambiente. Após adição da solução saturada aquosa NH₄Cl, o produto é extraído com EtOAc (3 vezes). As fases orgânicas reagrupadas são secadas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O ácido 3-cloro-2-fluor-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico bruto é contaminado por ácido 3-cloro-5-nitro-2,4-bis-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico. RMN integrais indica uma relação 74:26 em favor do composto desejado. ¹H-RMN de ácido 3-cloro-2-fluor-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico (CDCl₃, 300 MHz): 0,04 (s, 9H), 0,76-0,81 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 2H), 7,93 (d, 1H) ppm. A mistura é usada diretamente na etapa seguinte sem outra purificação.

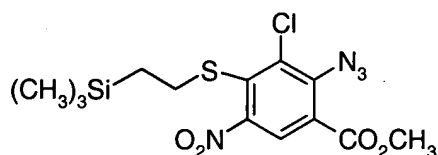
b) Preparação de éster de metila de ácido 3-cloro-2-fluor-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico



O ácido 3-cloro-2-fluor-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico bruto é dissolvido em 30 ml de MeOH e resfriada para 0°C. Após lenta adição de 15 ml de H₂SO₄ concentrado, a reação é agitada durante a noite a 65°C. A mistura é resfriada para temperatura ambiente e em seguida despejada em H₂O frio. O pH é ajustado para 8-9 com uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e o produto é extraído com EtOAc (3 vezes). As fases orgânicas combinadas são secadas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. Após purificação de coluna em sílica-gel, 5,45 g (83% durante duas etapas) de uma mistura éster de metila de ácido 3-cloro-2-fluor-5-nitro-4-(2-trimetil-

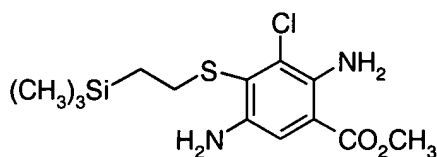
silanil-etilsulfanil)-benzóico: éster de metila de ácido 3-cloro-5-nitro-2,4-bis-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico) em uma relação 74:36 (RMN integrais) é obtido. ¹H-RMN de éster de metila de ácido 3-cloro-2-flúor-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico (*CDCl*₃, 300 MHz): 0,03 (s, 9H), 0,77-0,86 (m, 2H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 8,14 (d, 1H) ppm. Esta mistura é usada sem outra purificação na etapa seguinte.

c) Preparação de éster de metila de ácido 2-azido-3-cloro-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico



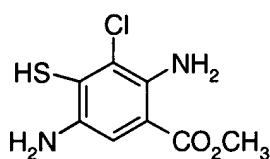
5,45 g de uma mistura éster de metila de ácido 3-cloro-2-flúor-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico: éster de metila de ácido 3-cloro-5-nitro-2,4-bis-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico) em uma relação 74:36 (RMN integrais) são dissolvidos em 60 ml de MeCN. Em seguida, 2,91 g (44,76 mmols) de azida de sódio são adicionados seguidos por 481 mg (1,49 mmol) de brometo de amônio de tetrabutila. A reação é agitada a 50°C durante a noite. A mistura é diluída com EtOAc e em seguida lavada com salmoura (3 vezes). A camada orgânica é secada com Na₂SO₄, filtrada e evaporadas. Purificação de coluna sobre sílica-gel com hexanos e EtOAc forneceu 5,34 g (82%) de uma mistura éster de metila de ácido 2-azido-3-cloro-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico: éster de metila de ácido 3-cloro-5-nitro-2,4-bis-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico) em uma relação 74:36 (RMN integrais). ¹H-RMN de éster de metila de ácido 2-azido-3-cloro-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico (*CDCl*₃, 300 MHz): 0,01 (s, 9H), 0,75-0,85 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 8,04 (d, 1H) ppm. Esta mistura é usada sem outra purificação na etapa seguinte.

d) Preparação de éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico



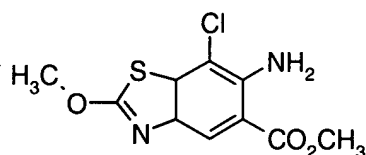
1,06 g de uma mistura éster de metila de ácido 2-azido-3-cloro-5-nitro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico éster de metila de ácido: 3-cloro-5-nitro-2,4-bis-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico) em uma relação 74:36 (RMN integrais), são suspensos em 16 ml de EtOH e 20 ml de MeOH.

- 5 Em seguida, 16 ml de uma solução aquosa de NH_4Cl saturada são adicionados seguidos por 20 ml de THF. 788 mg (0,012 mol, 4,4 eq.) de zinco em pó são adicionados e a reação é agitada durante 1 h 30. 50 ml de uma solução aquosa de NH_4Cl saturada são adicionados à mistura e o produto é extraído com CH_2Cl_2 (3 vezes). As fases orgânicas reagrupadas são secadas
- 10 com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas. A purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel com hexanos e EtOAc forneceu 680 mg (78%) de éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico puro; ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): 0,02 (s, 9H), 0,78-0,89 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,33 (d, 1H) ppm.
- 15 e) Preparação de éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-mercapto-benzóico



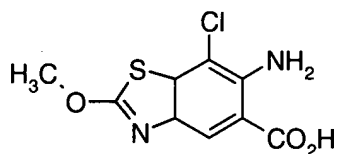
- A uma solução sob Ar, de 60,9 mg (0,19 mmol) de éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico em 3 ml de THF anidroso, é adicionado 0,38 ml (0,38 mmol) de TBAF (solução
- 20 1M em THF). A reação é agitada sob argônio durante 1 h 30 em seguida uma solução aquosa de NH_4Cl saturada é adicionada para extinguir a reação e o produto é extraído com CH_2Cl_2 (2 vezes). As fases orgânicas combinadas são secadas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas. Após purificação por cromatografia de coluna, 30,8 mg (0,13 mmol, 69%) de éster de metila
 - 25 de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-mercapto-benzóico são obtido; LC/EM: 233 / 235 ($\text{M}+1$)⁺.

f) Preparação de 6-amino-7-cloro-2-metóxi-3a, éster de metila de ácido 7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico



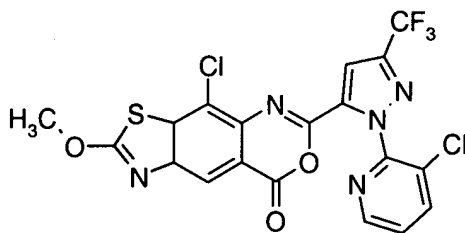
6-amino-7-cloro-2-metóxi-3a, éster de metila de ácido 7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico é preparado com descrito em *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2853 partindo de o éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-mercapto-benzóico bruto. Após purificação por cromatografia de coluna o produto esperado é obtido em 18% de produção durante duas etapas (etapas e e f); LC/EM: 273 / 275 (M+1)⁺.

g) Preparação de ácido 6-amino-7-cloro-2-metóxi-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico



Veja etapa d) de exemplo H2 para as condições de reação partindo de 6-amino-7-cloro-2-metóxi-3a, éster de metila de ácido 7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico e aquecendo a reação a 55°C durante 2 horas. Após evaporação de todos os solventes, o ácido amino-7-cloro-2-metóxi-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico bruto é usado diretamente na etapa seguinte; LC/EM: 259 / 261 (M+1)⁺.

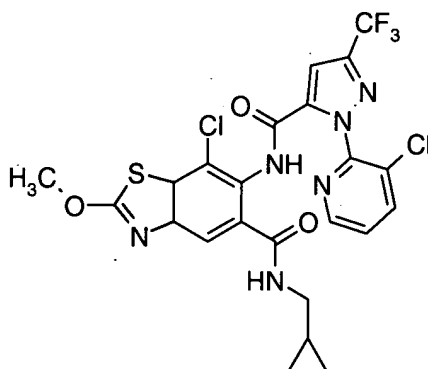
h) Preparação de 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-metóxi-3a,9a-diidro-7-oxa-3-tia-1,5-diaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona.



Veja etapa e) de exemplo H2 partindo de ácido 6-amino-7-cloro-2-metóxi-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico. O produto esperado é obtido

em 60% de produção durante duas etapas; LC/EM: 514 / 516 (M+1)⁺.

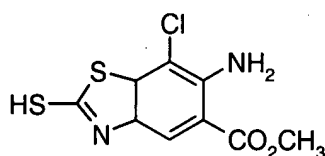
i) Preparação de ciclopropilmetil-amida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-metóxi-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico (T115.1.14)



- 5 Veja etapa f) de exemplo H2 usando 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-metóxi-3a,9a-diidro-7-oxa-3-tia-1,5-diaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida e ciclopropano-metilamina. Após reação durante a noite e purificação por cromatografia de coluna, o produto esperado é obtido em 34%; LC/EM: 585 / 587 (M+1)⁺;
10 ponto de fusão: 199-201°C.

Exemplo H18: Preparação de ciclopropilmetil-amida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-metilsulfanil-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico (T94.1.14)

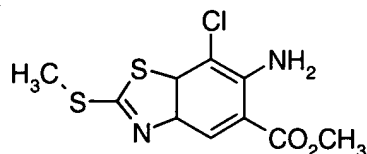
- a) Preparação de éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-2-mercapto-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico
15



- Este composto é sintetizado como reportado em US-A-4.454.148. Éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico (etapa d em exemplo H17) é usado como material de partida e após desproteção de tiol (etapa f em exemplo H17), o bruto éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-mercapto-benzóico é ciclizado com CS₂, NaOH em EtOH a 70°C. O bruto é diretamente usado na etapa seguin-
20

te sem outra purificação; LC/EM: 275 / 277 (M+1)⁺.

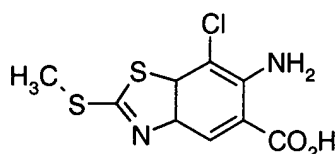
b) Preparação de éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-2-metilsulfanil-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico



Este composto é preparado com descrito em *Acta. Chim. Slov.*

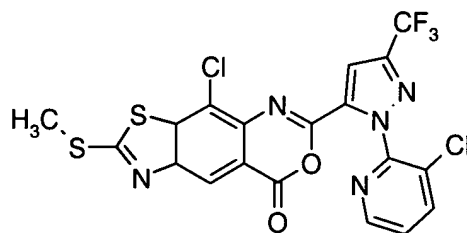
5 2002, 49, 871 usando o éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-2-mercapto-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico bruto como material de partida. Metilação é realizada com MeI e Et₃N em DMF. O éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-2-metilsulfanil-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico é obtido, após purificação por cromatografia de coluna sobre sílica-gel, em
10 59% durante 3 etapas de éster de metila de ácido 2,5-diamino-3-cloro-4-(2-trimetilsilanil-etilsulfanil)-benzóico (etapa d em exemplo H17); LC/EM: 289 / 291 (M+1)⁺.

c) Preparação de ácido 6-amino-7-cloro-2-metilsulfanil-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico



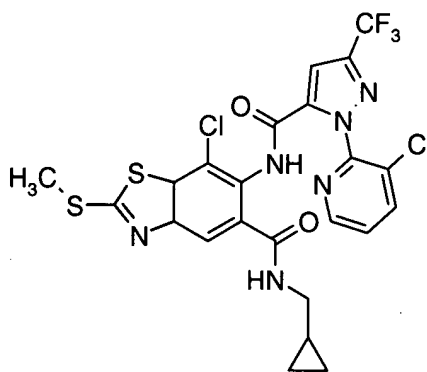
15 Veja etapa d) de exemplo H2 para as condições de reação partindo com éster de metila de ácido 6-amino-7-cloro-2-metilsulfanil-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico e aquecendo a reação a 55°C durante 2 horas. Após evaporação de todos os solventes, o ácido 6-amino-7-cloro-2-metilsulfanil-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico bruto é usado diretamente na etapa seguinte; LC/EM: 275 / 277 (M+1)⁺.
20

d) Preparação de 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-metilsulfanil-3a,9a-diidro-7-oxa-3-tia-1,5-diaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona



Veja etapa e) de exemplo H2 partindo com o ácido 6-amino-7-cloro-2-metilsulfanil-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico bruto. O produto esperado é obtido em 52% de produção durante duas etapas; LC/EM: 530 / 532 (M+1)⁺.

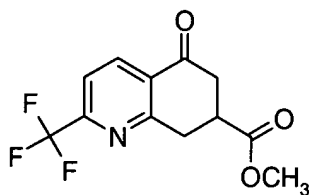
- 5 e) Preparação de ciclopropilmetil-amida de ácido 7-cloro-6-[[2-(3-cloropiridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-metilsulfanil-3a,7a-diidro-benzotiazol-5-carboxílico (T94.1.14)



- 10 Veja etapa f) de exemplo H2 usando 4-cloro-6-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-2-metilsulfanil-3a,9a-diidro-7-oxa-3-tia-1,5-díaza-ciclopenta[b]naftalen-8-ona como material de partida e ciclopropa-nometilamina. Após reação durante a noite e purificação por cromatografia de coluna, o produto esperado é obtido dentro de 57%; LC/EM: 601 / 603 (M+1)⁺; ponto de fusão: 221-223°C.

- 15 Exemplo H-19: Preparação de metil amida de ácido 6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílicos (T8.1.1)

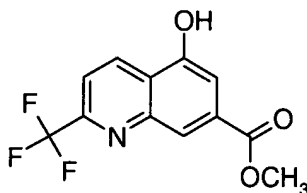
a) Preparação de éster de metila de ácido 5-oxo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-quinolina-7-carboxílico



Uma solução de éster de metila de ácido 3,5-dioxo-cicloexano-carboxílico (3,6 g, 21,16 mmols, preparação como em *Journal de the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (1976), (13), 1382-4), (Z)-4-amino-1,1,1-trifluór-but-3-en-2-ona (2,94 g, 21,16 mmols, preparado como em EP 744400 (1996)), ácido trifluoroacético (1,21 g, 10,58 mmols), e trifluoroacetato de amônio (1,39 g, 10,58 mmols) em tolueno (50 ml) são aquecidos em temperatura de refluxo em um aparato Dean-Stark. Após conclusão da reação, a mistura de reação é resfriada, diluída com acetato de etila e em seguida lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e água. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea, eluindo com 4:1 hexano para fornecer o composto do título (1,5 g, 68%) como cristais brancos.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm: 2,93-3,05 (m, 2H); 3,30-3,37 (m, 1H); 3,47 (dd, 1H); 3,56 (dd, 1H); 3,74 (s, 3H); 7,69 (d, 1H); 8,46 ppm (d, 1H).

b) Preparação de éster de metila de ácido 5-hidróxi-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico

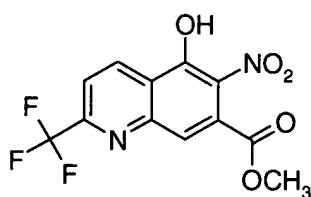


Uma solução de éster de metila de ácido 5-oxo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetraidro-quinolina-7-carboxílico (50,0 g, 183,01 mmols) é dissolvida em cloreto de metileno (500 ml) e tratada em gotas com uma solução de bromotriclorometano (54,43 g, 274,51 mmols) e 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undec-7-eno (DBU, 55,72 g, 366,02 mmols) em cloreto de metileno (100 ml) a 0-5°C. Após a adição estar completa, a mistura de reação é deixada aque-

cer para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora onde análise de TLC (4:1 hexano:acetato de etila) mostra a conclusão da reação. A mistura de reação é diluída com acetato de etila e em seguida lavada sucessivamente com ácido clorídrico aquoso diluído e salmoura. A fase de acetato de etila é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por recristalização de hexano:acetato de etila para fornecer o composto do título (47,13 g, 95%) como cristais amarelos claros.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm: 3,97 (s, 3H); 7,77 (d, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,84 (d, 1H); 10,87 ppm (br s, 1H).

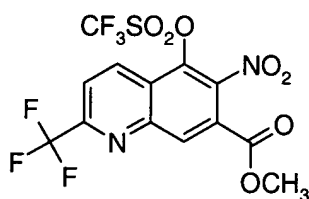
c) Preparação de éster de metila de ácido 5-hidróxi-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico



5-hidróxi-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico éster de metila de ácido (46,0 g, 169,63 mmols) é dissolvido em 200 ml de concentrada (97%) ácido sulfúrico a 0-5°C. A esta solução resfriada é adicionado em gotas (100%) ácido nítrico fumegante (7 ml, 10,69 g, 169,63 mmols). Após a adição estar completa, a mistura de reação é deixada aquecer para temperatura ambiente. Análise de TLC (4:1 hexano:acetato de etila) após 30 min mostra a conclusão da reação. A mistura de reação é lentamente despejada em uma mistura de gelo/água (ca. 2l), e os cristais em seguida filtrados na bomba, cuidadosamente lavados com água, e secados em vácuo. Isto fornece o composto do título (47,0 g, 87,6%) como cristais amarelos claros.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm: 4,01 (s, 3H); 7,89 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 11,71 ppm (br s, 1H), Electron Spray MS (modo positivo) 317 (M+H); (modo negativo) 315 (M-H).

d) Preparação de éster de metila de ácido 6-nitro-5-trifluorometanossulfonilóxi-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico



Uma solução de éster de metila de ácido 5-hidróxi-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (6,82 g, 21,569 mmols) cloreto de metileno (50 ml) é tratada com trietilamina (6,69 g, 23,726 mmols) e uma quantidade catalítica de piridina de 4-dimetilamino (0,26 g, 2,157 mmols). A esta

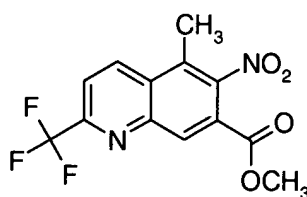
5 solução é adicionado anidrido trifluormetanossulfônico, mantendo a temperatura a 25°C. Análise de TLC após 1 hora mostra a conclusão da reação. A mistura de reação é diluída com cloreto de metileno e em seguida lavada sucessivamente com ácido clorídrico aquoso diluído, água, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e água. A fase de cloreto de metileno é secada sobre

10 sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea, eluindo com 9:1 hexano: acetato de etila para fornecer o composto do título (6,6 g, 68%) como cristais amarelos claros.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm: 4,04 (s, 3H); 8,12 (d, 1H);

15 8,65 (d, 1H); 9,0ppm (s, 1H).

e) Preparação de éster de metila de ácido 5-Metil-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico

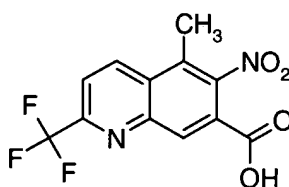


Uma suspensão de tricloreto de índio (2,0 g, 9,04 mmols) em 5 ml de THF seco sob argônio é resfriada para -78°C e em seguida tratada em

20 gotas com cloreto de magnésio de metila (3M em THF, 9,1ml, 27,12 mmols). A suspensão leitosa é deixada aquecer para temperatura ambiente e em seguida adicionado em gotas a uma solução refluxante de bis(trifenilfosfina) paládio(II)dicloreto (0,19 g, 0,27 mmol) e éster de metila de ácido 6-nitro-5-trifluorometanossulfonilóxi-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (4,05 g,

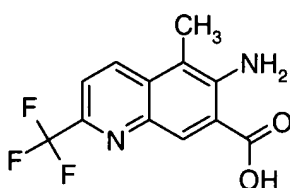
9,042 mmols) em 35 ml de THF seco. A mistura é refluxada sob argônio, monitorada por TLC. Após conclusão da reação, a mistura de reação é concentrada em vácuo, e o resíduo tomado em éter de dietila e lavada sucessivamente com aquoso diluído ácido clorídrico e salmoura. A fase de éter de dietila é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada em vácuo. o resíduo (2,9 g) é purificado por cromatografia de coluna *flash*, eluindo com 4:1 hexano:acetato de etila. Isto fornece 2,0 g (70%) de o produto de título como cristais amarelos. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm: 2,7 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 7,98 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,83 ppm (s, 1H), LC/EM: 315 (M+1)⁺

f) Preparação de ácido 5-Metil-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico



éster de metila de ácido 5-Metil-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (3,78 g, 12,03 mmols) são dissolvidos em 200 ml de metanol/água (mistura 3:1), e tratados com hidrato de hidróxido de lítio (1,06 g, 0,046 mol) em temperatura ambiente. Após a conclusão da reação a mistura é despejada em acetato de etila e de ácido clorídrico a 2 N, a fase orgânica é lavada três vezes com água, secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é triturado com hexano título. A filtragem fornece 3,50 g (97% de teoria) do composto do título como cristais brancos. ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}_3$, 400 MHz): δ ppm: 2,65 (s, 3H); 8,25 (d, 1H); 8,56 (s, 1H); 9,05 ppm (d, 1H).

g) Preparação de ácido 6-amino-5-metil-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico



Uma solução de ácido 5-Metil-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-

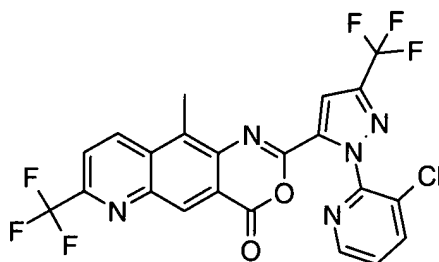
carboxílico (1,40 g, 4,66 mmols) em etanol (100 ml) é hidrogenada em pressão atmosférica e temperatura ambiente na presença de Catalisador de níquel de Raney. análise de TLC após 12 hr mostra a conclusão da reação. A mistura é filtrada sobre hyflo e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo é

5 recristalizado de hexano/acetato de etila para fornecer 0,9 g (71%) do composto do título como cristais amarelos.

^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}_3$, 400 MHz): δ ppm: 2,38 (s, 3H); 7,78 (d, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,52 ppm (d, 1H), LC/EM: 271 ($\text{M}+1$)⁺

h) Preparação de 2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-9-metil-6-trifluorometil-3-oxa-1,5-diaza-antracen-4-ona.

10



Uma solução de ácido 6-amino-5-metil-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (0,60 g, 2,22 mmols), ácido 2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (0,65 g 2,22 mmols) e piridina (0,79 g, 9,992 mmols) em acetonitrila (30 ml) é resfriada para 0-5°C e tratada em gotas com cloreto de metanossulfonil (0,89 g, 7,77 mmols) dissolvido em aproximadamente 2 ml de acetonitrila. Análise de TLC (4:1 hexano:acetato de etila) após 2 horas mostra a conclusão da reação. A mistura de reação é concentrada para aproximadamente 2/3 do volume original em vácuo e em seguida despejada em 75 ml de gelo/água. Os cristais resultantes são filtrados

15

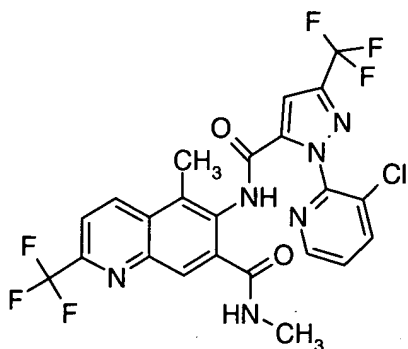
na bomba, lavados com água e secados em vácuo. Isto fornece o composto do título (1,0 g, 85,7%) como cristais amarelos.

20

^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}_3$, 400 MHz): δ ppm: 2,15(s, 3H); 7,86 (dd, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,71 (m, 2H); 8,89ppm (d, 1H).

i) Preparação de metil amida de ácido 6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (T8.1.1)

25

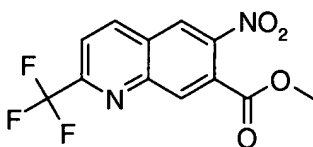


2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-9-metil-6-trifluorometil-3-oxa-1,5-diaza-antracen-4-ona (0,24 g, 0,456 mmol) em 20 ml de tetraidrofurano é tratado com metilamina (0,11 ml de 8M de solução em etanol, 0,9 mmol) e agitada em temperatura ambiente. Análise de TLC (hexano:acetato de etila 4:1) após 12h mostra a conclusão da reação. A mistura é concentrada em vácuo, e em seguida purificada por cromatografia de coluna *flash* para fornecer o composto do título como cristais brancos.

LC/EM: 557/559 (M+1)⁺; ponto de fusão: 227 - 230°C.

Exemplo H-19: metilamida de ácido 6-{[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (T8.1.153).

a) Preparação de éster de metila de ácido 6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico

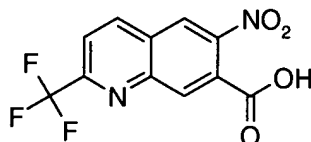


Uma solução de éster de metila de ácido 6-nitro-5-trifluorometanossulfonilóxi-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (12,0 g, 24,094 mmols, etapa d, exemplo H-18) é dissolvida em dimetilformamida (50 ml) sob argônio e em seguida tratada com paládio(II)acetato (0,16 g, 0,723 mmol) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,4 g, 0,723 mmol). A esta mistura em temperatura ambiente é adicionado silano de trietila (7,0 g, 7,234 mmols) e a reação em seguida agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com acetato de etila e lavada com salmoura. A fase de acetato de etila é secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *em vácuo*. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna *flash* (hexano:acetato de etila, 6:1 como eluente) fornece o composto do título (4,5 g,

62%) como cristais brancos.

LC/EM: 301 (M+1)⁺

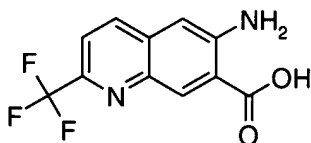
b) Preparação de ácido 6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico



- 5 Uma amostra de éster de metila de ácido 6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico é hidrolisada para o produto de título analogamente ao método descrito para etapa f) de exemplo H-18. O produto é recristalizado de hexano/acetato de etila para fornecer o composto do título como cristais brancos.

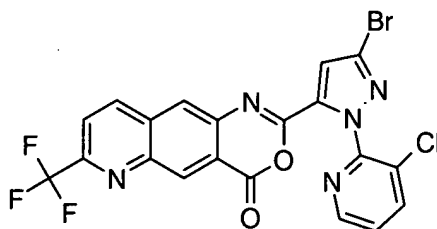
LC/EM: 287 (M+1)⁺

10 c) Preparação de ácido 6-amino-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico



Ácido 6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico é hidrogenado em etanol na presença de Ni de Raney analogamente ao procedimento descrito para o exemplo H-18, etapa g). Isto fornece o produto de título como cristais amarelos. LC/EM: 257 (M+1)⁺.

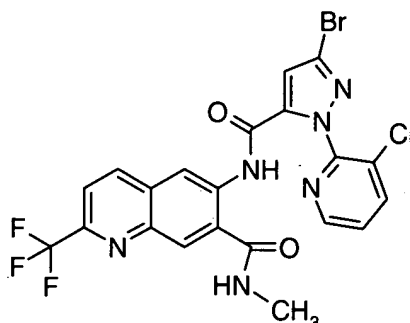
15 d) Preparação de 2-[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-6-trifluorometil-3-oxa-1,5-diaza-antracen-4-ona



Preparado de ácido 6-amino-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico ácido e 5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carboxílico analogamente ao procedimento descrito na etapa h) de exemplo H-18. Isto fornece o composto do título como cristais amarelos.

20 e) Preparação de metil amida de ácido 6-[[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-

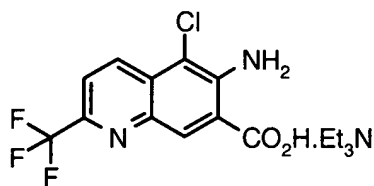
2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (T8.1.153).



2-[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-6-trifluorometil-3-oxa-1,5-diaza-antracen-4-ona é reagida com metilamina em THF analogamente ao procedimento fornecido na etapa i) de exemplo H-18. O produto de título é obtido como cristais amarelos claros após cromatografia de coluna *flash*. LC/EM: 553/555/557(M+1)⁺; ponto de fusão: 127-129°C.

Exemplo H-20: metil amida de ácido 5-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (T8.1.2).

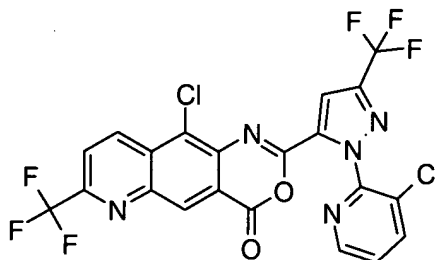
a) Preparação de sal de trietil amônio de ácido 6-amino-5-cloro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico



ácido 6-amino-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (0,50 g, 1,952 mmol é dissolvido em dimetil formamida (10 ml) e tratado com N-clorossuccinamida (0,26 g, 1,952 mmol) e a mistura aquecida para 80°C. Após 1 hora a reação é completa como mostrado por análise de LC/EM. A mistura de reação é resfriada, diluída com acetato de etila, e em seguida lavada sucessivamente com água e salmoura. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio, filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluindo com uma mistura de tolueno, álcool de etila, dioxano, trietilamina e água (100:40:20:20:5 partes por volume) para fornecer o composto do título como um óleo viscoso.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm = 1,38 (t, 9H), 3,14 (q, 6H), 7,67 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,83 ppm (s, 1H), LC/EM: 291 / 293 ($\text{M}+1$)⁺ (Ácido livre)

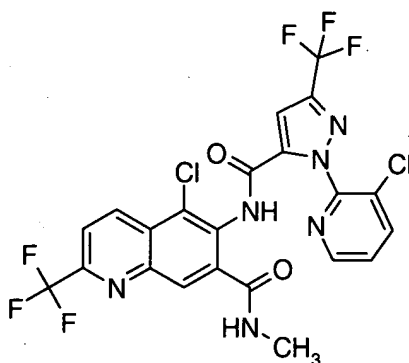
- b) Preparação de 9-cloro-2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-6-trifluorometil-3-oxa-1,5-diaza-antracen-4-ona



Preparado de sal de trietil amônio de ácido 6-amino-5-cloro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico e 2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico analogamente ao procedimento descrito na etapa h) de exemplo H-18. Isto fornece o composto do título como cristais amarelos.

- 10 ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}_3$, 400 MHz): δ ppm: 7,84 (dd, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,26 (d, 1H); 8,43 (dd, 1H); 8,68 (dd, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,92 ppm (d, 1H).

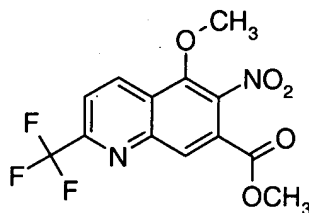
c) Preparação de metil amida de ácido 5-cloro-6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico.



- 15 9-cloro-2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-6-trifluorometil-3-oxa-1,5-diaza-antracen-4-ona é reagida com metilamina em THF analogamente ao procedimento fornecido na etapa i) de exemplo H-18. O produto de título é obtido como cristais amarelos após cromatografia de coluna *flash* eluindo com 1:1 hexano:acetato de etila. Ponto de fusão: 235-20 237°C.

Exemplo H-21: Preparação de metil amida de ácido 6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metóxi-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (T8.1.121)

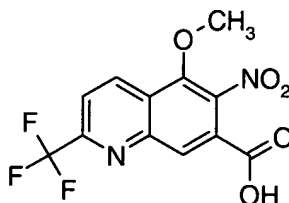
- a) Preparação de éster de metila de ácido 5-metóxi-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico



- Uma solução de éster de metila de ácido 5-hidróxi-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (1,5 g, 4,744 mmols) em cloreto de metileno é tratado com N,N,N',N'-Tetrametil-1,8-naftalendiamina (3,05 g, 14,232 mmols) e trimetiloxonio-tetrafluorborato (2,11 g, 14,232 mmols) a 0-5°C sob argônio. A mistura de reação é deixada aquecer para temperatura ambiente com agitação. A reação é completa após 2,5 horas como mostrado por análise de TLC. A mistura de reação é diluída com cloreto de metileno, e em seguida lavada sucessivamente com 2N de ácidos hidrolóricos aquosos, água, e salmoura. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo (2,9 g) é purificado por cromatografia de coluna *flash*, eluindo com 3:1 hexano:acetato de etila. Isto fornece o composto do título (1,2 g, 76%) como cristais amarelos.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm = 4,00 (s, 3H); 4,15 (s, 3H); 7,96 (d, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,72 ppm (d, 1H).

- b) Preparação de ácido 5-metóxi-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico

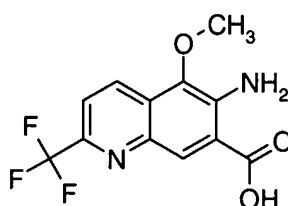


Uma amostra de éster de metila de ácido 5-metóxi-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico é hidrolisada para o produto de título

analogamente ao método descrito para etapa f) de exemplo H-18. O produto é triturado com hexano para fornecer o composto do título como cristais amarelos.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm = 4,17 (s, 3H); 8,00 (d, 1H); 8,77 (d, 1H); 8,8ppm (s, 1H).

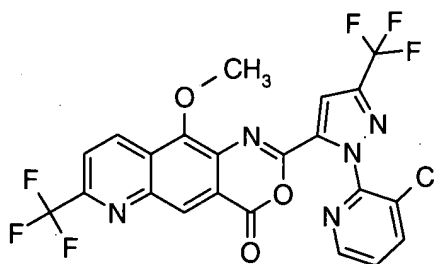
c) Preparação de ácido 6-amino-5-metóxi-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico



Uma amostra de ácido 5-metóxi-6-nitro-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico é hidrogenada em etanol na presença de Ni de Raney analogamente ao procedimento descritos por exemplo, H-18, etapa g). Isto fornece o produto de título como cristais amarelos.

¹H-RMN (d6-DMSO, 400 MHz): δ ppm = 3,20 - 3,49 (br, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,81 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,42ppm (s, 1H), LC/EM: 287 (M+1)⁺.

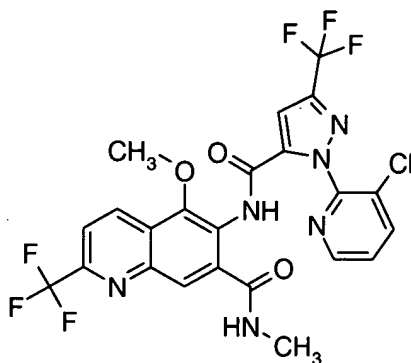
d) Preparação de 2-[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-9-metóxi-6-trifluorometil-3-oxa-1,5-diaza-antracen-4-ona.



Preparado de ácido 6-amino-5-metóxi-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico e ácido 2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílicos analogamente ao procedimento descrito na etapa h) de exemplo H-18. Isto fornece o composto do título como cristais amarelos.

¹H RMN (d6-DMSO₃, 400 MHz): δ ppm: 7,87 (dd, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,43 (dd, 1H); 8,861 (s, 1H); 8,68 (dd, 1H); 8,85ppm (d, 1H).

e) Preparação de metil amida de ácido 6-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metóxi-2-trifluorometil-quinolina-7-carboxílico (T8.1.121)



- 5 2-[[2-(3-cloro-piridin-2-il)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-9-metóxi-6-trifluorometil-3-oxa-1,5-diaza-antracen-4-ona é reagida com metilamina em THF analogamente ao procedimento fornecido na etapa i) de exemplo H-18. O produto de título é obtido como cristais amarelos após cromatografia de coluna *flash* eluindo com 1:1 hexano:acetato de etila. Ponto de fusão: 209 - 211°C.

10 Tabela P: Dados físicos dos compostos de Fórmula I:

Composto N°	Ponto de Fusão	MS/RMN
T1.1.2	205-208°C	
T1.1.8	>250°C	
T1.1.14	180-183°C	
T1.1.73	202-205°C	
T.1.1.17	241-245°C	
T1.1.56	229-232°C	
T1.1.62	203-206°C	
T1.1.68	200-203°C	
T1.1.74	158-162°C	
T1.1.71	207-210°C	
T20.1.8		LC/EM: 544 / 546 (M+1) ⁺ .
T20.1.2		LC/EM: 538 / 539 (M+Na) ⁺
T20.1.14		LC/EM: 556 / 558 (M+1) ⁺
T19.1.2	221-224	

Composto Nº	Ponto de Fusão	MS/RMN
T19.1.8	243-244°C	
T19.1.14	255-258°C	
T22.1.8	150-155°C	LC/EM: 540 / 542 (M+1) ⁺
T22.1.14	148-151°C	LC/EM: 552 / 554 (M+1) ⁺
T35.1.8	248-250°C	LC/EM: 554 / 556 (M+1) ⁺
T35.1.14	233-235°C	LC/EM: 566 / 568 (M+1) ⁺
T37.1.14	233-235°C	LC/EM: 592 / 594 (M+1) ⁺
T37.1.8	242-244°C	LC/EM: 580 / 582 (M+1) ⁺
T21.1.2	190-192°C	LC/EM: 498 / 500 (M+1) ⁺
T21.1.8	200-203°C	LC/EM: 526 / 528 (M+1) ⁺
T21.1.14	198-201°C	LC/EM: 538 / 540 (M+1) ⁺
T7.1.1	224-227°C	
T7.1.4		LC/EM: 517 / 519 (M+1) ⁺
T 7.1.7	236-239°C	
T3.1.38	209-212°C	
T3.1.56	220-223°C	
T5.1.38	221-224°C	
T5.1.56	218-220°C	
T3.1.53	215-218°C	
T3.1.71	185-188°C	
T5.1.53	238-242°C	
T5.1.71	233-236°C	
T14.1.7	215-224	
T111.1.7		LC/EM: 580 / 582 (M+1) ⁺
T112.1.7	231-234	
T113.1.7		LC/EM: 547 / 549 (M+1) ⁺
T23.1.2	226-228°C	LC/EM: 515 / 517 (M+1) ⁺
T23.1.8	247-249°C	LC/EM: 543 / 545 (M+1) ⁺
T23.1.14	239-241°C	LC/EM: 55 / 557 (M+1) ⁺
T23.1.17	255-257°C	LC/EM: 581 / 583 (M+1) ⁺
T23.1.73	-	LC/EM: 603 / 605 (M+1) ⁺

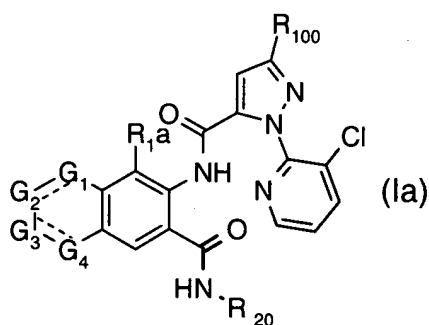
Composto Nº	Ponto de Fusão	MS/RMN
T36.1.8	-	LC/EM: 554 / 556 (M+1) ⁺
T36.1.14	-	LC/EM: 564 / 566 (M+1) ⁺
T39.1.8	151-154°C	LC/EM: 570 / 572 (M+1) ⁺
T39.1.14	218-220°C	LC/EM: 585 / 584 (M+1) ⁺
T40.1.8	255-260°C	LC/EM: 594 / 596 (M+1) ⁺
T40.1.14	224-227°C	LC/EM: 606 / 608 (M+1) ⁺
T41.1.8	184-186°C	LC/EM: 576 / 578 (M+1) ⁺
T41.1.14	245-246°C	LC/EM: 588 / 590 (M+1) ⁺
T41.1.17	205-207°C	LC/EM: 614 / 616 (M+1) ⁺
T51.1.8	190-192°C	LC/EM: 572 / 574 (M+1) ⁺
T51.1.14	262-263°C	LC/EM: 584 / 586 (M+1) ⁺
T52.1.8	-	LC/EM: 585 / 588 (M+1) ⁺
T52.1.14	-	LC/EM: 598 / 600 (M+1) ⁺
T53.1.8	> 310°C	LC/EM: 602 / 604 (M+1) ⁺
T53.1.14	230-235°C	LC/EM: 614 / 616 (M+1) ⁺
T54.1.8	-	LC/EM: 618 / 620 (M+1) ⁺
T54.1.14	-	LC/EM: 630 / 632 (M+1) ⁺
T81.1.8	230-233°C	LC/EM: 557 / 559 (M+1) ⁺
T81.1.14	236-238°C	LC/EM: 569 / 571 (M+1) ⁺
T81.1.17	240-242°C	LC/EM: 595 / 597 (M+1) ⁺
T82.1.8	243-245°C	LC/EM: 571 / 573 (M+1) ⁺
T82.1.14	235-237°C	LC/EM: 583 / 585 (M+1) ⁺
T94.1.2	269-271°C	LC/EM: 561 / 563 (M+1) ⁺
T94.1.8	237-239°C	LC/EM: 589 / 591 (M+1) ⁺
T94.1.14	221-223°C	LC/EM: 601 / 603 (M+1) ⁺
T94.1.17	238-240°C	LC/EM: 627 / 629 (M+1) ⁺
T114.1.8	228-230°C	LC/EM: 580 / 582 (M+1) ⁺
T114.1.14	240-241°C	LC/EM: 595 / 594 (M+1) ⁺
T115.1.8	224-225°C	LC/EM: 573 / 575 (M+1) ⁺
T115.1.14	199-201°C	LC/EM: 585 / 587 (M+1) ⁺
T115.1.17	211-212°C	LC/EM: 611 / 613 (M+1) ⁺
T116.1.8	227-228°C	LC/EM: 586 / 588 (M+1) ⁺

Composto Nº	Ponto de Fusão	MS/RMN
T116.1.14	207-208°C	LC/EM: 598 / 600 (M+1) ⁺
T116.1.17	245-246°C	LC/EM: 624 / 626 (M+1) ⁺
T117.1.8	245-247°C	LC/EM: 608 / 610 (M+1) ⁺
T117.1.14	200-204°C	LC/EM: 620 / 622 (M+1) ⁺
T117.1.17	240-242°C	LC/EM: 646 / 648 (M+1) ⁺
T118.1.8	181-184°C	LC/EM: 556 / 558 (M+1) ⁺
T118.1.14	260-261°C	LC/EM: 568 / 570 (M+1) ⁺
T118.1.17	164-170°C	LC/EM: 594 / 596 (M+1) ⁺
T119.1.8	184-196°C	LC/EM: 540 / 542 (M+1) ⁺
T119.1.14	166-179°C	LC/EM: 552 / 554 (M+1) ⁺
T8.1.43	191-194°C	
T8.1.1	227-230°C	
T8.1.37	210-215°C	
T8.1.19	171-174°C	
T8.1.84	160-165°C	
T8.1.82	190-193°C	
T8.1.8	240-242°C	
T8.1.5	165-168°C	
T8.1.2	233-237°C	
T8.1.3	260-262°C	
T8.1.6	160-162°C	
T8.1.9	230-232°C	
T8.1.153	120-127°C	553/555/557(M+1) ⁺
T8.1.122	170-173°C	
T8.1.121	209-211°C	
T8.1.123	145-148°C	
T8.1.139	150-152°C	
T8.1.131	180-182°C	
T8.1.138	155-157°C	
T8.1.125	180-182°C	
T8.1.129	152-154°C	
T8.1.137	145-147°C	

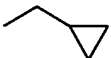
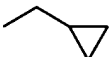
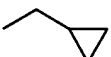
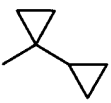
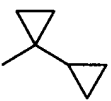
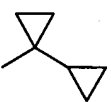
Composto Nº	Ponto de Fusão	MS/RMN
T8.1.22	188-190°C	
T8.1.130	158-160°C	
T8.1.34	204-207°C	
T8.1.52	202-205°C	
T8.1.16	255-257°C	
T8.1.4	209-212°C	
T8.1.7	180-183°C	
T120.1.19		LC/EM: 493/495/497 (M+Na) ⁺
T120.1.25		LC/EM: 521/523/525 (M+Na) ⁺
T120.1.31		LC/EM: 533/535/537 (M+Na) ⁺
T120.1.55		LC/EM: 535/537 (M+1) ⁺
T8.1.169	178-180°C	
T8.1.170	169-172°C	
T120.1.171		LC/EM: 487/489 (M+1) ⁺
T120.1.172		LC/EM: 515/517 (M+1) ⁺

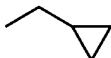
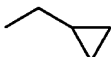
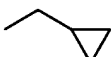
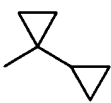
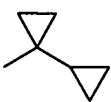
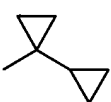
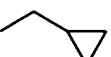
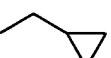
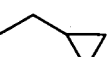
Os compostos de acordo com as seguintes tabelas podem ser preparados analogamente. Os exemplos que seguem destinam-se a ilustrar a invenção e mostram os compostos preferidos de Fórmula I.

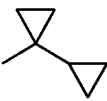
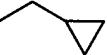
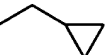
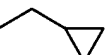
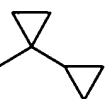
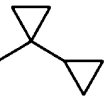
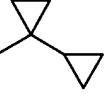
Tabela A: Compostos de Fórmula Ia:

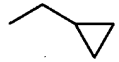
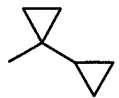


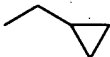
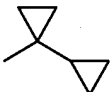
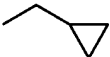
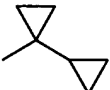
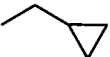
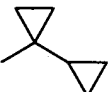
Linha	R _{1a}	R ₁₀₀	R ₂₀
A.1.1	CH ₃	CF ₃	CH ₃
A.1.2	Cl	CF ₃	CH ₃
A.1.3	Br	CF ₃	CH ₃
A.1.4	CH ₃	CF ₃	CH ₂ CH ₃
A.1.5	Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃

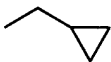
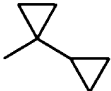
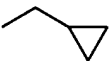
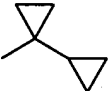
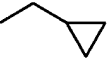
Linha	R _{1a}	R ₁₀₀	R ₂₀
A.1.6	Br	CF ₃	CH ₂ CH ₃
A.1.7	CH ₃	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.8	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.9	Br	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.10	CH ₃	CF ₃	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.11	Cl	CF ₃	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.12	Br	CF ₃	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.13	CH ₃	CF ₃	
A.1.14	Cl	CF ₃	
A.1.15	Br	CF ₃	
A.1.16	CH ₃	CF ₃	
A.1.17	Cl	CF ₃	
A.1.18	Br	CF ₃	
A.1.19	CH ₃	Cl	CH ₃
A.1.20	Cl	Cl	CH ₃
A.1.21	Br	Cl	CH ₃
A.1.22	CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃
A.1.23	Cl	Cl	CH ₂ CH ₃
A.1.24	Br	Cl	CH ₂ CH ₃
A.1.25	CH ₃	Cl	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.26	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.27	Br	Cl	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.28	CH ₃	Cl	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.29	Cl	Cl	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.30	Br	Cl	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃

Linha	R _{1a}	R ₁₀₀	R ₂₀
A.1.31	CH ₃	Cl	
A.1.32	Cl	Cl	
A.1.33	Br	Cl	
A.1.34	CH ₃	Cl	
A.1.35	Cl	Cl	
A.1.36	Br	Cl	
A.1.37	CH ₃	Br	CH ₃
A.1.38	Cl	Br	CH ₃
A.1.39	Br	Br	CH ₃
A.1.40	CH ₃	Br	CH ₂ CH ₃
A.1.41	Cl	Br	CH ₂ CH ₃
A.1.42	Br	Br	CH ₂ CH ₃
A.1.43	CH ₃	Br	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.44	Cl	Br	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.45	Br	Br	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.46	CH ₃	Br	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.47	Cl	Br	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.48	Br	Br	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.49	CH ₃	Br	
A.1.50	Cl	Br	
A.1.51	Br	Br	

Linha	R _{1a}	R ₁₀₀	R ₂₀
A.1.52	CH ₃	Br	
A.1.53	Cl	Br	
A.1.54	Br	Br	
A.1.55	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	CH ₃
A.1.56	Cl	OCH ₂ CF ₃	CH ₃
A.1.57	Br	OCH ₂ CF ₃	CH ₃
A.1.58	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃
A.1.59	Cl	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃
A.1.60	Br	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃
A.1.61	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.62	Cl	OCH ₂ CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.63	Br	OCH ₂ CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃
A.1.64	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.65	Cl	OCH ₂ CF ₃	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.66	Br	OCH ₂ CF ₃	C(CH ₃)(CH ₃)CH ₃
A.1.67	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	
A.1.68	Cl	OCH ₂ CF ₃	
A.1.69	Br	OCH ₂ CF ₃	
A.1.70	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	
A.1.71	Cl	OCH ₂ CF ₃	
A.1.72	Br	OCH ₂ CF ₃	

Linha	R _{1a}	R ₁₀₀	R ₂₀
A.1.73	Cl	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.74	Cl	OCH ₂ CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.75	Br	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.76	Br	OCH ₂ CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.77	CH ₃	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.78	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.79	CH ₃	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.80	CH ₃	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.81	CH ₃	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.82	CH ₃	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.83	CH ₃	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.84	CH ₃	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.85	CH ₃	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.86	CH ₃	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.87	CH ₃	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.88	Cl	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.89	Cl	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.90	Cl	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.91	Cl	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.92	Cl	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.93	Cl	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.94	Cl	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.95	Cl	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.96	Cl	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.97	CN	CF ₃	CH ₃
A.1.98	CN	CF ₃	CH ₂ CH ₃
A.1.99	CN	CF ₃	CH(CH ₃) ₂
A.1.100	CN	CF ₃	
A.1.101	CN	CF ₃	
A.1.102	CN	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃

Linha	R _{1a}	R ₁₀₀	R ₂₀
A.1.103	CN	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.104	CN	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.105	CN	Br	CH ₃
A.1.106	CN	Br	CH ₂ CH ₃
A.1.107	CN	Br	CH(CH ₃) ₂
A.1.108	CN	Br	
A.1.109	CN	Br	
A.1.110	CN	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.111	CN	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.112	CN	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.113	CN	Cl	CH ₃
A.1.114	CN	Cl	CH ₂ CH ₃
A.1.115	CN	Cl	CH(CH ₃) ₂
A.1.116	CN	Cl	
A.1.117	CN	Cl	
A.1.118	CN	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.119	CN	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.120	CN	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.121	OCH ₃	CF ₃	CH ₃
A.1.122	OCH ₃	CF ₃	CH ₂ CH ₃
A.1.123	OCH ₃	CF ₃	CH(CH ₃) ₂
A.1.124	OCH ₃	CF ₃	
A.1.125	OCH ₃	CF ₃	
A.1.126	OCH ₃	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.127	OCH ₃	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃

Linha	R _{1a}	R ₁₀₀	R ₂₀
A.1.128	OCH ₃	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.129	OCH ₃	Br	CH ₃
A.1.130	OCH ₃	Br	CH ₂ CH ₃
A.1.131	OCH ₃	Br	CH(CH ₃) ₂
A.1.132	OCH ₃	Br	
A.1.133	OCH ₃	Br	
A.1.134	OCH ₃	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.135	OCH ₃	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.136	OCH ₃	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.137	OCH ₃	Cl	CH ₃
A.1.138	OCH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃
A.1.139	OCH ₃	Cl	CH(CH ₃) ₂
A.1.140	OCH ₃	Cl	
A.1.141	OCH ₃	Cl	
A.1.142	OCH ₃	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.143	OCH ₃	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.144	OCH ₃	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.145	H	CF ₃	CH ₃
A.1.146	H	CF ₃	CH ₂ CH ₃
A.1.147	H	CF ₃	CH(CH ₃) ₂
A.1.148	H	CF ₃	
A.1.149	H	CF ₃	
A.1.150	H	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.151	H	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.152	H	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃

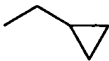
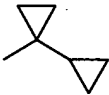
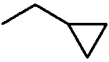
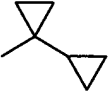
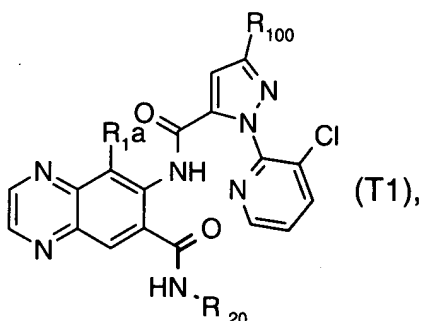
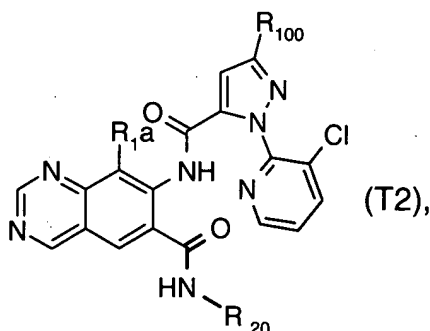
Linha	R _{1a}	R ₁₀₀	R ₂₀
A.1.153	H	Br	CH ₃
A.1.154	H	Br	CH ₂ CH ₃
A.1.155	H	Br	CH(CH ₃) ₂
A.1.156	H	Br	
A.1.157	H	Br	
A.1.158	H	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.159	H	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.160	H	Br	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.161	H	Cl	CH ₃
A.1.162	H	Cl	CH ₂ CH ₃
A.1.163	H	Cl	CH(CH ₃) ₂
A.1.164	H	Cl	
A.1.165	H	Cl	
A.1.166	H	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃
A.1.167	H	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SOCH ₃
A.1.168	H	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
A.1.169	CH ₃	Cl	CH(CH ₂) ₂
A.1.170	CH ₃	CF ₃	CH(CH ₂) ₂
A.1.171	CH ₃	CHF ₂	CH ₃
A.1.172	CH ₃	CHF ₂	iso-propila

Tabela 1: Esta tabela descreve os 172 compostos T1.1.1 a T1.1. 172 de fórmula



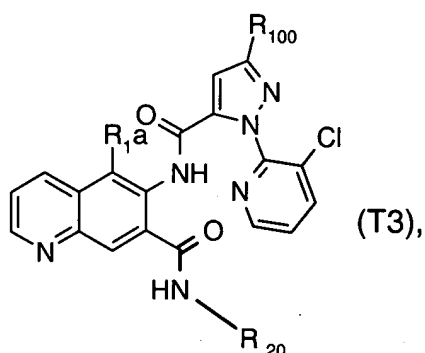
em que, para cada um destes 172 compostos específicos, cada uma das variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das 172 linhas A.1.1 a A.1.172 da tabela A. Por exemplo, o composto específico T1.1.23 é o composto de Fórmula T1, em que cada uma das variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha A.1.23 da tabela A. De acordo com o mesmo sistema, também todos dos outros 172 compostos específicos descritos na Tabela 1 bem como todos dos compostos específicos descritos nas tabelas 2 a 103 são analogamente especificados.

Tabela 2: Esta tabela descreve os 172 compostos T2.1.1 a T2.1.172 de fórmula



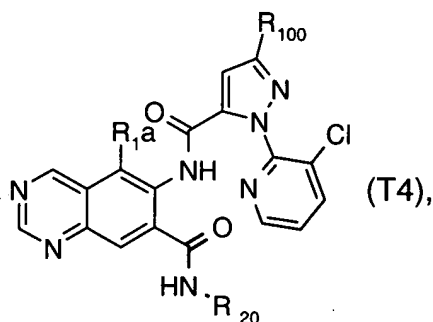
em que, para cada um destes 172 compostos específicos, cada uma das variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das 172 linhas A.1.1 a A.1.172 da tabela A.

Tabela 3: Esta tabela descreve os 172 compostos T3.1.1 a T3.1.172 de fórmula



em que, para cada um destes 172 compostos específicos, cada uma das variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das 172 linhas A.1.1 a A.1.172 da tabela A.

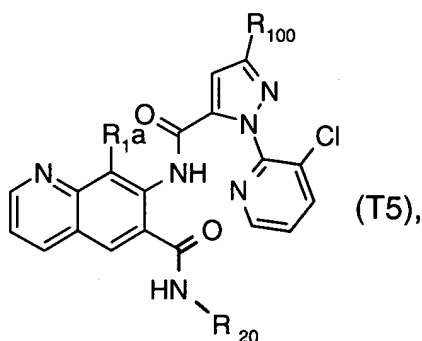
- 5 Tabela 4: Esta tabela descreve os 172 compostos T4.1.1 a T4.1.172 de fórmula



em que, para cada um destes 172 compostos específicos, cada uma das variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das 172 linhas A.1.1 a A.1.172 da tabela A.

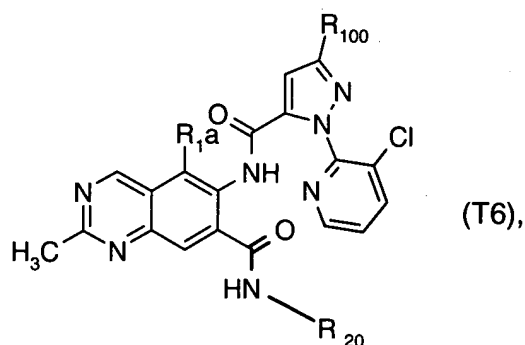
10

Tabela 5: Esta tabela descreve os 172 compostos T5.1.1 a T5.1.172 de fórmula



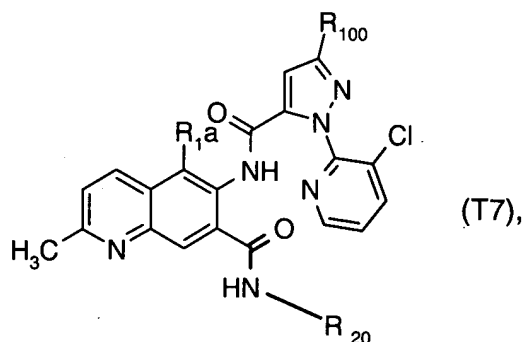
em que, para cada um destes 172 compostos específicos, cada uma das variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das 172 linhas A.1.1 a A.1.172 da tabela A.

- 5 Tabela 6: Esta tabela descreve os 172 compostos T6.1.1 a T6.1.172 de fórmula



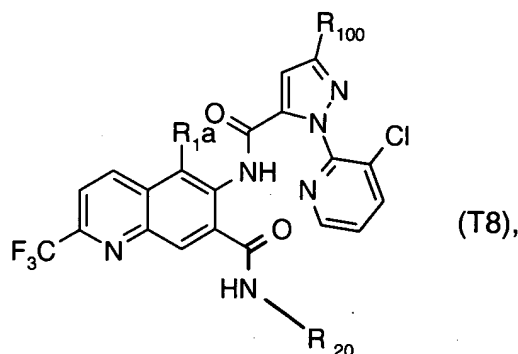
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

- 10 Tabela 7: Esta tabela descreve os 172 compostos T7.1.1 a T7.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

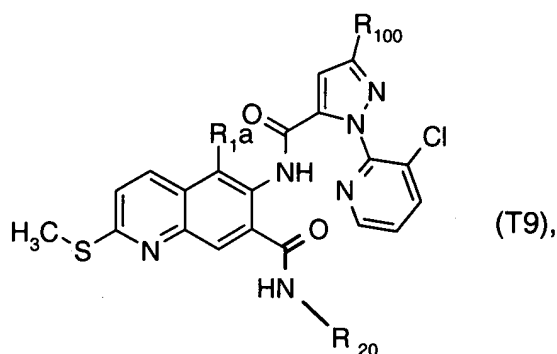
- 15 Tabela 8: Esta tabela descreve os 172 compostos T8.1.1 a T8.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 9: Esta tabela descreve os 172 compostos T9.1.1 a T9.1.172 de fórmula

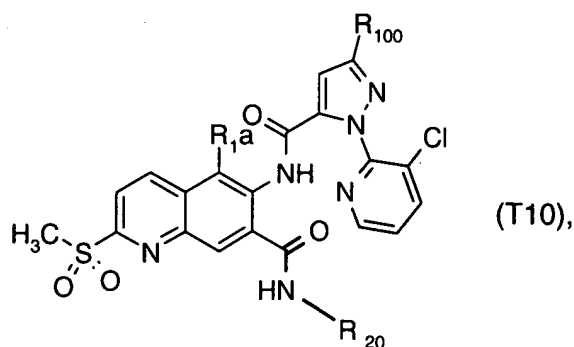
5



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 10: Esta tabela descreve os 172 compostos T10.1.1 a T10.1.172 de

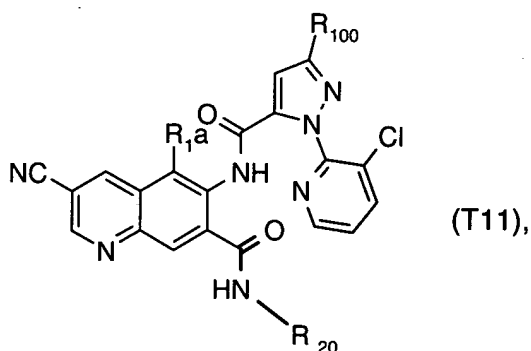
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente,

apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

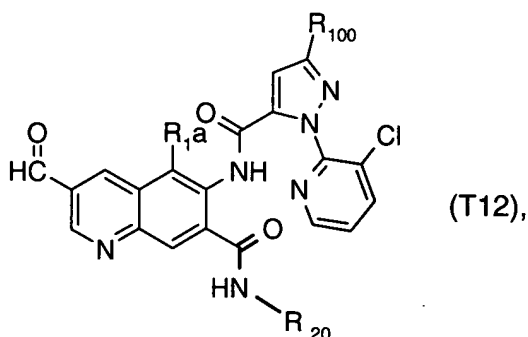
Tabela 11: Esta tabela descreve os 172 compostos T11.1.1 a T11.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 5 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

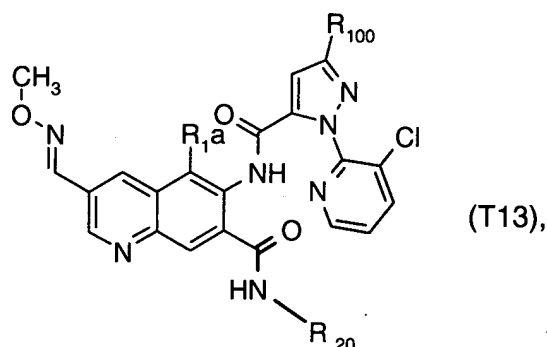
Tabela 12: Esta tabela descreve os 172 compostos T12.1.1 a T12.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 10 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

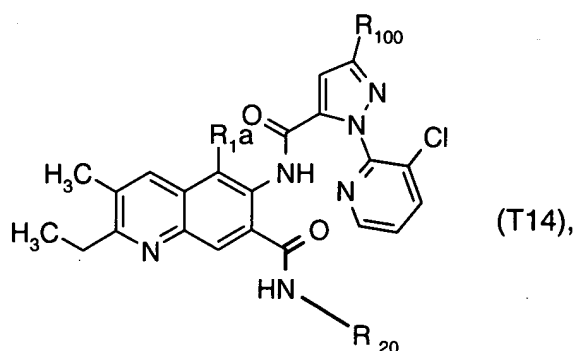
Tabela 13: Esta tabela descreve os 172 compostos T13.1.1 a T13.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 14: Esta tabela descreve os 172 compostos T14.1.1 a T14.1.172 de

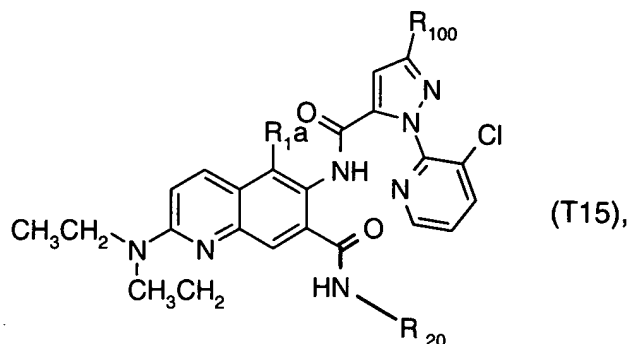
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 15: Esta tabela descreve os 172 compostos T15.1.1 a T15.1.172 de

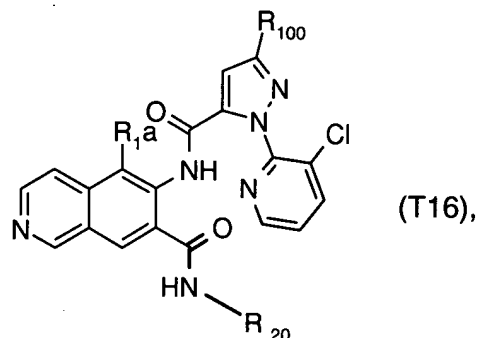
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente,

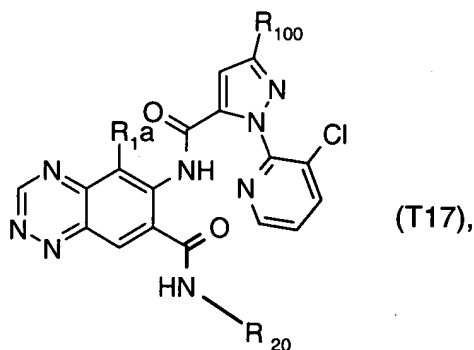
apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 16: Esta tabela descreve os 172 compostos T16.1.1 a T16.1.172 de fórmula



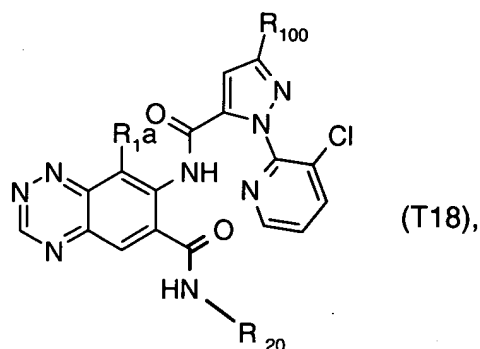
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis
 5 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 17: Esta tabela descreve os 172 compostos T17.1.1 a T17.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis
 10 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

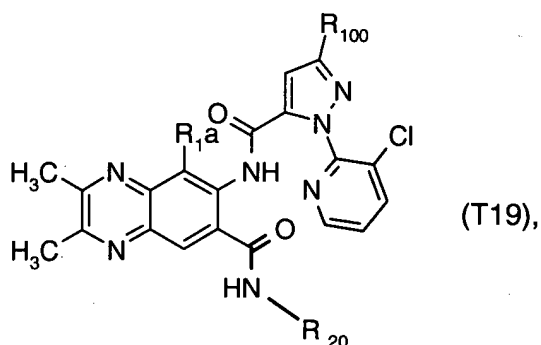
Tabela 18: Esta tabela descreve os 172 compostos T18.1.1 a T18.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 19: Esta tabela descreve os 172 compostos T19.1.1 a T19.1.172 de

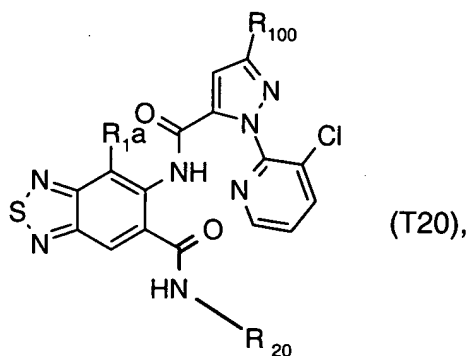
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 20: Esta tabela descreve os 172 compostos T20.1.1 a T20.1.172 de

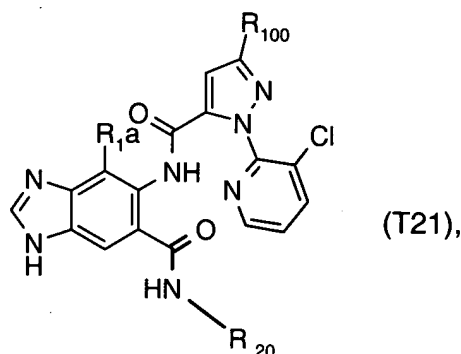
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente,

apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

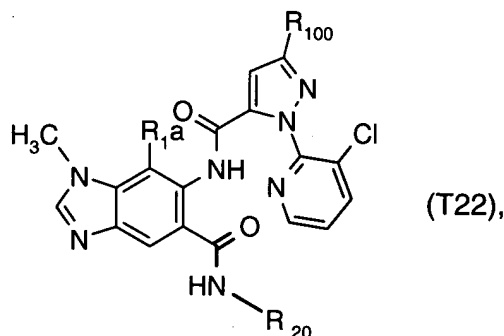
Tabela 21: Esta tabela descreve os 172 compostos T21.1.1 a T21.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 5 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

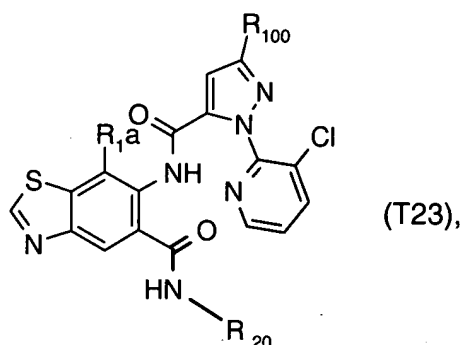
Tabela 22: Esta tabela descreve os 172 compostos T22.1.1 a T22.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 10 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

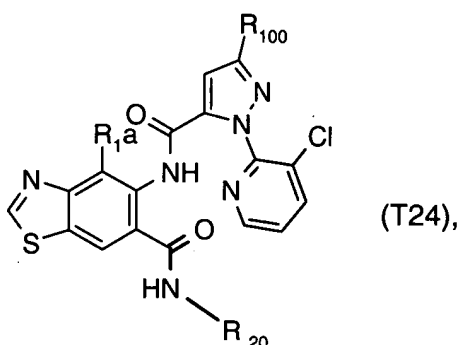
Tabela 23: Esta tabela descreve os 172 compostos T23.1.1 a T23.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 24: Esta tabela descreve os 172 compostos T24.1.1 a T24.1.172 de

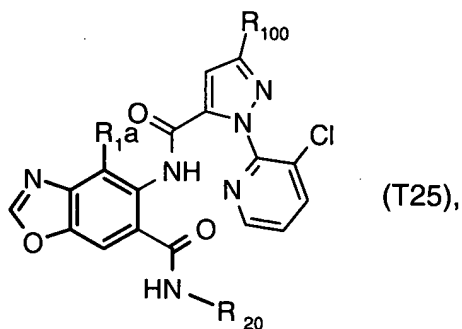
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 25: Esta tabela descreve os 172 compostos T25.1.1 a T25.1.172 de

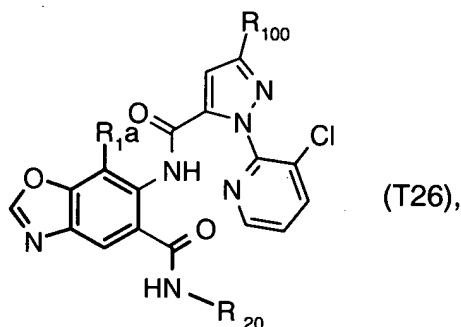
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente,

apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

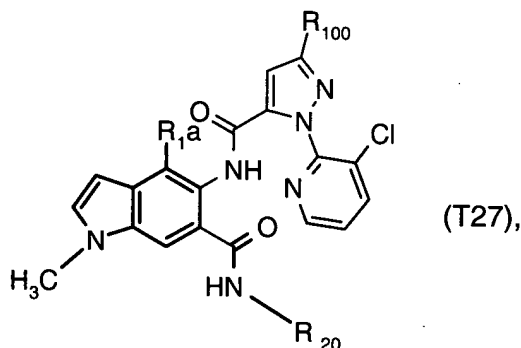
Tabela 26: Esta tabela descreve os 172 compostos T26.1.1 a T26.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 5 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

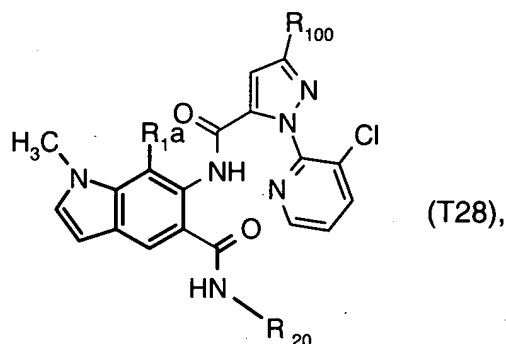
Tabela 27: Esta tabela descreve os 172 compostos T27.1.1 a T27.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 10 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

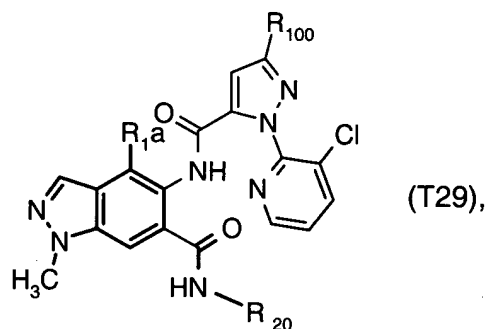
Tabela 28: Esta tabela descreve os 172 compostos T28.1.1 a T28.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 29: Esta tabela descreve os 172 compostos T29.1.1 a T29.1.172 de

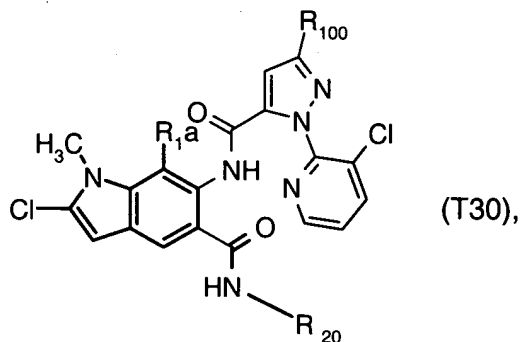
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 30: Esta tabela descreve os 172 compostos T30.1.1 a T30.1.172 de

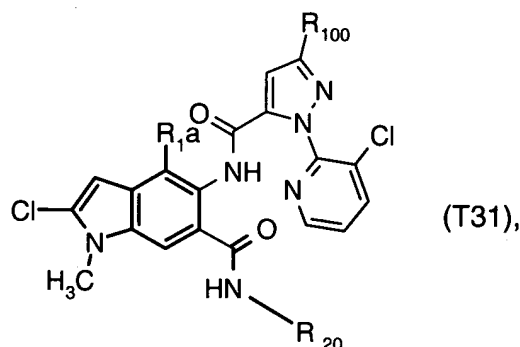
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente,

apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

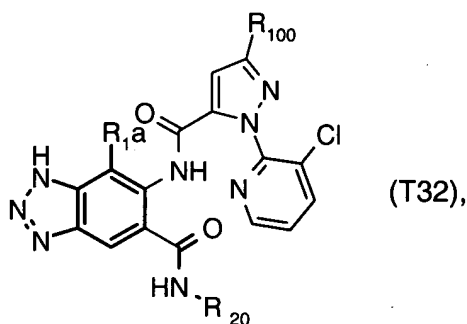
Tabela 31: Esta tabela descreve os 172 compostos T31.1.1 a T31.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 5 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

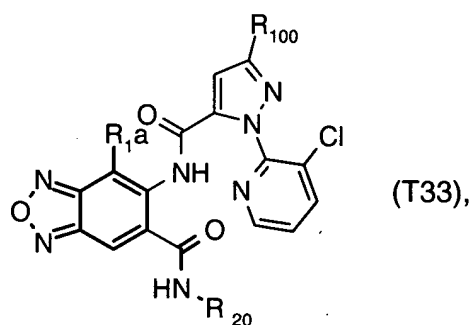
Tabela 32: Esta tabela descreve os 172 compostos T32.1.1 a T32.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 10 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

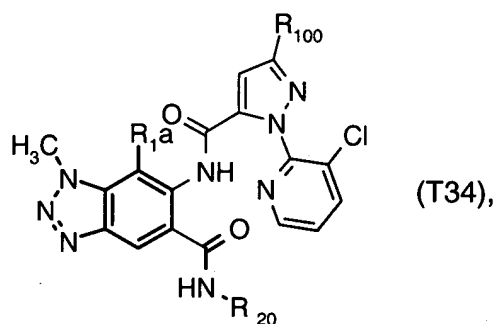
Tabela 33: Esta tabela descreve os 172 compostos T33.1.1 a T33.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 34: Esta tabela descreve os 172 compostos T34.1.1 a T34.1.172 de

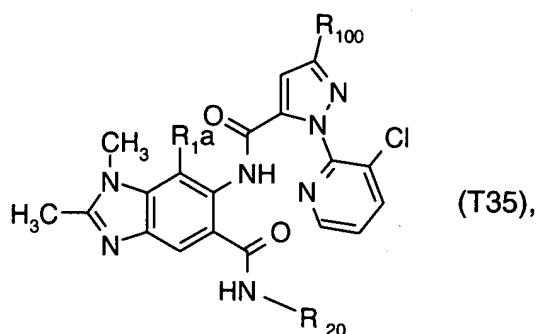
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

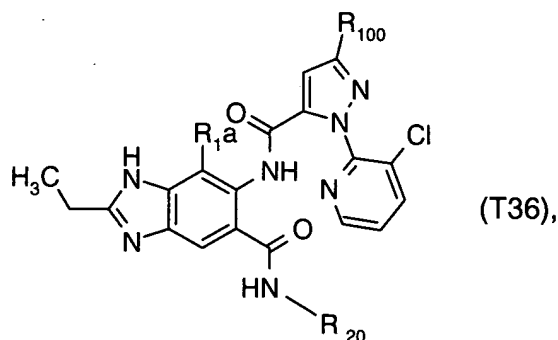
Tabela 35: Esta tabela descreve os 172 compostos T35.1.1 a T35.1.172 de

10 fórmula



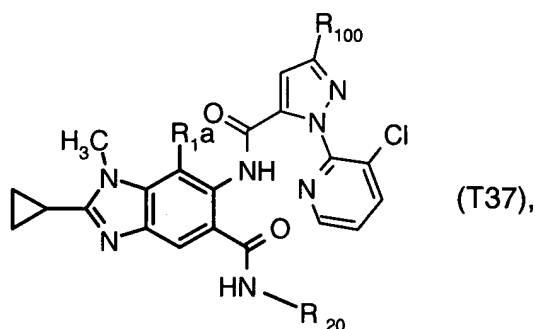
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 36: Esta tabela descreve os 172 compostos T36.1.1 a T36.1.172 de fórmula



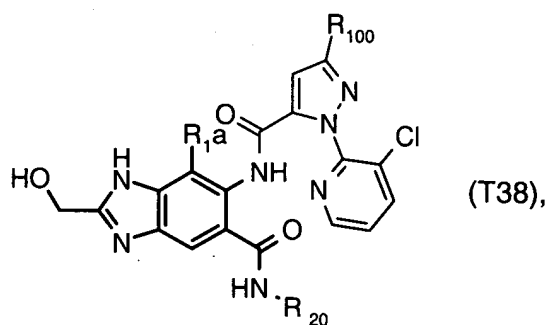
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 37: Esta tabela descreve os 172 compostos T37.1.1 a T37.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

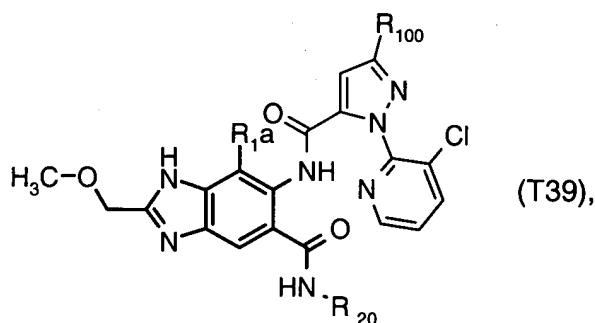
Tabela 38: Esta tabela descreve os 172 compostos T38.1.1 a T38.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 39: Esta tabela descreve os 172 compostos T39.1.1 a T39.1.172 de

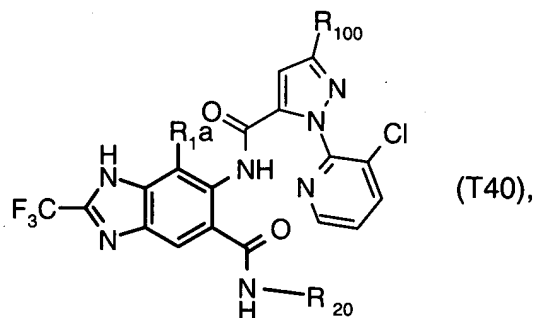
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 40: Esta tabela descreve os 172 compostos T40.1.1 a T40.1.172 de

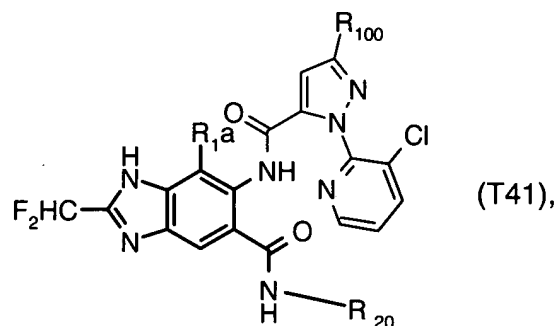
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 41: Esta tabela descreve os 172 compostos T41.1.1 a T41.1.172 de

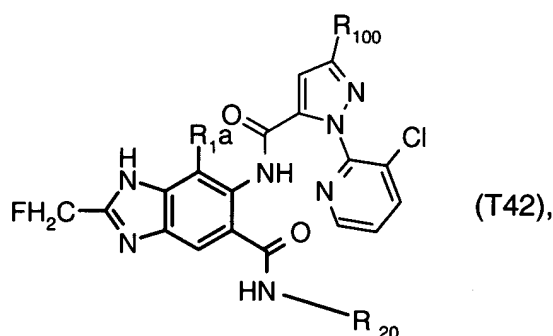
15 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 42: Esta tabela descreve os 172 compostos T42.1.1 a T42.1.172 de

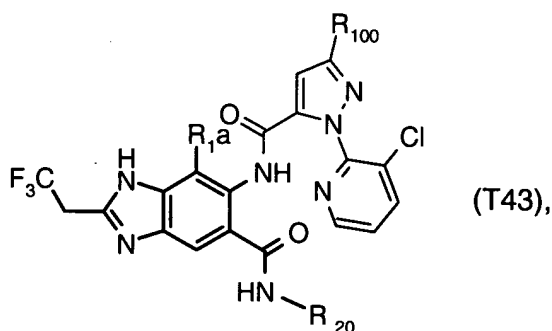
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

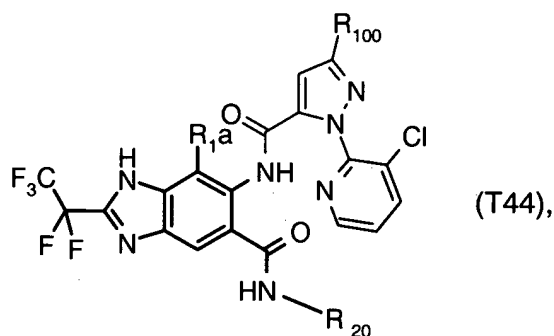
Tabela 43: Esta tabela descreve os 172 compostos T43.1.1 a T43.1.172 de

10 fórmula



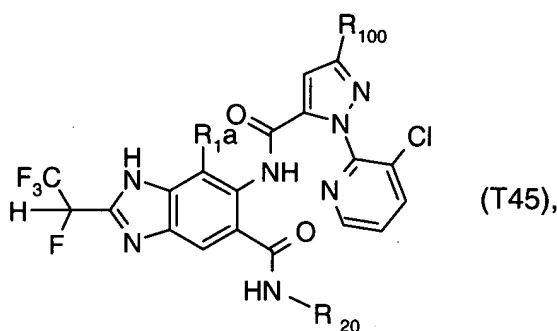
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 44: Esta tabela descreve os 172 compostos T44.1.1 a T44.1.172 de fórmula



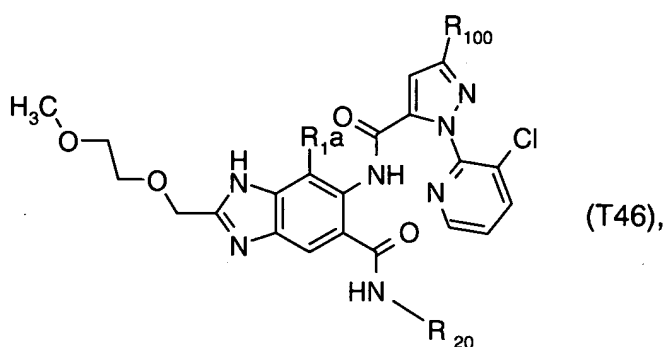
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 45: Esta tabela descreve os 172 compostos T45.1.1 a T45.1.172 de fórmula



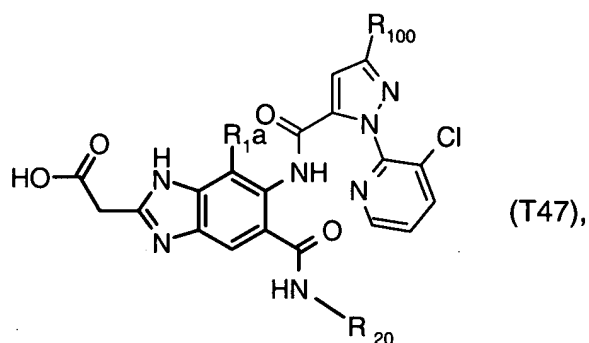
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 46: Esta tabela descreve os 172 compostos T46.1.1 a T46.1.172 de fórmula



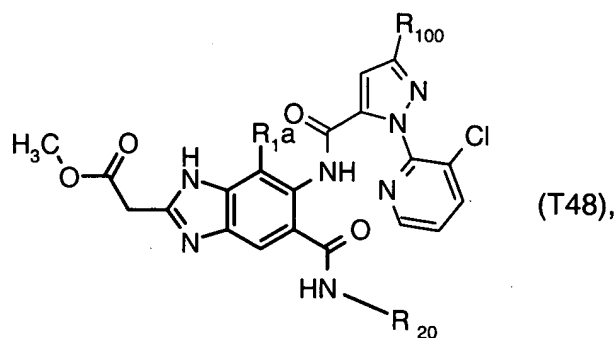
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 47: Esta tabela descreve os 172 compostos T47.1.1 a T47.1.172 de
5 fórmula



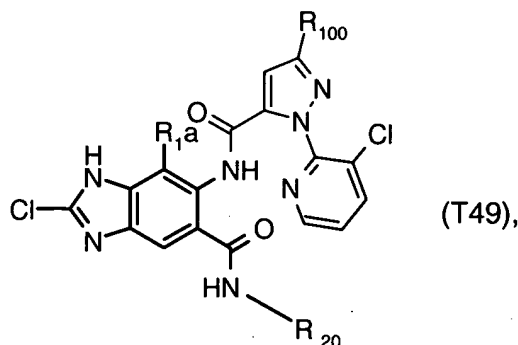
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 48: Esta tabela descreve os 172 compostos T48.1.1 a T48.1.172 de
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

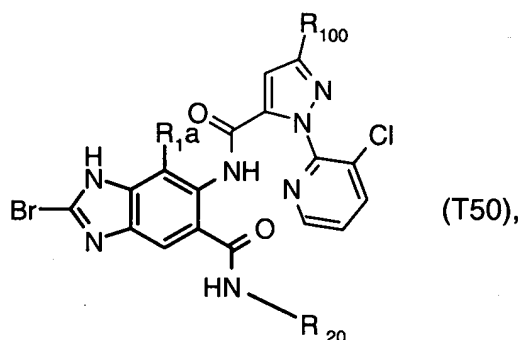
Tabela 49: Esta tabela descreve os 172 compostos T49.1.1 a T49.1.172 de
15 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 50: Esta tabela descreve os 172 compostos T50.1.1 a T50.1.172 de

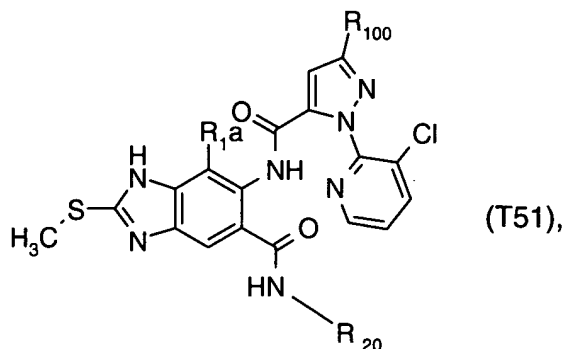
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 51: Esta tabela descreve os 172 compostos T51.1.1 a T51.1.172 de

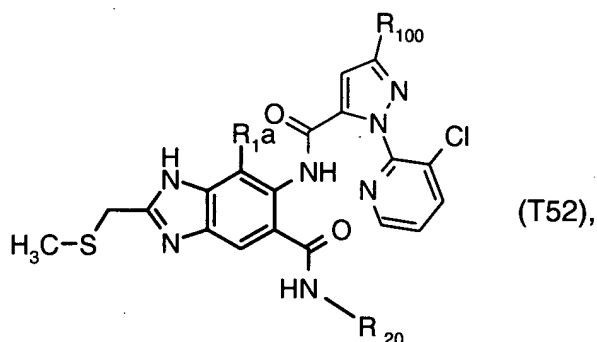
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente,

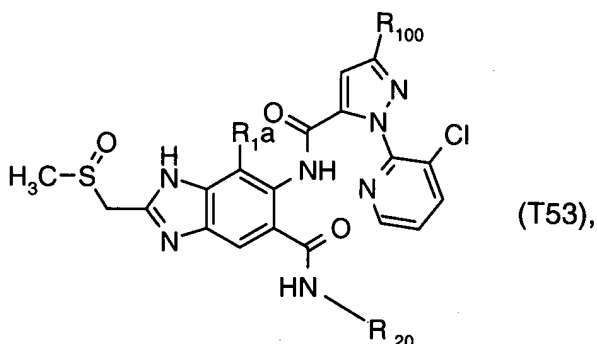
apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 52: Esta tabela descreve os 172 compostos T52.1.1 a T52.1.172 de fórmula



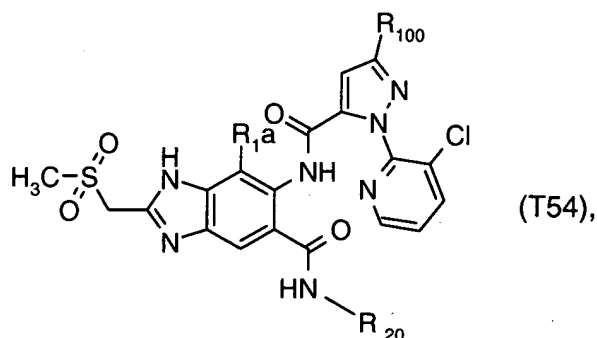
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis
5 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 53: Esta tabela descreve os 172 compostos T53.1.1 a T53.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis
10 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

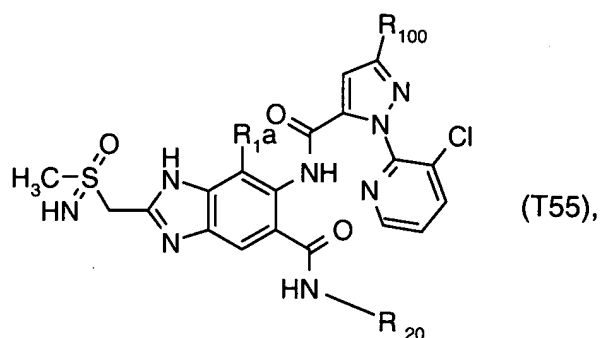
Tabela 54: Esta tabela descreve os 172 compostos T54.1.1 a T54.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 55: Esta tabela descreve os 172 compostos T55.1.1 a T55.1.172 de

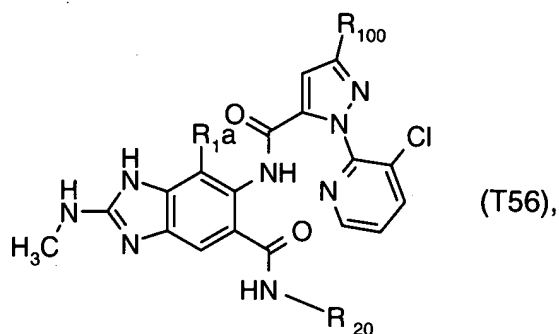
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

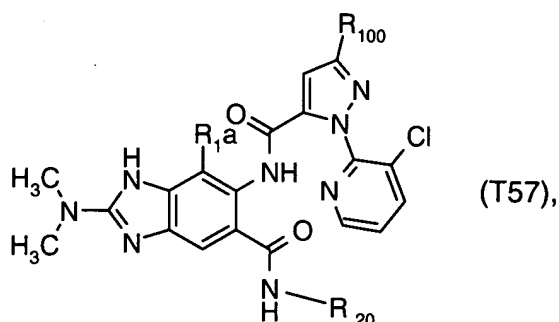
Tabela 56: Esta tabela descreve os 172 compostos T56.1.1 a T56.1.172 de

10 fórmula



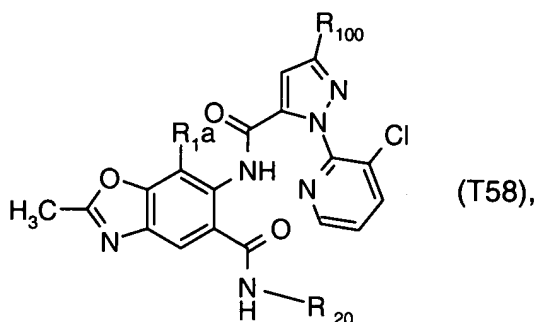
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 57: Esta tabela descreve os 172 compostos T57.1.1 a T57.1.172 de fórmula



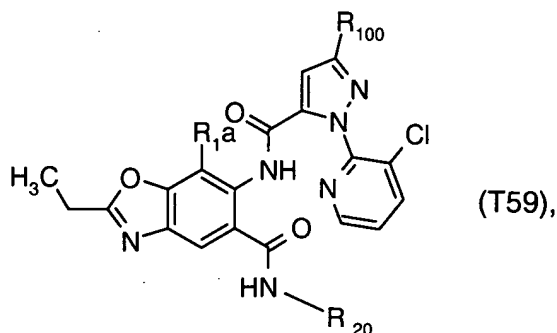
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 58: Esta tabela descreve os 172 compostos T58.1.1 a T58.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

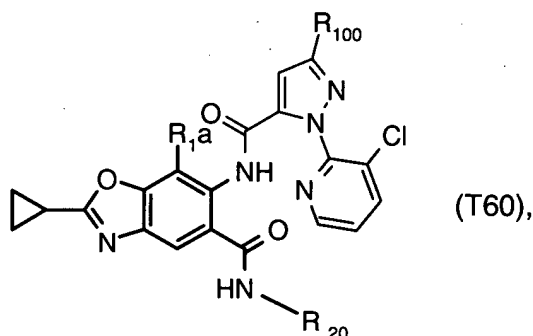
Tabela 59: Esta tabela descreve os 172 compostos T59.1.1 a T59.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 60: Esta tabela descreve os 172 compostos T60.1.1 a T60.1.172 de

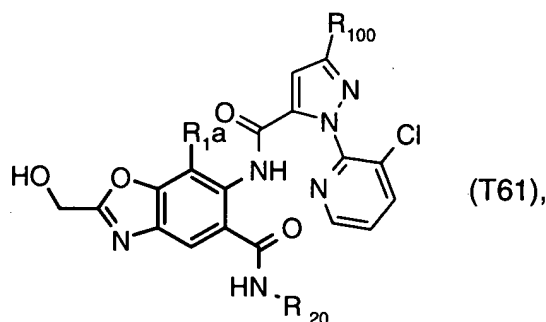
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 61: Esta tabela descreve os 172 compostos T61.1.1 a T61.1.172 de

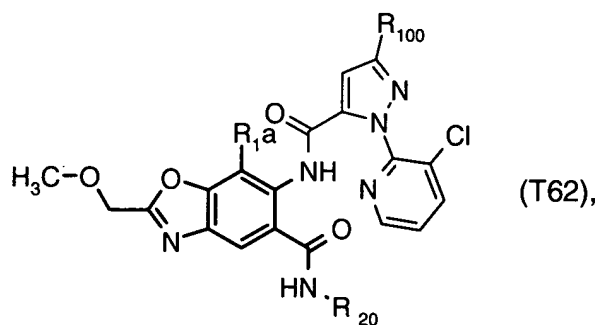
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 62: Esta tabela descreve os 172 compostos T62.1.1 a T62.1.172 de

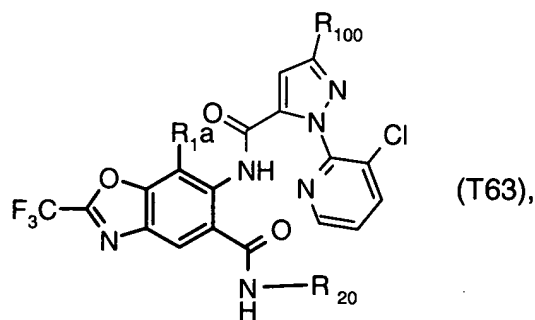
15 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 63: Esta tabela descreve os 172 compostos T63.1.1 a T63.1.172 de

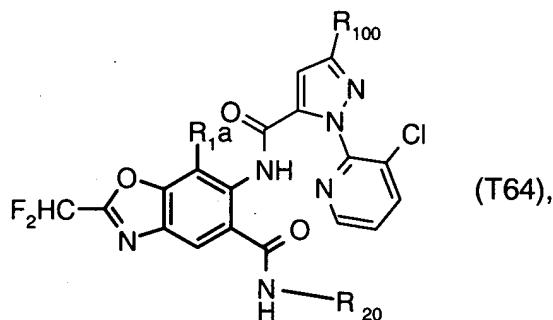
5 fórmula



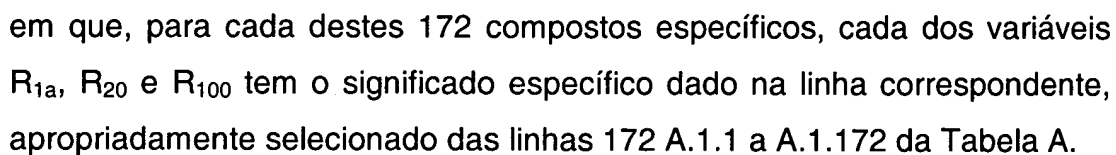
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 64: Esta tabela descreve os 172 compostos T64.1.1 a T64.1.172 de

10 fórmula



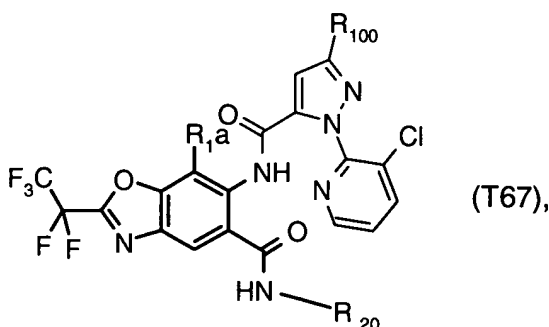
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.



(T66),

em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

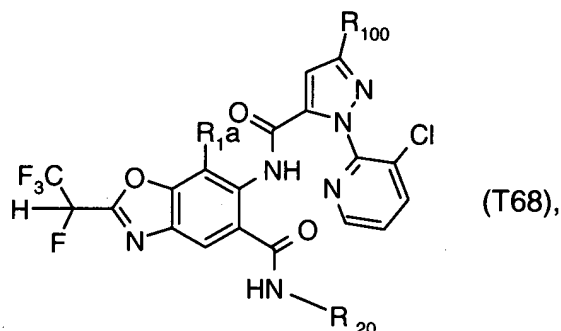
Tabela 67: Esta tabela descreve os 172 compostos T67.1.1 a T67.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 68: Esta tabela descreve os 172 compostos T68.1.1 a T68.1.172 de

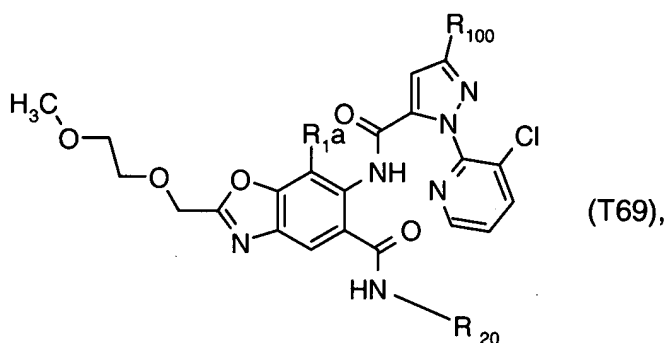
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 69: Esta tabela descreve os 172 compostos T69.1.1 a T69.1.172 de

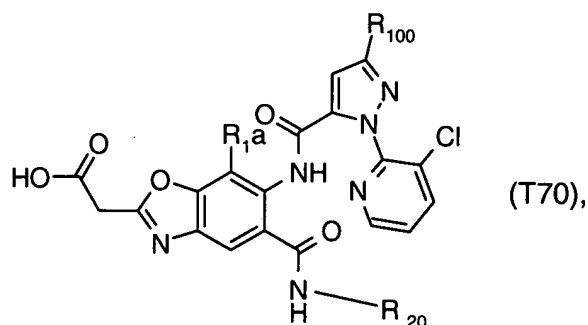
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 70: Esta tabela descreve os 172 compostos T70.1.1 a T70.1.172 de

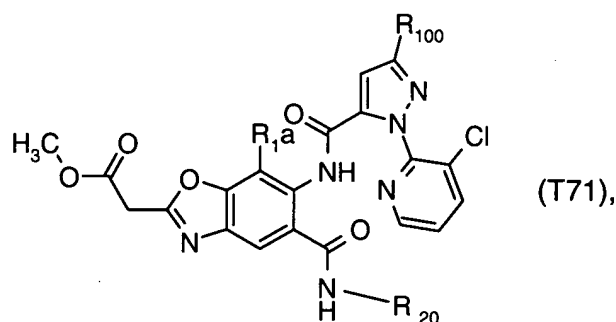
15 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a}, R₂₀ e R₁₀₀ tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 71: Esta tabela descreve os 172 compostos T71.1.1 a T71.1.172 de

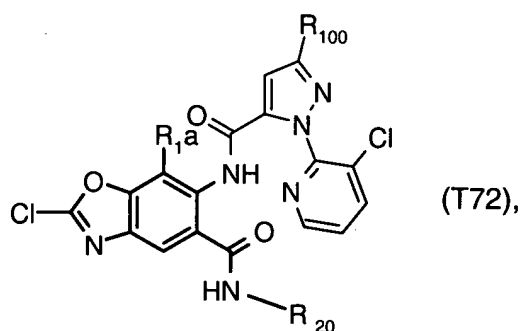
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a}, R₂₀ e R₁₀₀ tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

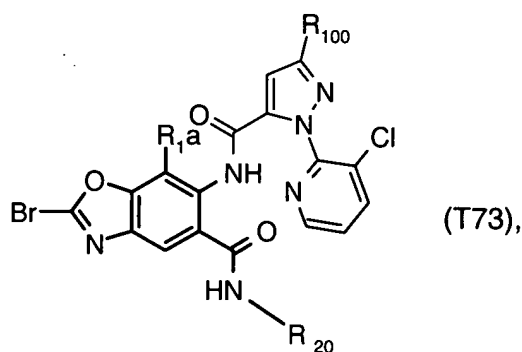
Tabela 72: Esta tabela descreve os 172 compostos T72.1.1 a T72.1.172 de

10 fórmula



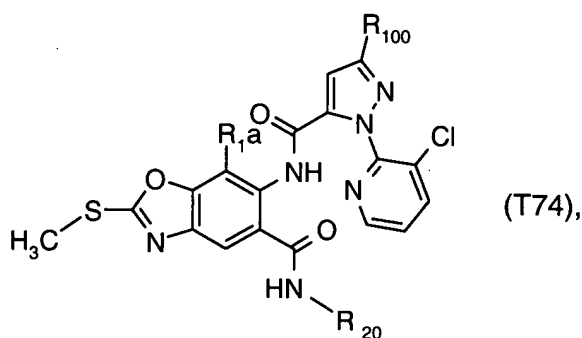
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a}, R₂₀ e R₁₀₀ tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 73: Esta tabela descreve os 172 compostos T73.1.1 a T73.1.172 de fórmula



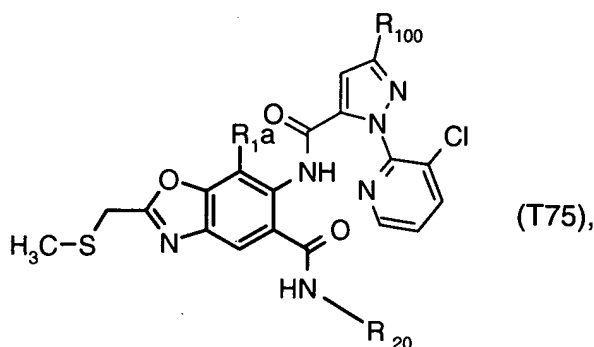
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 74: Esta tabela descreve os 172 compostos T74.1.1 a T74.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

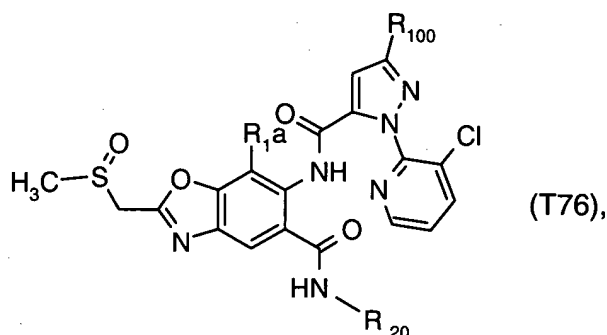
Tabela 75: Esta tabela descreve os 172 compostos T75.1.1 a T75.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 76: Esta tabela descreve os 172 compostos T76.1.1 a T76.1.172 de

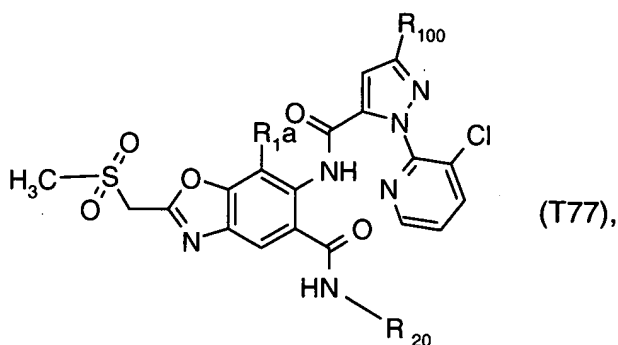
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 77: Esta tabela descreve os 172 compostos T77.1.1 a T77.1.172 de

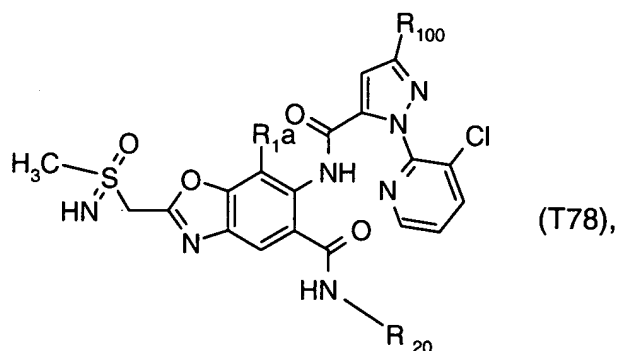
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 78: Esta tabela descreve os 172 compostos T78.1.1 a T78.1.172 de

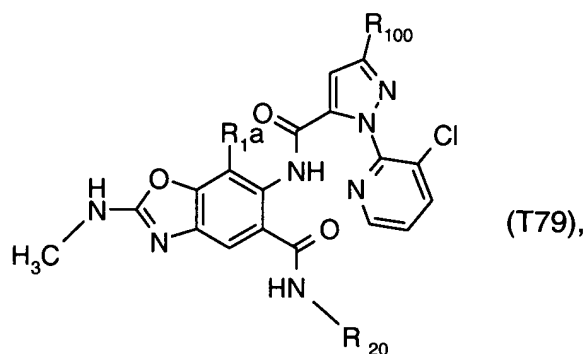
15 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 79: Esta tabela descreve os 172 compostos T79.1.1 a T79.1.172 de

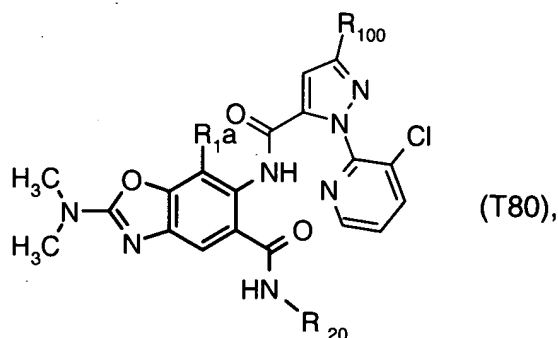
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 80: Esta tabela descreve os 172 compostos T80.1.1 a T80.1.172 de

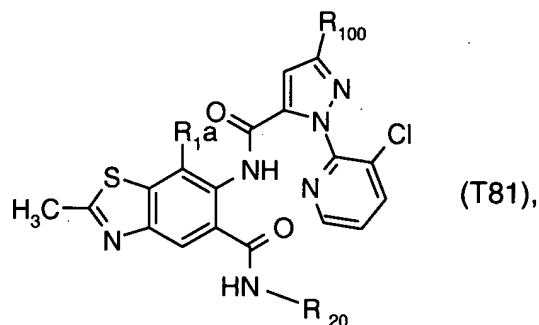
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente,

apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

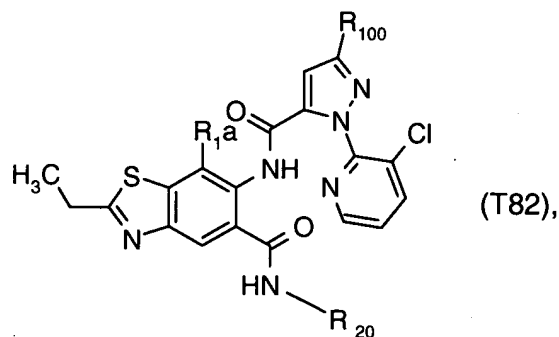
Tabela 81: Esta tabela descreve os 172 compostos T81.1.1 a T81.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 5 R_{1a}, R₂₀ e R₁₀₀ tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

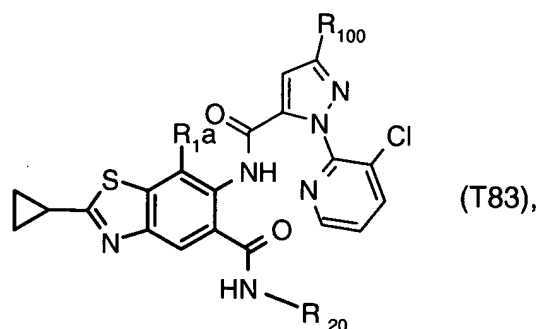
Tabela 82: Esta tabela descreve os 172 compostos T82.1.1 a T82.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis

- 10 R_{1a}, R₂₀ e R₁₀₀ tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

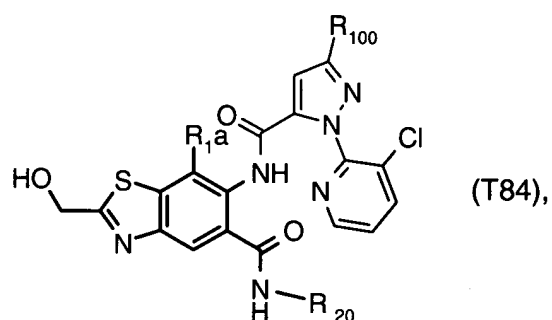
Tabela 83: Esta tabela descreve os 172 compostos T83.1.1 a T83.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 84: Esta tabela descreve os 172 compostos T84.1.1 a T84.1.172 de

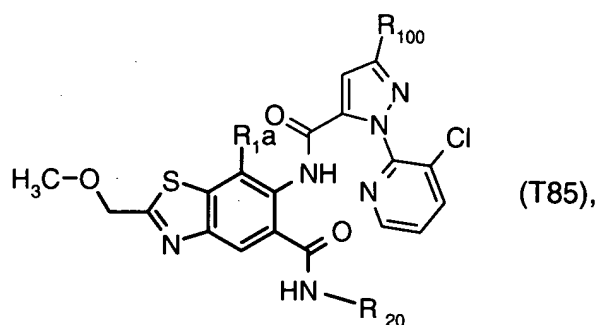
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

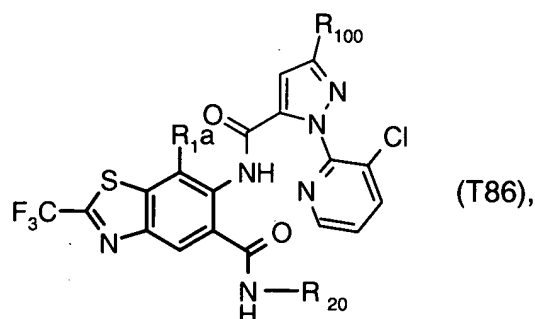
Tabela 85: Esta tabela descreve os 172 compostos T85.1.1 a T85.1.172 de

10 fórmula



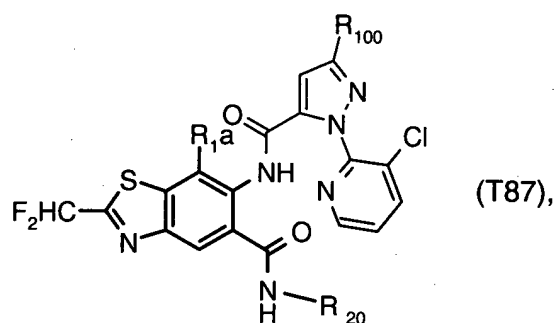
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 86: Esta tabela descreve os 172 compostos T86.1.1 a T86.1.172 de fórmula



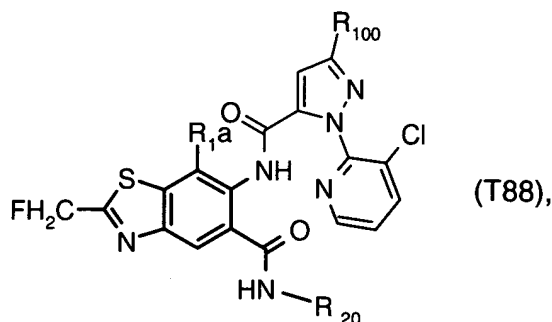
- em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 87: Esta tabela descreve os 172 compostos T87.1.1 a T87.1.172 de fórmula

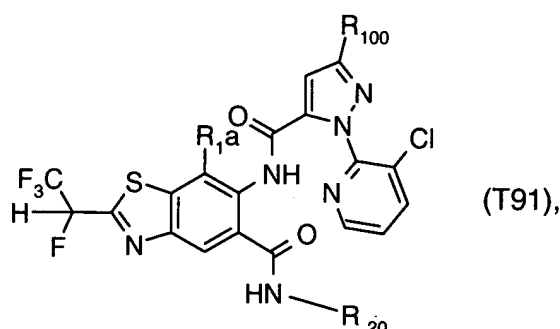


- em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 88: Esta tabela descreve os 172 compostos T88.1.1 a T88.1.172 de fórmula



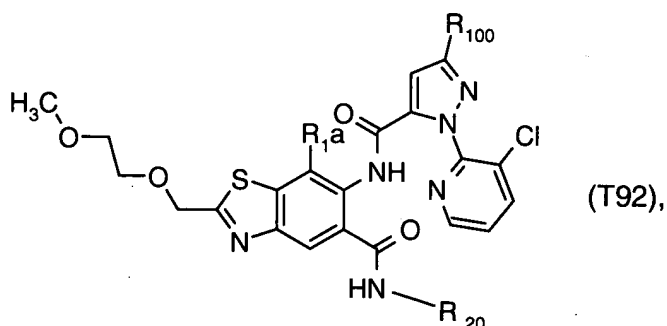
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 92: Esta tabela descreve os 172 compostos T92.1.1 a T92.1.172 de

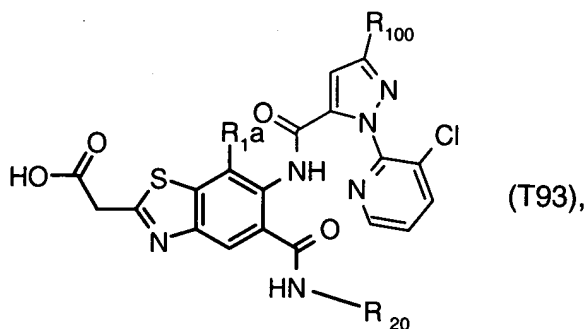
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

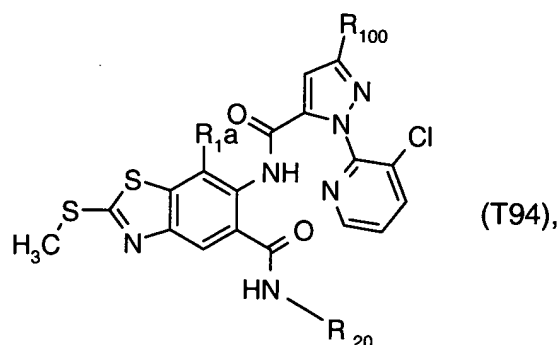
Tabela 93: Esta tabela descreve os 172 compostos T93.1.1 a T93.1.172 de

10 fórmula



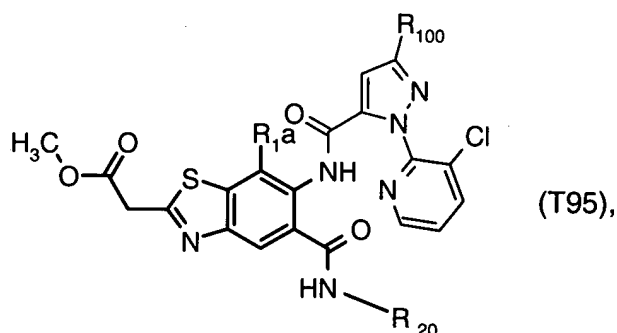
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 94: Esta tabela descreve os 172 compostos T94.1.1 a T94.1.172 de fórmula



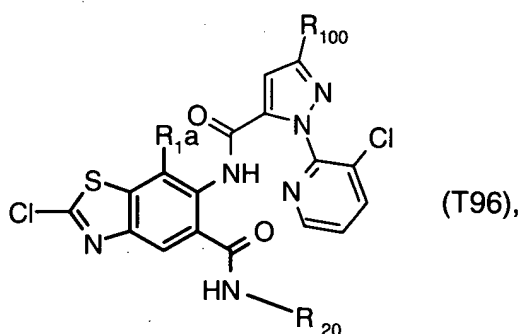
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 95: Esta tabela descreve os 172 compostos T95.1.1 a T95.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

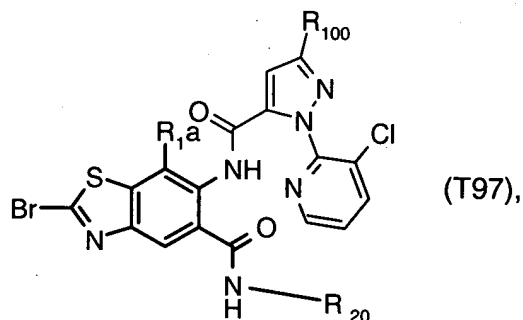
Tabela 96: Esta tabela descreve os 172 compostos T96.1.1 a T96.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 97: Esta tabela descreve os 172 compostos T97.1.1 a T97.1.172 de

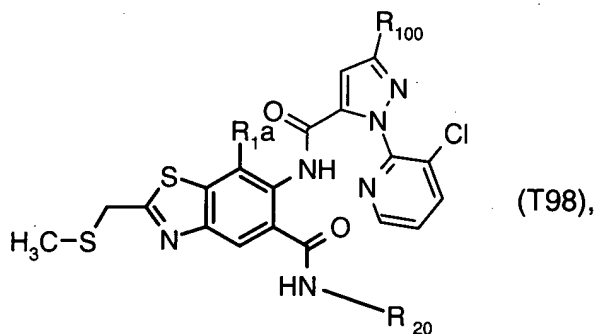
5 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 98: Esta tabela descreve os 172 compostos T98.1.1 a T98.1.172 de

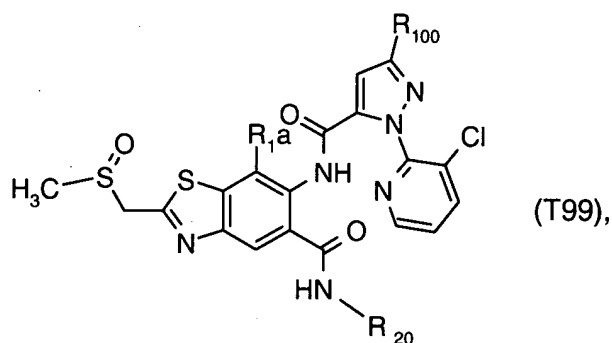
10 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 99: Esta tabela descreve os 172 compostos T99.1.1 a T99.1.172 de

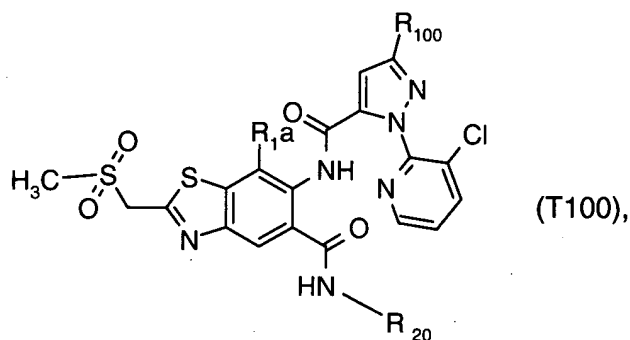
15 fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 100: Esta tabela descreve os 172 compostos T100.1.1 a T100.1.172

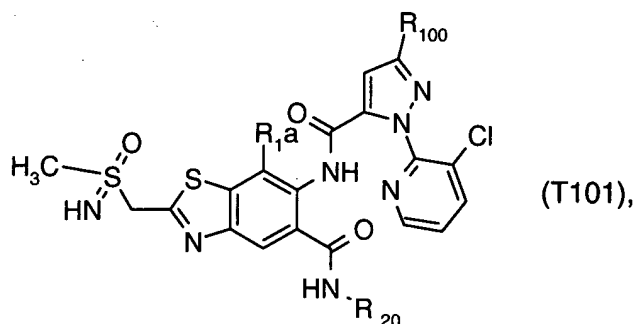
5 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

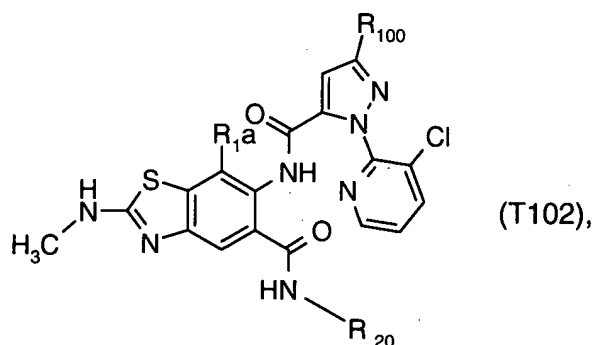
Tabela 101: Esta tabela descreve os 172 compostos T101.1.1 a T101.1.172

10 de fórmula



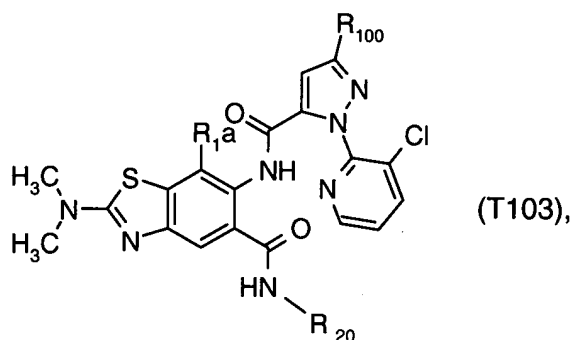
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 102: Esta tabela descreve os 172 compostos T102.1.1 a T102.1.172 de fórmula



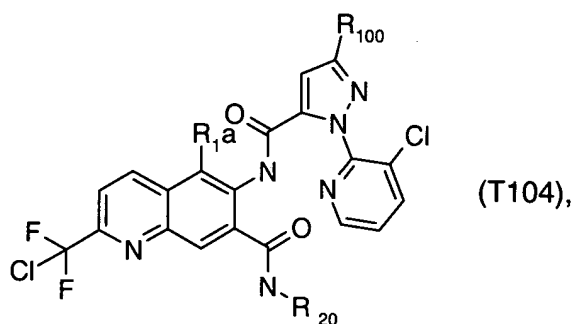
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 103: Esta tabela descreve os 172 compostos T103.1.1 a T103.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

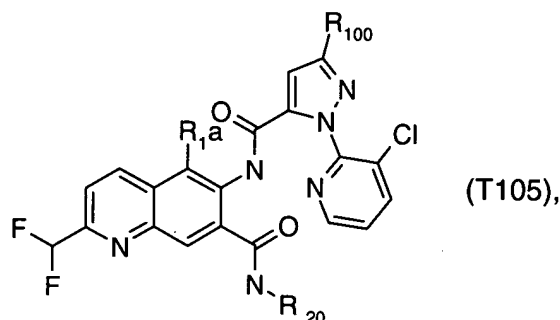
Tabela 104: Esta tabela descreve os 172 compostos T104.1.1 a T104.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 105: Esta tabela descreve os 172 compostos T105.1.1 a T105.1.172

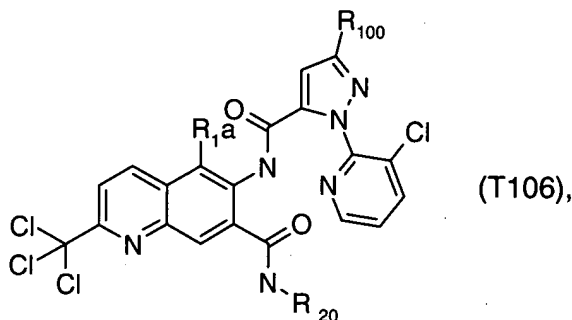
5 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 106: Esta tabela descreve os 172 compostos T106.1.1 a T106.1.172

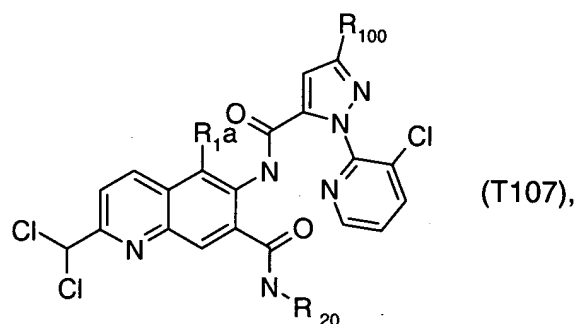
10 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 107: Esta tabela descreve os 172 compostos T107.1.1 a T107.1.172

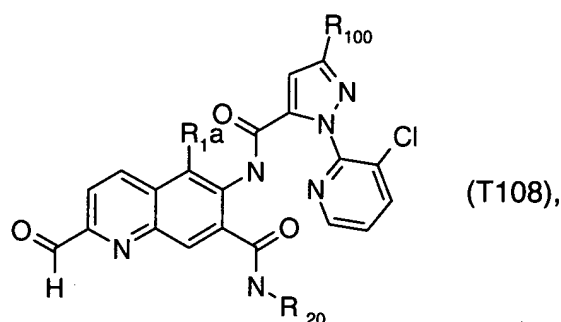
15 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 108: Esta tabela descreve os 172 compostos T108.1.1 a T108.1.172

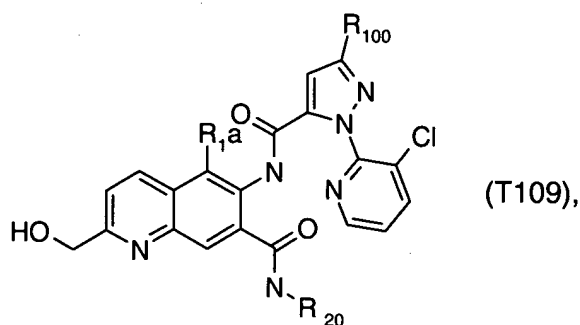
5 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

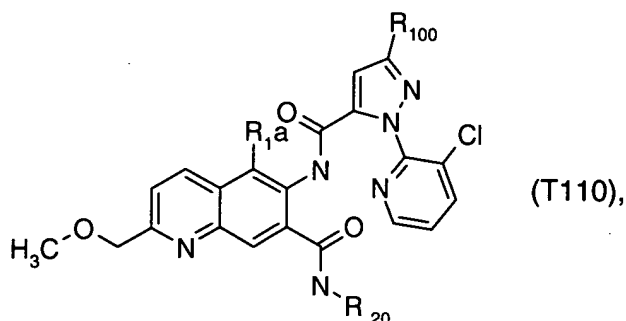
Tabela 109: Esta tabela descreve os 172 compostos T109.1.1 a T109.1.172

10 de fórmula



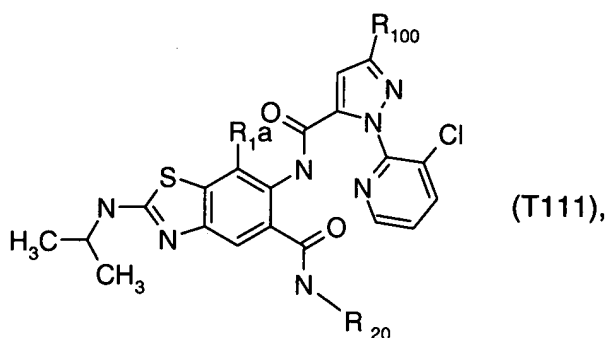
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 110: Esta tabela descreve os 172 compostos T110.1.1 a T109.1.172 de fórmula



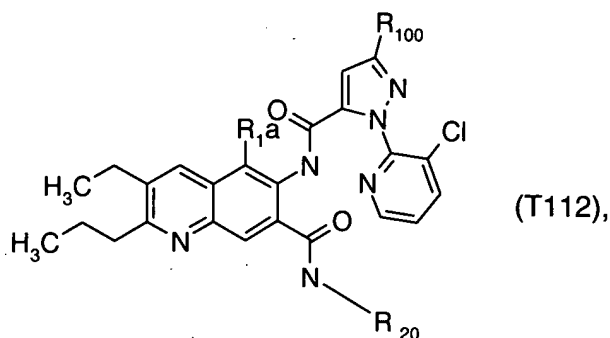
- em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 111: Esta tabela descreve os 172 compostos T111.1.1 a T111.1.172 de fórmula



- em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

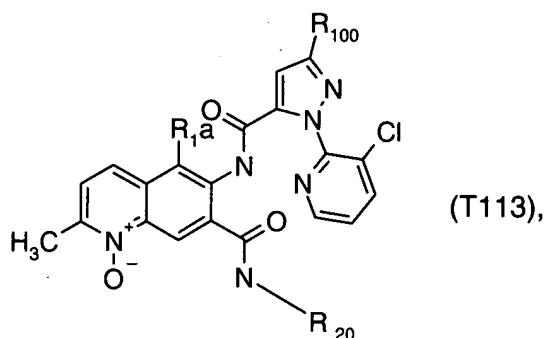
Tabela 112: Esta tabela descreve os 172 compostos T112.1.1 a T112.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 113: Esta tabela descreve os 172 compostos T113.1.1 a T113.1.172

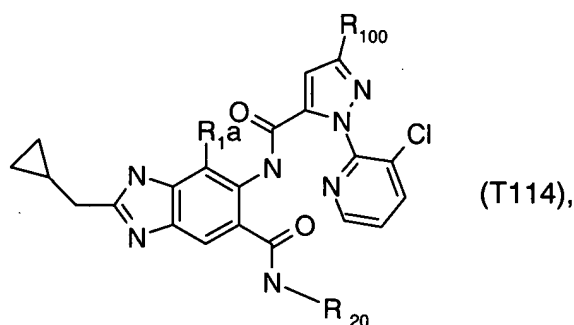
5 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 114: Esta tabela descreve os 172 compostos T114.1.1 a T114.1.172

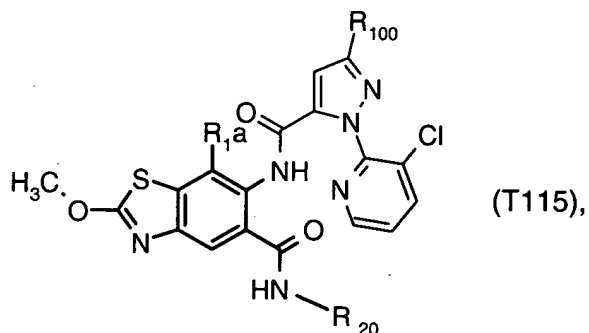
10 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 115: Esta tabela descreve os 172 compostos T115.1.1 a T115.1.172

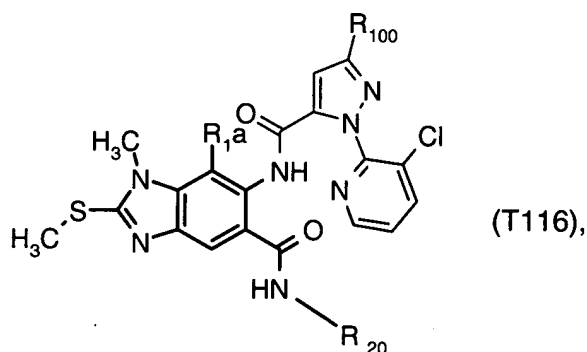
15 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 116: Esta tabela descreve os 172 compostos T116.1.1 a T116.1.172

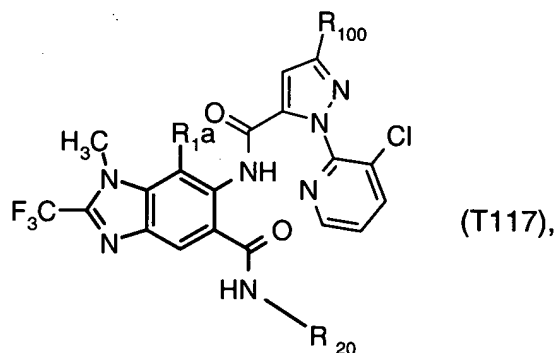
5 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 117: Esta tabela descreve os 172 compostos T117.1.1 a T117.1.172

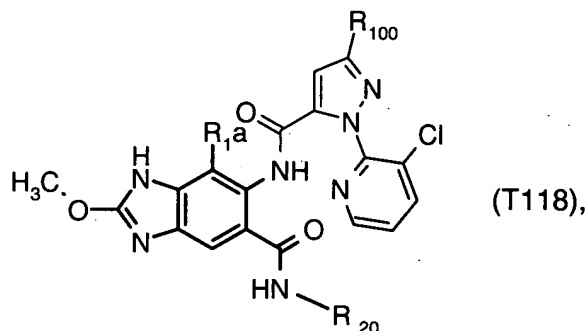
10 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente,

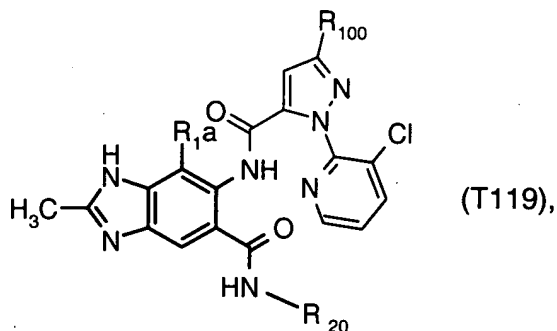
apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 118: Esta tabela descreve os 172 compostos T118.1.1 a T118.1.172 de fórmula



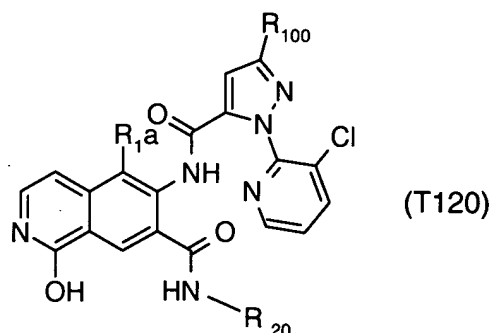
em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis
 5 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 119: Esta tabela descreve os 172 compostos T119.1.1 a T119.1.172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis
 10 R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Tabela 120: Esta tabela descreve os 172 compostos T120,1 a T120,172 de fórmula



em que, para cada destes 172 compostos específicos, cada dos variáveis R_{1a} , R_{20} e R_{100} tem o significado específico dado na linha correspondente, apropriadamente selecionado das linhas 172 A.1.1 a A.1.172 da Tabela A.

Exemplos de formulação (% = porcentagem por peso)

5	<u>Exemplo F1: Concentrados de Emulsão</u>	a)	b)	c)
	Ingrediente ativo	25%	40%	50%
	Dodecilbenzenossulfonato de cálcio	5%	8%	6%
	Éter de polietileno glicol de óleo castor (36 mol de EO)	5%	-	-
	Éter de tributilfenoxipolietileno (30 mol de EO)	-	12%	4%
10	Cicloexanona	-	15%	20%
	Mistura de xileno	65%	25%	20%

Emulsões de qualquer concentração desejada podem ser preparadas de tais concentrados por diluição com água.

	<u>Exemplo F2: Soluções</u>	a)	b)	c)	d)
15	Ingrediente ativo 80%	10%	5%	95%	
	Éter de monometila de etileno glicol	20%	-	-	-
	Polietileno glicol MW 400	-	70%	-	-
	N-metilpirolid-2-ona	-	20%	-	-
	Óleo de coco epoxidado	-	-	1%	5%
20	Éter de petróleo (faixa de ebulição: 160-190°)	-	-	94%	-

As soluções são adequadas para usar na forma de microgotas.

	<u>Exemplo F3: Grânulos</u>	a)	b)	c)	d)
	Ingrediente ativo 5%	10%	8%	21%	
	Caulim	94%	-	79%	54%
25	Sílica altamente dispersa	1%	-	13%	7%
	Atapugita	-	90%	-	18%

O ingrediente ativo é dissolvido em diclorometano, a solução é vaporizada sobre o veículo(s), e o solvente é subsequente evaporado a vácuo.

Exemplo F4: Pós

	a)	b)
5 Ingrediente ativo 2%	5%	
Sílica altamente dispersa	1%	5%
Tálco	97%	-
Caulim	-	90%

Pós prontos para uso são obtidos misturando imediatamente os veículos e o ingrediente ativo.

Exemplo F5: Pós umectáveis

	a)	b)	c)
Ingrediente ativo 25%	50%	75%	
Lignossulfonato de sódio	5%	5%	-
Lauril sulfato de de sódio	3%	-	5%
15 Diisobutilnaftalenossulfonato de sódio	-	6%	10%
Octilfenoxipoliétileno glicol éter (7-8 mols de EO)	-	2%	-
Sílica altamente dispersa	5%	10%	10%
Caulim	62%	27%	-

20 O ingrediente ativo é misturado com os aditivos e a mistura é moída inteiramente em um moinho adequado. Isto fornece pós umectáveis, que podem ser diluídos com água para fornecer suspensões de qualquer concentração desejada.

Exemplo F6: Grânulos extrusores

25 Ingrediente ativo 10%	
Lignossulfonato de sódio	2%
Carboximetilcelulose	1%
Caulim	87%

30 O ingrediente ativo é misturado com os aditivos, e a mistura é moída, umedecida com água, extrusada, granulada e secada em um fluxo de ar.

Exemplo F7: Grânulos revestidos

Ingrediente ativo	3%
Polietileno glicol (PM 200)	3%
Caulim	94%

- Em um misturador, o ingrediente ativo finamente moído é aplicado uniformemente ao caulim, que foi umedecido com o polietileno glicol. Isto forneceu grânulos revestidos por pó livre.

Exemplo F8: Concentrado de suspensão

Ingrediente ativo 40%

Etileno glicol	10%
10 Éter de nonilfenoxipolietileno glicol (15 mol de EO)	6%
lignossulfonato de sódio	10%
Carboximetilcelulose	1%
37% de solução de formaldeído aquosa	0,2%
Óleo de silicone (75% de emulsão aquosa)	0,8%
15 Água	32%

O ingrediente ativo finamente moído é misturado intimamente com os aditivos. As suspensões de qualquer concentração desejada podem ser preparadas do concentrado de suspensões desse modo resultantes por diluição com água.

- 20 A atividade das composições de acordo com a invenção pode ser ampliada consideravelmente, e adaptada para predominar circunstâncias, adicionando-se outros ingredientes inseticidamente, acaricidamente e/ou fungicidamente ativos. As misturas dos compostos de fórmula I com outros ingredientes inseticidamente, acaricidamente e/ou fungicidamente
- 25 ativos podem também ter vantagens surpreendentes que podem também ser descritas, em um sentido mais amplo, como atividade sinérgica. Por exemplo, melhor tolerância por plantas, fitotoxicidade reduzida, insetos pode ser controlada em estágios de desenvolvimento diferentes ou comportamento melhorado durante produção, por exemplo, durante moagem ou mistura,
- 30 durante armazenagem ou durante seu uso.

As adições adequadas a ingredientes ativos aqui são, por exemplo, representativas das seguintes classes de ingredientes ativos: compos-

tos organofosforosos, derivados de nitrofenol, tiouréias, hormônios juvenis, formamidinas, derivados de benzofenona, uréias, derivados de pirrol, carbamatas, piretróide, hidrocarbonos clorados, aciluréias, derivados de piridil-metilenoamônio, macrolídeos, neonicotinóides e preparações de *Bacillus turingiensis*.

As misturas seguintes dos compostos de fórmula I com ingredientes ativos são preferidas (a abreviação "TX" significa "um composto selecionado do grupo consistindo nos compostos das fórmulas T1 a T120 descritas nas Tabelas 1 a 120 da presente invenção"):

- 5 um adjuvante selecionado do grupo de substâncias consistindo em óleos de petróleo (nome alternativo) (628) e TX,
- uma acaricida selecionada do grupo de substâncias consistindo em 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol (nome de IUPAC) (910) e TX, benzenossulfonato de 2,4-diclorofenila (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1059) e TX, 2-flúor-*N*-metil-*N*-1-naftilacetamida (nome de IUPAC) (1295) e TX, de 4-clorofenil fenila sulfona (nome de IUPAC) (981) e TX, abamectina (1) e TX, acequinocil (3) e TX, acetoprol [CCN] e TX, acrinatrina (9) e TX, aldicarb (16) e TX, aldoxicarb (863) e TX, alfa-dipermetrina (202) e TX, amidition (870) e TX, amidoflumet [CCN] e TX, amidotioato (872) e TX, amiton (875) e TX, oxilato de hidrogênio de amiton (875) e TX, amitraz (24) e TX, aramito (881) e TX, óxido arsenoso (882) e TX, AVI 382 (código de composto) e TX, AZ 60541 (código de composto) e TX, azinfos-etila (44) e TX, azinfos-metila (45) e TX, azobenzeno (nome de IUPAC) (888) e TX, azociclotina (46) e TX, azotoato (889) e TX, benomila (62) e TX, benoxafos (nome alternativo) [CCN] e TX, benzoximato (71) e TX, benzoato de benzila (nome de IUPAC) [CCN] e TX, bifenazato (74) e TX, bifentrina (76) e TX, binapacril (907) e TX, brofenvalerato (nome alternativo) e TX, bromociclono (918) e TX, bromofos (920) e TX, bromofos-etila (921) e TX, bromopropilato (94) e TX, buprofezina (99) e TX, butocarboxim (103) e TX, butoxicarboxim (104) e TX, butilpiridaben (nome alternativo) e TX, polissulfeto de cálcio (nome de IUPAC) (111) e TX, canfeclor (941) e TX, carbanolato (943) e TX, carbaril (115) e TX, carbofurano (118) e TX, carbofenotion (947) e TX, CGA 50'439

(código de desenvolvimento) (125) e TX, cinometionat (126) e TX, clorbensida (959) e TX, clordimefórmio (964) e TX, cloridrato de clordimefórmio (964) e TX, clorfenapiro (130) e TX, clorfenetol (968) e TX, clorfenoson (970) e TX, clorfensulfeto (971) e TX, clorfenvinfos (131) e TX, clorobenzilato (975) e TX, cloromebuform (977) e TX, clorometiuron (978) e TX, cloropropilato (983) e TX, clorpirifos (145) e TX, clorpirifos-metila (146) e TX, clortiofos (994) e TX, cinerina I (696) e TX, cinerina II (696) e TX, cinerinas (696) e TX, clofentenzina (158) e TX, closantel (nome alternativo) [CCN] e TX, coumafos (174) e TX, crotamiton (nome alternativo) [CCN] e TX, crotoxifos (1010) e TX, cufraneb (1013) e TX, ciantoato (1020) e TX, ciflumetofen (CAS Registro Nº: 400882-07-7) e TX, cialotrina (196) e TX, ciexatina (199) e TX, dipermetrina (201) e TX, DCPM (1032) e TX, DDT (219) e TX, demefion (1037) e TX, demefion-O (1037) e TX, demefion-S (1037) e TX, demeton (1038) e TX, demeton-metila (224) e TX, demeton-O (1038) e TX, demeton-O-metila (224) e TX, demeton-S (1038) e TX, demeton-S-metila (224) e TX, demeton-S-metilsulfon (1039) e TX, diafentiuron (226) e TX, dialifos (1042) e TX, diazinon (227) e TX, diclofuanid (230) e TX, diclorvos (236) e TX, diclifos (nome alternativo) e TX, dicofol (242) e TX, dicrotofos (243) e TX, dienoclor (1071) e TX, dimefox (1081) e TX, dimetoato (262) e TX, dinactina (nome alternativo) (653) e TX, dinex (1089) e TX, dinex-diclexina (1089) e TX, dinobuton (269) e TX, dinocap (270) e TX, dinocap-4 [CCN] e TX, dinocap-6 [CCN] e TX, dinoclon (1090) e TX, dinopenton (1092) e TX, dinossulfon (1097) e TX, dinoterbon (1098) e TX, dioxation (1102) e TX, sulfona de difenila (nome de IUPAC) (1103) e TX, dissulfiram (nome alternativo) [CCN] e TX, dissulfoton (278) e TX, DNOC (282) e TX, dofenapin (1113) e TX, doramectina (nome alternativo) [CCN] e TX, endossulfan (294) e TX, endotion (1121) e TX, EPN (297) e TX, eprinomectina (nome alternativo) [CCN] e TX, etion (309) e TX, etoato-metila (1134) e TX, etoxazol (320) e TX, etrimfos (1142) e TX, fenazaflor (1147) e TX, fenazaquina (328) e TX, óxido de fenbutatina (330) e TX, fenotiocarb (337) e TX, fenpropatrina (342) e TX, fenpirad (nome alternativo) e TX, fenpiroximato (345) e TX, fenson (1157) e TX, fentrifanil (1161) e TX, fenvalerato (349) e TX, fipronil (354) e TX, fluacripirim (360) e TX, fluazuron

- (1166) e TX, flubenzimina (1167) e TX, flucicloxiuron (366) e TX, flucitrinato (367) e TX, fluenetil (1169) e TX, flufenoxuron (370) e TX, flumetrina (372) e TX, fluorbensida (1174) e TX, fluvalinato (1184) e TX, FMC 1137 (código de desenvolvimento) (1185) e TX, formetanato (405) e TX, cloridrato de formetanato (405) e TX, formotion (1192) e TX, formparanato (1193) e TX, gama-HCH (430) e TX, gliodina (1205) e TX, halfenprox (424) e TX, heptenofos (432) e TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecil (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1216) e TX, hexitiazox (441) e TX, iodometano (nome de IUPAC) (542) e TX, isocarbofos (nome alternativo) (473) e TX, *O*-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropila (nome de IUPAC) (473) e TX, ivermectina (nome alternativo) [CCN] e TX, jasmolina I (696) e TX, jasmolina II (696) e TX, jodfenfos (1248) e TX, lindano (430) e TX, lufenuron (490) e TX, malation (492) e TX, malonoben (1254) e TX, mecarbam (502) e TX, mefosfolan (1261) e TX, mesulfen (nome alternativo) [CCN] e TX, metacrifos (1266) e TX, metamidofos (527) e TX, metidation (529) e TX, metiocarb (530) e TX, metomil (531) e TX, brometo de metila (537) e TX, metolcarb (550) e TX, mevinfos (556) e TX, mexacarbato (1290) e TX, milbemectina (557) e TX, oxima de milbemicina (nome alternativo) [CCN] e TX, mipafox (1293) e TX, monocrotofos (561) e TX, morfotion (1300) e TX, moxidectina (nome alternativo) [CCN] e TX, naled (567) e TX, NC-184 (código de composto) e TX, NC-512 (código de composto) e TX, nifluridida (1309) e TX, nicomicinas (nome alternativo) [CCN] e TX, nitrilacarb (1313) e TX, nitrilacarb 1:1 complexo de cloreto de zinco (1313) e TX, NNI-0101 (código de composto) e TX, NNI-0250 (código de composto) e TX, ometoato (594) e TX, oxamil (602) e TX, oxidoprofos (1324) e TX, oxidissulfoton (1325) e TX, pp'-DDT (219) e TX, paration (615) e TX, permetrina (626) e TX, óleos de petróleo (nome alternativo) (628) e TX, fencapton (1330) e TX, fentoato (631) e TX, forato (636) e TX, fosadona (637) e TX, fosfolan (1338) e TX, fosmet (638) e TX, fosfamidon (639) e TX, foxim (642) e TX, pirimifos-metila (652) e TX, policloroterpenos (nome tradicional) (1347) e TX, polinactinas (nome alternativo) (653) e TX, proclonol (1350) e TX, profenofos (662) e TX, promacil (1354) e TX, propargite (671) e TX, propetamfos (673) e TX, propoxur (678) e TX, protidation

- (1360) e TX, protoato (1362) e TX, piretrina I (696) e TX, piretrina II (696) e TX, piretrinas (696) e TX, piridaben (699) e TX, piridafention (701) e TX, pirimidifen (706) e TX, pirimitato (1370) e TX, quinalfos (711) e TX, quintiofos (1381) e TX, R-1492 (código de desenvolvimento) (1382) e TX, RA-17 (código de desenvolvimento) (1383) e TX, rotenona (722) e TX, escradan (1389) e TX, sebufos (nome alternativo) e TX, selamectina (nome alternativo) [CCN] e TX, SI-0009 (código de composto) e TX, sofamida (1402) e TX, espirodiclofen (738) e TX, espiromesifen (739) e TX, SSI-121 (código de desenvolvimento) (1404) e TX, sulfiram (nome alternativo) [CCN] e TX, sulfluramid (750) e TX, sulfotep (753) e TX, enxofre (754) e TX, SZI-121 (código de desenvolvimento) (757) e TX, tau-fluvalinato (398) e TX, tebufenpirad (763) e TX, TEPP (1417) e TX, terbam (nome alternativo) e TX, tetraclorvinfos (777) e TX, tetradifon (786) e TX, tetranactina (nome alternativo) (653) e TX, tetrasul (1425) e TX, tiafenox (nome alternativo) e TX, tiocarboxima (1431) e TX, tiofanox (800) e TX, tiometon (801) e TX, tioquinox (1436) e TX, turingiensina (nome alternativo) [CCN] e TX, triamifos (1441) e TX, triarateno (1443) e TX, triazofos (820) e TX, triazuron (nome alternativo) e TX, triclorfon (824) e TX, trifenofos (1455) e TX, trinactina (nome alternativo) (653) e TX, vamido-tion (847) e TX, vaniliprol [CCN] e YI-5302 (código de composto) e TX,
- 20 uma algicida selecionada do grupo de substâncias consistindo em betoxazina [CCN] e TX, dioctanoato de cobre (nome de IUPAC) (170) e TX, sulfato de cobre (172) e TX, cibutina [CCN] e TX, diclono (1052) e TX, diclorofen (232) e TX, endotal (295) e TX, fentina (347) e TX, lima hidratada [CCN] e TX, nabam (566) e TX, quinoclamina (714) e TX, quinonamid (1379) e TX, simazina (730) e TX, acetato de trifeniltina (nome de IUPAC) (347) e hidróxido de trifeniltina (nome de IUPAC) (347) e TX,
- 25 um antelmíntico selecionado do grupo de substâncias consistindo em abamectina (1) e TX, crufomato (1011) e TX, doramectina (nome alternativo) [CCN] e TX, emamectina (291) e TX, benzoato de emamectina (291) e TX, eprinomectina (nome alternativo) [CCN] e TX, ivermectina (nome alternativo) [CCN] e TX, oxima de milbemicina (nome alternativo) [CCN] e TX, moxidectina (nome alternativo) [CCN] e TX, piperazina [CCN] e TX, se-

lamectina (nome alternativo) [CCN] e TX, spinosad (737) e tiofanato (1435) e TX,

uma avicida selecionada do grupo de substâncias consistindo em cloralose (127) e TX, endrina (1122) e TX, fention (346) e TX, piridin-4-
5 amina (nome de IUPAC) (23) e estircnina (745) e TX,

um bactericida selecionado do grupo de substâncias consistindo em 1-hidróxi-1*H*-piridina-2-tiona (nome de IUPAC) (1222) e TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenossulfonamida (nome de IUPAC) (748) e TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) e TX, bronopol (97) e TX, dioctanoato de
10 cobre (nome de IUPAC) (170) e TX, hidróxido de cobre (nome de IUPAC) (169) e TX, cresol [CCN] e TX, diclorofen (232) e TX, dipiritiona (1105) e TX, dodicina (1112) e TX, fenaminossulf (1144) e TX, formaldeído (404) e TX, hidrargafen (nome alternativo) [CCN] e TX, casugamicina (483) e TX, hidrato de cloridrato de casugamicina (483) e TX, bis(dimetilditiocarbamato) de ní-
15 quel (nome de IUPAC) (1308) e TX, nitrapirina (580) e TX, octilinona (590) e TX, ácido oxolínico (606) e TX, oxitetraciclina (611) e TX, sulfato de hidroxiquinolina de potássio (446) e TX, probenazol (658) e TX, estreptomicina (744) e TX, sesquissulfato de estreptomicina (744) e TX, tecloftalam (766) e TX, e tiomersal (nome alternativo) [CCN] e TX,

20 um agente biológico selecionado do grupo de substâncias consistindo em *Adoxophyes orana* GV (nome alternativo) (12) e TX, *Agrobacterium radiobacter* (nome alternativo) (13) e TX, *Amblyseius* spp. (nome alternativo) (19) e TX, *Anagrapha falcifera* NPV (nome alternativo) (28) e TX, *Anagrus atomus* (nome alternativo) (29) e TX, *Aphelinus abdominalis* (nome
25 alternativo) (33) e TX, *Aphidius colemani* (nome alternativo) (34) e TX, *Aphidoletes aphidimyza* (nome alternativo) (35) e TX, *Autographa californica* NPV (nome alternativo) (38) e TX, *Bacillus firmus* (nome alternativo) (48) e TX, *Bacillus sphaericus* Neide (nome científico) (49) e TX, *Bacillus turingiensis* Berliner (nome científico) (51) e TX, *Bacillus turingiensis* subsp. *aizawai*
30 (nome científico) (51) e TX, *Bacillus turingiensis* subsp. *israelensis* (nome científico) (51) e TX, *Bacillus turingiensis* subsp. *japonensis* (nome científico) (51) e TX, *Bacillus turingiensis* subsp. *kurstaki* (nome científico) (51) e TX,

- Bacillus turingiensis* subsp. *tenebrionis* (nome científico) (51) e TX, *Beauveria bassiana* (nome alternativo) (53) e TX, *Beauveria brongniartii* (nome alternativo) (54) e TX, *Chrysoperla carnea* (nome alternativo) (151) e TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (nome alternativo) (178) e TX, *Cydia pomonella* GV (nome alternativo) (191) e TX, *Dacnusa sibirica* (nome alternativo) (212) e TX, *Diglyphus isaea* (nome alternativo) (254) e TX, *Encarsia formosa* (nome científico) (293) e TX, *Eretmocerus eremicus* (nome alternativo) (300) e TX, *Helicoverpa zea* NPV (nome alternativo) (431) e TX, *Heterorhabditis bacteriophora* e *H. megidis* (nome alternativo) (433) e TX, *Hippodamia convergens* (nome alternativo) (442) e TX, *Leptomastix dactylopii* (nome alternativo) (488) e TX, *Macrolophus caliginosus* (nome alternativo) (491) e TX, *Mamestra brassicae* NPV (nome alternativo) (494) e TX, *Metaphycus helvolus* (nome alternativo) (522) e TX, *Metarhizium anisopliae* var. *acridum* (nome científico) (523) e TX, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae* (nome científico) (523) e TX, *Neodiprion sertifer* NPV e *N. lecontei* NPV (nome alternativo) (575) e TX, *Orius* spp. (nome alternativo) (596) e TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (nome alternativo) (613) e TX, *Phytoseiulus persimilis* (nome alternativo) (644) e TX, *Spodoptera exigua* multicapsid nuclear polyhedrosis virus (nome científico) (741) e TX, *Steinernema bibionis* (nome alternativo) (742) e TX, *Steinernema carpocapsae* (nome alternativo) (742) e TX, *Steinernema feltiae* (nome alternativo) (742) e TX, *Steinernema glaseri* (nome alternativo) (742) e TX, *Steinernema riobrave* (nome alternativo) (742) e TX, *Steinernema riobrave* (nome alternativo) (742) e TX, *Steinernema scapterisci* (nome alternativo) (742) e TX, *Steinernema* spp. (nome alternativo) (742) e TX, *Trichogramma* spp. (nome alternativo) (826) e TX, *Typhlodromus occidentalis* (nome alternativo) (844) e *Verticillium lecanii* (nome alternativo) (848) e TX,

um esterilant de mancha selecionado do grupo de substâncias consistindo em iodometano (nome de IUPAC) (542) e brometo de metila (537) e TX,

um cemoesterilant selecionado do grupo de substâncias consistindo em afolato [CCN] e TX, bisazir (nome alternativo) [CCN] e TX, busulfan

- (nome alternativo) [CCN] e TX, diflubenzuron (250) e TX, dimatif (nome alternativo) [CCN] e TX, hemel [CCN] e TX, hempa [CCN] e TX, metepa [CCN] e TX, metiotepa [CCN] e TX, afolato de metila [CCN] e TX, morzid [CCN] e TX, penfluron (nome alternativo) [CCN] e TX, tepa [CCN] e TX, tioempa
- 5 (nome alternativo) [CCN] e TX, tiotepa (nome alternativo) [CCN] e TX, treta-
mina (nome alternativo) [CCN] e uredepa (nome alternativo) [CCN] e TX,
- um feromona 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
de IUPAC) (222) e TX, acetato de (*E*)-tridec-4-en-1-ila (nome de IUPAC)
- 10 (829) e TX, (*E*)-6-metilept-2-en-4-ol (nome de IUPAC) (541) e TX, (*E* e TX,
Z)-tetradeca-4 e TX, acetato de 10-dien-1-ila (nome de IUPAC) (779) e TX,
acetato de (*Z*)-dodec-7-en-1-ila (nome de IUPAC) (285) e TX, (*Z*)-hexadec-
11-enal (nome de IUPAC) (436) e TX, acetato de (*Z*)-hexadec-11-en-1-ila
(nome de IUPAC) (437) e TX, acetato de (*Z*)-hexadec-13-en-11-in-1-ila (no-
- 15 me de IUPAC) (438) e TX, (*Z*)-icos-13-en-10-ona (nome de IUPAC) (448) e
TX, (*Z*)-tetradec-7-en-1-al (nome de IUPAC) (782) e TX, (*Z*)-tetradec-9-en-1-
ol (nome de IUPAC) (783) e TX, acetato de (*Z*)-tetradec-9-en-1-ila (nome de
IUPAC) (784) e TX, (7*E* e TX, 9*Z*)-dodeca-7 e TX, acetato de 9-dien-1-ila
(nome de IUPAC) (283) e TX, (9*Z* e TX, 11*E*)-tetradeca-9 e TX, acetato de
- 20 11-dien-1-ila (nome de IUPAC) (780) e TX, (9*Z* e TX, 12*E*)-tetradeca-9 e TX,
acetato de 12-dien-1-ila (nome de IUPAC) (781) e TX, 14-metiloctadec-1-
eno (nome de IUPAC) (545) e TX, 4-metilnonan-5-ol com 4-metilnonan-5-
ona (nome de IUPAC) (544) e TX, alfa-multistriatina (nome alternativo)
[CCN] e TX, brevicomina (nome alternativo) [CCN] e TX, codlure (nome
- 25 alternativo) [CCN] e TX, codlemone (nome alternativo) (167) e TX, cuelure
(nome alternativo) (179) e TX, disarlure (277) e TX, acetato de dodec-8-en-
1-ila (nome de IUPAC) (286) e TX, acetato de dodec-9-en-1-ila (nome de
IUPAC) (287) e TX, dodeca-8 e TX, acetato de 10-dien-1-ila (nome de IU-
PAC) (284) e TX, dominicalure (nome alternativo) [CCN] e TX, 4-
- 30 metiloctanoato de etila (nome de IUPAC) (317) e TX, eugenol (nome alterna-
tivo) [CCN] e TX, frontalina (nome alternativo) [CCN] e TX, gossiplure (nome
alternativo) (420) e TX, grandlure (421) e TX, grandlure I (nome alternativo)

- (421) e TX, grandlure II (nome alternativo) (421) e TX, grandlure III (nome alternativo) (421) e TX, grandlure IV (nome alternativo) (421) e TX, hexalure [CCN] e TX, ipsdienol (nome alternativo) [CCN] e TX, ipsenol (nome alternativo) [CCN] e TX, japonilure (nome alternativo) (481) e TX, lineatina (nome alternativo) [CCN] e TX, litlure (nome alternativo) [CCN] e TX, looplure (nome alternativo) [CCN] e TX, medlure [CCN] e TX, ácido megatomóico (nome alternativo) [CCN] e TX, eugenol de metila (nome alternativo) (540) e TX, muscalure (563) e TX, octadeca-2 e TX, acetato de 13-dien-1-ila (nome de IUPAC) (588) e TX, octadeca-3 e TX, acetato de 13-dien-1-ila (nome de IUPAC) (589) e TX, orfralure (nome alternativo) [CCN] e TX, orictalure (nome alternativo) (317) e TX, ostramona (nome alternativo) [CCN] e TX, siglure [CCN] e TX, sordidina (nome alternativo) (736) e TX, sulcatol (nome alternativo) [CCN] e TX, acetato de tetradec-11-en-1-ila (nome de IUPAC) (785) e TX, trimedlure (839) e TX, trimedlure A (nome alternativo) (839) e TX, trimedlure B₁ (nome alternativo) (839) e TX, trimedlure B₂ (nome alternativo) (839) e TX, trimedlure C (nome alternativo) (839) e trunc-call (nome alternativo) [CCN] e TX,

- um repelente de inseto selecionado do grupo de substâncias consistindo em 2-(octiltio)etanol (nome de IUPAC) (591) e TX, butopironoxila (933) e TX, butóxi(polipropileno glicol) (936) e TX, adipato de dibutila (nome de IUPAC) (1046) e TX, ftalato de dibutila (1047) e TX, succinato de dibutila (nome de IUPAC) (1048) e TX, dietiltoluamida [CCN] e TX, carbato de dimetila [CCN] e TX, ftalato de dimetila [CCN] e TX, hexanediol de etila (1137) e TX, hexamida [CCN] e TX, metoquin-butila (1276) e TX, metilneodecanamida [CCN] e TX, oxamato [CCN] e picaridin [CCN] e TX,

- um inseticida selecionado do grupo de substâncias consistindo em 1 e TX, 1-dicloro-1-nitroetano (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1058) e TX, 1 e TX, 1-dicloro-2 e TX, 2-bis(4-etilfenil)etano (nome de IUPAC) (1056) e TX, 1 e TX, 2-dicloropropano (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1062) e TX, 1 e TX, 2-dicloropropano com 1 e TX, 3-dicloropropeno (nome de IUPAC) (1063) e TX, 1-bromo-2-cloroetano (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (916) e TX, 2 e TX, 2 e TX, acetato de 2-tricloro-1-(3 e

- TX, 4-diclorofenil)etila (nome de IUPAC) (1451) e TX, 2 e TX, fosfato de metila de 2-etilsulfiniletila de 2-diclorovinila (nome de IUPAC) (1066) e TX, 2-(1 e TX, dimetilcarbamato de 3-ditiolan-2-il)fenila (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1109) e TX, tiocianato de 2-(2-butoxietóxi)etila (IUPAC/nome de
- 5 Abstratos Químicos) (935) e TX, 2-(4 e TX, 5-dimetil-1 e TX, metilcarbamato de 3-dioxolan-2-il)fenila (IUPAC/ Nome de Abstratos Químicos) (1084) e TX, 2-(4-cloro-3 e TX, 5-xililóxi)etanol (nome de IUPAC) (986) e TX, fosfato de dietila de 2-clorovinila (nome de IUPAC) (984) e TX, 2-imidazolidona (nome de IUPAC) (1225) e TX, 2-isovalerilindan-1 e TX, 3-diona (nome de IUPAC)
- 10 (1246) e TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenila (nome de IUPAC) (1284) e TX, laurato de 2-tiocianatoetila (nome de IUPAC) (1433) e TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno (nome de IUPAC) (917) e TX, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ila (nome de IUPAC) (1283) e TX, 4-metil(prop-2-inil)amino-3 e TX, metilcarbamato de 5-xilila (nome de IUPAC)
- 15 (1285) e TX, 5 e TX, dimetilcarbamato de 5-dimetil-3-oxociclohex-1-enila (nome de IUPAC) (1085) e TX, abamectina (1) e TX, acefato (2) e TX, acetamiprid (4) e TX, acetion (nome alternativo) [CCN] e TX, acetoprol [CCN] e TX, acrinatrina (9) e TX, acrilonitrilo (nome de IUPAC) (861) e TX, alanicarb (15) e TX, aldicarb (16) e TX, aldoxicarb (863) e TX, aldrina (864) e TX, alletrina (17) e TX, alosamidina (nome alternativo) [CCN] e TX, alixicarb (866) e TX, alfa-cipermetrina (202) e TX, alfa-ecdisona (nome alternativo) [CCN] e TX, fosfeto de alumínio (640) e TX, amidition (870) e TX, amidotioato (872) e TX, aminocarb (873) e TX, amiton (875) e TX, oxilato de hidrogênio de amiton (875) e TX, amitraz (24) e TX, anabasina (877) e TX, atidation (883) e
- 25 TX, AVI 382 (código de composto) e TX, AZ 60541 (código de composto) e TX, azadiractina (nome alternativo) (41) e TX, azametifos (42) e TX, azinfosetila (44) e TX, azinfos-metila (45) e TX, azotoato (889) e TX, *Bacillus turin-giensis* delta endotoxins (nome alternativo) (52) e TX, hexafluorossilicato de bário (nome alternativo) [CCN] e TX, polissulfeto de bário (IUPAC/nome de
- 30 Abstratos Químicos) (892) e TX, bartrina [CCN] e TX, Baier 22/190 (código de desenvolvimento) (893) e TX, Baier 22408 (código de desenvolvimento) (894) e TX, bendiocarb (58) e TX, benfuracarb (60) e TX, bensultap (66) e

TX, beta-ciflutrina (194) e TX, beta-dipermetrina (203) e TX, bifentrina (76) e TX, bioaletrina (78) e TX, isômero de S-ciclopentenila bioaletrina (nome alternativo) (79) e TX, bioetanometrina [CCN] e TX, biopermetrina (908) e TX, biorresmetrina (80) e TX, bis(2-cloroetil)éter (nome de IUPAC) (909) e TX, bistrifluron (83) e TX, borax (86) e TX, brofenvalerato (nome alternativo) e TX, bromfenvinfos (914) e TX, bromocileno (918) e TX, bromo-DDT (nome alternativo) [CCN] e TX, bromofos (920) e TX, bromofos-etila (921) e TX, bufencarb (924) e TX, buprofezina (99) e TX, butacarb (926) e TX, butatíofos (927) e TX, butocarboxim (103) e TX, butonato (932) e TX, butoxicarboxim (104) e TX, butilpiridaben (nome alternativo) e TX, cadusafos (109) e TX, arsenato de cálcio [CCN] e TX, cianida de cálcio (444) e TX, polissulfeto de cálcio (nome de IUPAC) (111) e TX, canfeclor (941) e TX, carbanolato (943) e TX, carbaril (115) e TX, carbofurano (118) e TX, dissulfeto de carbono (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (945) e TX, tetracloreto de carbono (nome de IUPAC) (946) e TX, carbofenotion (947) e TX, carbossulfano (119) e TX, cartap (123) e TX, cloridrato de cartap (123) e TX, cevadina (nome alternativo) (725) e TX, clorbicileno (960) e TX, clordano (128) e TX, clordecona (963) e TX, clordimefórmio (964) e TX, cloridrato de clordimefórmio (964) e TX, cloretoxifos (129) e TX, clorfenapiro (130) e TX, clorfenvinfos (131) e TX, clorfluazuron (132) e TX, clormefos (136) e TX, clorofórmio [CCN] e TX, cloropicrina (141) e TX, clorfoxim (989) e TX, clorprazofos (990) e TX, clorpirifos (145) e TX, clorpirifos-metila (146) e TX, clortíofos (994) e TX, cromafe-nozida (150) e TX, cinerina I (696) e TX, cinerina II (696) e TX, cinerinas (696) e TX, cis-resmetrina (nome alternativo) e TX, cismetrina (80) e TX, clocitrina (nome alternativo) e TX, cloetocarb (999) e TX, closantel (nome alternativo) [CCN] e TX, clotianidina (165) e TX, acetoarseneto de cobre [CCN] e TX, arsenato de cobre [CCN] e TX, oleato de cobre [CCN] e TX, coumafos (174) e TX, coumitoato (1006) e TX, crotamiton (nome alternativo) [CCN] e TX, crotoxifos (1010) e TX, crufomato (1011) e TX, crioletto (nome alternativo) (177) e TX, CS 708 (código de desenvolvimento) (1012) e TX, cianofenfos (1019) e TX, cianofos (184) e TX, ciantoato (1020) e TX, cicletrina [CCN] e TX, cicloprotrina (188) e TX, ciflutrina (193) e TX, cialotrina (196)

e TX, dipermetrina (201) e TX, cifenotrina (206) e TX, ciromazina (209) e TX, citioato (nome alternativo) [CCN] e TX, *d*-limoneno (nome alternativo) [CCN] e TX, *d*-tetrametrina (nome alternativo) (788) e TX, DAEP (1031) e TX, dazomet (216) e TX, DDT (219) e TX, decarbofurano (1034) e TX, deltametrina (223) e TX, demefion (1037) e TX, demefion-O (1037) e TX, demefion-S (1037) e TX, demeton (1038) e TX, demeton-metila (224) e TX, demeton-O (1038) e TX, demeton-O-metila (224) e TX, demeton-S (1038) e TX, demeton-S-metila (224) e TX, demeton-S-metilsulfon (1039) e TX, diafentiuron (226) e TX, dialifos (1042) e TX, diamidafos (1044) e TX, diazinon (227) e TX, dicapton (1050) e TX, diclofention (1051) e TX, diclorvos (236) e TX, diclifos (nome alternativo) e TX, dicresil (nome alternativo) [CCN] e TX, dicrotofos (243) e TX, diciiclanil (244) e TX, dieldrin (1070) e TX, fosfato de dietil 5-metilpirazol-3-ila (nome de IUPAC) (1076) e TX, diflubenzuron (250) e TX, dilor (nome alternativo) [CCN] e TX, dimeflutrina [CCN] e TX, dimefox (1081) e TX, dimetan (1085) e TX, dimetoato (262) e TX, dimetrina (1083) e TX, dimetilvinfos (265) e TX, dimetilan (1086) e TX, dinex (1089) e TX, dinex-diclexina (1089) e TX, dinoprop (1093) e TX, dinosam (1094) e TX, dinoseb (1095) e TX, dinotefurano (271) e TX, diofenolan (1099) e TX, dioxabenzofos (1100) e TX, dioxacarb (1101) e TX, dioxation (1102) e TX, dissulfoton (278) e TX, diticrofos (1108) e TX, DNOC (282) e TX, doramectina (nome alternativo) [CCN] e TX, DSP (1115) e TX, ecdisterona (nome alternativo) [CCN] e TX, EI 1642 (código de desenvolvimento) (1118) e TX, emamectina (291) e TX, benzoato de emamectina (291) e TX, EMPC (1120) e TX, empentrina (292) e TX, endossulfano (294) e TX, endotion (1121) e TX, endrina (1122) e TX, EPBP (1123) e TX, EPN (297) e TX, epofenonano (1124) e TX, eprinomectina (nome alternativo) [CCN] e TX, esfenvalerato (302) e TX, etafos (nome alternativo) [CCN] e TX, etiofencarb (308) e TX, etion (309) e TX, etiprol (310) e TX, etoato-metila (1134) e TX, etoprofos (312) e TX, formiato de etila (nome de IUPAC) [CCN] e TX, etil-DDD (nome alternativo) (1056) e TX, dibrometo de etileno (316) e TX, dicloreto de etileno (nome químico) (1136) e TX, óxido de etileno [CCN] e TX, etofenprox (319) e TX, etrimfos (1142) e TX, EXD (1143) e TX, fanfur (323) e TX, fenamifos

(326) e TX, fenazaflor (1147) e TX, fenclorfos (1148) e TX, fenetacarb (1149) e TX, fenflutrina (1150) e TX, fenitrothion (335) e TX, fenobucarb (336) e TX, fenoxacrim (1153) e TX, fenoxicarb (340) e TX, fenpiritrina (1155) e TX, fenpropatrina (342) e TX, fempirad (nome alternativo) e TX, fensulfotiothion (1158) e TX, fention (346) e TX, fention-etila [CCN] e TX, fenvalerato (349) e TX, fipronil (354) e TX, flonicamid (358) e TX, flubendiamida (CAS. Registro Nº: 272451-65-7) e TX, flucofuron (1168) e TX, flucicloxuron (366) e TX, flucitrinato (367) e TX, fluenetil (1169) e TX, flufenerim [CCN] e TX, flufenoxuron (370) e TX, flufenprox (1171) e TX, flumetrina (372) e TX, fluvalinato (1184) e TX, FMC 1137 (código de desenvolvimento) (1185) e TX, fonofos (1191) e TX, formetanato (405) e TX, cloridrato de formetanato (405) e TX, formotion (1192) e TX, formparanato (1193) e TX, fosmetilan (1194) e TX, fospirato (1195) e TX, fostiazato (408) e TX, fostietan (1196) e TX, furatio-carb (412) e TX, furetrina (1200) e TX, gama-cialotrina (197) e TX, gama-HCH (430) e TX, guazatina (422) e TX, acetatos de guazatina (422) e TX, GY-81 (código de desenvolvimento) (423) e TX, halfenprox (424) e TX, halo-fenozida (425) e TX, HCH (430) e TX, HEOD (1070) e TX, heptaclor (1211) e TX, heptenofos (432) e TX, heterofos [CCN] e TX, hexaflumuron (439) e TX, HHDN (864) e TX, hidrametilnon (443) e TX, hidrogenocianida (444) e TX, hidropreno (445) e TX, hiquincarb (1223) e TX, imidacloprid (458) e TX, imiprotrina (460) e TX, indoxacarb (465) e TX, iodometano (nome de IUPAC) (542) e TX, IPSP (1229) e TX, isazofos (1231) e TX, isobenzan (1232) e TX, isocarbofos (nome alternativo) (473) e TX, isodrina (1235) e TX, isofenfos (1236) e TX, isolano (1237) e TX, isoprocarb (472) e TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropila (nome de IUPAC) (473) e TX, isoprotilano (474) e TX, isotioato (1244) e TX, isoxation (480) e TX, ivermectina (nome alternativo) [CCN] e TX, jasmolina I (696) e TX, jasmolina II (696) e TX, jodfenfos (1248) e TX, hormônio juvenil I (nome alternativo) [CCN] e TX, hormônio juvenil II (nome alternativo) [CCN] e TX, hormônio juvenil III (nome alternativo) [CCN] e TX, celevan (1249) e TX, cinopreno (484) e TX, lambda-cialotrina (198) e TX, arsenato de chumbo [CCN] e TX, lepimectina (CCN) e TX, leptofos (1250) e TX, lindano (430) e TX, lirimfos

- (1251) e TX, lufenuron (490) e TX, litidation (1253) e TX, metilcarbamato de *m*-cumenila (nome de IUPAC) (1014) e TX, fosfeto de magnésio (nome de IUPAC) (640) e TX, malation (492) e TX, malonoben (1254) e TX, mazidox (1255) e TX, mecarbam (502) e TX, mecarfon (1258) e TX, menazon (1260)
- 5 e TX, mefosfolan (1261) e TX, cloreto mercurioso (513) e TX, mesulfenfos (1263) e TX, metaflumizona (CCN) e TX, metam (519) e TX, metampotássio (nome alternativo) (519) e TX, metam-sódio (519) e TX, metacrifos (1266) e TX, metamidofos (527) e TX, fluoreto de metanossulfonila (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1268) e TX, metidation (529) e TX, metiocarb (530) e TX, metocrotofos (1273) e TX, metomil (531) e TX, metopreno (532) e TX, metoquin-butila (1276) e TX, metotrina (nome alternativo) (533) e TX, metoxiclor (534) e TX, metoxifenoazida (535) e TX, brometo de metila (537) e TX, isotiocianato de metila (543) e TX, metilclorofórmio (nome alternativo) [CCN] e TX, cloreto de metileno [CCN] e TX, metoflutrina [CCN]
- 10 e TX, metolcarb (550) e TX, metoxadiazona (1288) e TX, mevinfos (556) e TX, mexacarbato (1290) e TX, milbemectina (557) e TX, oxima de milbemicina (nome alternativo) [CCN] e TX, mipafox (1293) e TX, mirex (1294) e TX, monocrotofos (561) e TX, morfotion (1300) e TX, moxidectina (nome alternativo) [CCN] e TX, naftalofos (nome alternativo) [CCN] e TX, naled (567) e
- 15 TX, naftaleno (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1303) e TX, NC-170 (código de desenvolvimento) (1306) e TX, NC-184 (código de composto) e TX, nicotina (578) e TX, sulfato de nicotina (578) e TX, nifluridida (1309) e TX, nitenpiram (579) e TX, nitiazina (1311) e TX, nitrilacarb (1313) e TX, nitrilacarb 1:1 complexo de cloreto de zinco (1313) e TX, NNI-0101 (código de
- 20 composto) e TX, NNI-0250 (código de composto) e TX, nornicotina (nome tradicional) (1319) e TX, novaluron (585) e TX, noviflumuron (586) e TX, etilfosfonotioato de *O*-5-dicloro-4-iodofenil *O*-etila (nome de IUPAC) (1057) e TX, fosforotioato de *O,O*-dietil de *O*-4-metil-2-oxo-2*H*-chromen-7-ila de (nome de IUPAC) (1074) e TX, fosforotioato de *O,O*-dietil de *O*-6-metil-2-propilpirimidin-4-ila (nome de IUPAC) (1075) e TX, ditiopirofosfato de *O,O,O',O'*-tetrapropila (nome de IUPAC) (1424) e TX, ácido oléico (nome de
- 25 IUPAC) (593) e TX, ometoato (594) e TX, oxamila (602) e TX, oxidemeton-
- 30

metila (609) e TX, oxideprofos (1324) e TX, oxidissulfoton (1325) e TX, pp'-DDT (219) e TX, para-diclorobenzeno [CCN] e TX, paration (615) e TX, paration-metila (616) e TX, penfluron (nome alternativo) [CCN] e TX, pentaclo-rofenol (623) e TX, laurato de pentaclo-rofenila (nome de IUPAC) (623) e TX, 5 permetrina (626) e TX, óleos de petróleo (nome alternativo) (628) e TX, PH 60-38 (código de desenvolvimento) (1328) e TX, fencapton (1330) e TX, fenotrina (630) e TX, fentoato (631) e TX, forato (636) e TX, fosalona (637) e TX, fosfolan (1338) e TX, fosmet (638) e TX, fosniclor (1339) e TX, fosfami-don (639) e TX, fosfina (nome de IUPAC) (640) e TX, foxim (642) e TX, fo- 10 xim-metila (1340) e TX, pirimetafos (1344) e TX, pirimicarb (651) e TX, piri-mifos-etila (1345) e TX, pirimifos-metila (652) e TX, isômeros de policlorodi-ciclopentadieno (nome de IUPAC) (1346) e TX, policloroterpenos (nome tra-dicional) (1347) e TX, arseneto de potássio [CCN] e TX, tiocianato de potás-sio [CCN] e TX, praletrina (655) e TX, precoceno I (nome alternativo) [CCN] 15 e TX, precoceno II (nome alternativo) [CCN] e TX, precoceno III (nome alter-nativo) [CCN] e TX, primidofos (1349) e TX, profenofos (662) e TX, proflutri-na [CCN] e TX, promacil (1354) e TX, promecarb (1355) e TX, propafos (1356) e TX, propetamfos (673) e TX, propoxur (678) e TX, protidation (1360) e TX, protiofos (686) e TX, protoato (1362) e TX, protrifenbute [CCN] 20 e TX, pimetozina (688) e TX, piraclofos (689) e TX, pirazofos (693) e TX, piresmetrina (1367) e TX, piretrina I (696) e TX, piretrina II (696) e TX, pire-trinas (696) e TX, piridaben (699) e TX, piridalila (700) e TX, piridafention (701) e TX, pirimidifen (706) e TX, pirimitato (1370) e TX, piriproxifen (708) e TX, quassia (nome alternativo) [CCN] e TX, quinalfos (711) e TX, quinalfos-metila (1376) e TX, quinton (1380) e TX, quintiofos (1381) e TX, R-1492 25 (código de desenvolvimento) (1382) e TX, rafoxanida (nome alternativo) [CCN] e TX, resmetrina (719) e TX, rotenona (722) e TX, RU 15525 (código de desenvolvimento) (723) e TX, RU 25475 (código de desenvolvimento) (1386) e TX, riania (nome alternativo) (1387) e TX, rianodina (nome tradicio-nal) (1387) e TX, sabadilla (nome alternativo) (725) e TX, escradan (1389) e 30 TX, sebufos (nome alternativo) e TX, selamectina (nome alternativo) [CCN] e TX, SI-0009 (código de composto) e TX, SI-0205 (código de composto) e

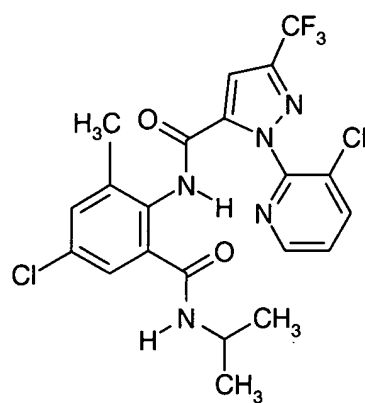
TX, SI-0404 (código de composto) e TX, SI-0405 (código de composto) e TX, silafluofen (728) e TX, SN 72129 (código de desenvolvimento) (1397) e TX, arseneto de sódio [CCN] e TX, cianida de sódio (444) e TX, fluoreto de sódio (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1399) e TX, hexafluorossilicato de sódio (1400) e TX, pentaclorofenoxida de sódio (623) e TX, selenato de sódio (nome de IUPAC) (1401) e TX, tiocianato de sódio [CCN] e TX, sofamida (1402) e TX, espinosad (737) e TX, espiromesifen (739) e TX, espirote-trmat (CCN) e TX, sulcofuron (746) e TX, sulcofuron-sódio (746) e TX, sulfluramid (750) e TX, sulfotep (753) e TX, fluoreto de sulfurila (756) e TX, sulprofos (1408) e TX, óleos tar (nome alternativo) (758) e TX, tau-fluvalinato (398) e TX, tazimcarb (1412) e TX, TDE (1414) e TX, tebufenozida (762) e TX, tebufenpirad (763) e TX, tebupirimfos (764) e TX, teflubenzuron (768) e TX, teflutrina (769) e TX, temefos (770) e TX, TEPP (1417) e TX, teralletrina (1418) e TX, terbam (nome alternativo) e TX, terbufos (773) e TX, tetraclo-roetano [CCN] e TX, tetraclorvinfos (777) e TX, tetrametrina (787) e TX, teta-dipermetrina (204) e TX, tiacloprid (791) e TX, tiafenox (nome alternativo) e TX, tiametoxam (792) e TX, ticofos (1428) e TX, tiocarboxima (1431) e TX, tiociclam (798) e TX, tiociclam oxilato de hidrogênio (798) e TX, tiodicarb (799) e TX, tiofanox (800) e TX, tiometon (801) e TX, tionazin (1434) e TX, tiossultap (803) e TX, tiossultap-sódio (803) e TX, turingiensina (nome alter-nativo) [CCN] e TX, tolfenpirad (809) e TX, tralometrina (812) e TX, transflu-trina (813) e TX, transpermetrina (1440) e TX, triamifos (1441) e TX, triaza-mato (818) e TX, triazofos (820) e TX, triazuron (nome alternativo) e TX, tri-clorfon (824) e TX, triclormetafos-3 (nome alternativo) [CCN] e TX, tricloronat (1452) e TX, trifenofos (1455) e TX, triflumuron (835) e TX, trimetacarb (840) e TX, tripreno (1459) e TX, vamidotion (847) e TX, vaniliprol [CCN] e TX, veratridina (nome alternativo) (725) e TX, veratrina (nome alternativo) (725) e TX, XMC (853) e TX, xililcarb (854) e TX, YI-5302 (código de composto) e TX, zeta-dipermetrina (205) e TX, zetametrina (nome alternativo) e TX, fos-feto de zinco (640) e TX, zolaprofos (1469) e ZXI 8901 (código de desenvol-vimento) (858) e TX,

uma moluscicida selecionada do grupo de substâncias consis-

- tindo em bis(tributiltin)óxido (nome de IUPAC) (913) e TX, bromoacetamida [CCN] e TX, arsenato de cálcio [CCN] e TX, cloetocarb (999) e TX, acetoarseneto de cobre [CCN] e TX, sulfato de cobre (172) e TX, fentina (347) e TX, fosfato férrico (nome de IUPAC) (352) e TX, metaldeído (518) e TX, metiocarb (530) e TX, niclosamida (576) e TX, niclosamida-olamina (576) e TX, pentaclorofenol (623) e TX, pentaclorofenoxida de sódio (623) e TX, tazimcarb (1412) e TX, tiodicarb (799) e TX, óxido de tributiltina (913) e TX, trifenmorph (1454) e TX, trimetacarb (840) e TX, acetato de trifeniltina (nome de IUPAC) (347) e hidróxido de trifeniltina (nome de IUPAC) (347) e TX,
- 10 um nematicida selecionado do grupo de substâncias consistindo em AKD-3088 (código de composto) e TX, 1 e TX, 2-dibromo-3-cloropropano (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1045) e TX, 1 e TX, 2-dicloropropano (IUPAC/ Nome de Abstratos Químicos) (1062) e TX, 1 e TX, 2-dicloropropano com 1 e TX, 3-dicloropropeno (nome de IUPAC) (1063) e TX,
- 15 1 e TX, 3-dicloropropeno (233) e TX, 3 e TX, 4-diclorotetraidrotiofeno 1 e TX, 1-dióxido (IUPAC/nome de Abstratos Químicos) (1065) e TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina (nome de IUPAC) (980) e TX, 5-metil-6-tioxo-1 e TX, 3 e TX, ácido 5-thiadiazinan-3-ilacético (nome de IUPAC) (1286) e TX, 6-isopentenilaminopurina (nome alternativo) (210) e TX, abamectina (1) e TX, acetoprol
- 20 [CCN] e TX, alanicarb (15) e TX, aldicarb (16) e TX, aldoxicarb (863) e TX, AZ 60541 (código de composto) e TX, benclotiaz [CCN] e TX, benomila (62) e TX, butilpiridaben (nome alternativo) e TX, cadusafos (109) e TX, carbofurano (118) e TX, dissulfeto de carbono (945) e TX, carbossulfano (119) e TX, cloropicrina (141) e TX, clorpirifos (145) e TX, cloetocarb (999) e TX,
- 25 citocininas (nome alternativo) (210) e TX, dazomet (216) e TX, DBCP (1045) e TX, DCIP (218) e TX, diamidafos (1044) e TX, diclofention (1051) e TX, diclifos (nome alternativo) e TX, dimetoato (262) e TX, doramectina (nome alternativo) [CCN] e TX, emamectina (291) e TX, benzoato de emamectina (291) e TX, eprinomectina (nome alternativo) [CCN] e TX, etoprofos (312) e
- 30 TX, dibrometo de etileno (316) e TX, fenamifos (326) e TX, fenpirad (nome alternativo) e TX, fensulfotion (1158) e TX, fostiazato (408) e TX, fostietan (1196) e TX, furfural (nome alternativo) [CCN] e TX, GY-81 (código de de-

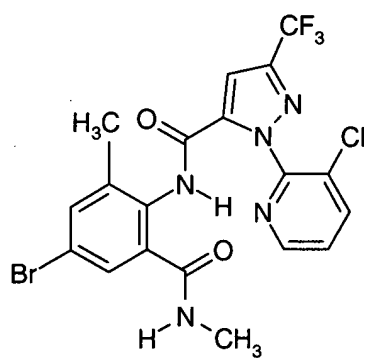
- envolvimento) (423) e TX, heterofos [CCN] e TX, iodometano (nome de IUPAC) (542) e TX, isamidofos (1230) e TX, isazofos (1231) e TX, ivermectina (nome alternativo) [CCN] e TX, cinetina (nome alternativo) (210) e TX, mecarfon (1258) e TX, metam (519) e TX, metam-potássio (nome alternativo) (519) e TX, metam-sódio (519) e TX, brometo de metila (537) e TX, isotiocianato de metila (543) e TX, oxima de milbemicina (nome alternativo) [CCN] e TX, moxidectina (nome alternativo) [CCN] e TX, composição de *M-yyrothecium verrucaria* (nome alternativo) (565) e TX, NC-184 (código de composto) e TX, oxamila (602) e TX, forato (636) e TX, fosfamidon (639) e TX, fosfocarb [CCN] e TX, sebufos (nome alternativo) e TX, selamectina (nome alternativo) [CCN] e TX, spinosad (737) e TX, terbam (nome alternativo) e TX, terbufos (773) e TX, tetraclorotiofeno (IUPAC/ Nome de Abstratos Químicos) (1422) e TX, tiafenox (nome alternativo) e TX, tionazina (1434) e TX, triazofos (820) e TX, triazuron (nome alternativo) e TX, xilenóis [CCN] e TX, YI-5302 (código de composto) e zeatina (nome alternativo) (210) e TX,
- um inibidor de nitrificação selecionado do grupo de substâncias consistindo em etilxantato de potássio [CCN] e nitrapirina (580) e TX,
- um ativador de planta selecionado do grupo de substâncias consistindo em acibenzolar (6) e TX, acibenzolar-S-metila (6) e TX, probenazol (658) e extrato de *Reynoutria sachalinensis* (nome alternativo) (720) e TX,
- a rodenticida selecionada do grupo de substâncias consistindo em 2-isovalerilindan-1 e TX, 3-diona (nome de IUPAC) (1246) e TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenossulfonamida (nome de IUPAC) (748) e TX, alfa-cloroidrina [CCN] e TX, fosfeto de alumínio (640) e TX, antu (880) e TX, óxido arsenoso (882) e TX, carbonato de bário (891) e TX, bistiosemi (912) e TX, brodifacoum (89) e TX, bromadiolona (91) e TX, brometalina (92) e TX, cianida de cálcio (444) e TX, cloralose (127) e TX, clorofacinona (140) e TX, colecalciferol (nome alternativo) (850) e TX, coumaclor (1004) e TX, coumafuril (1005) e TX, coumatetralila (175) e TX, crimidina (1009) e TX, difenacoum (246) e TX, difetialono (249) e TX, difacinona (273) e TX, ergocalciferol (301) e TX, flocoumafen (357) e TX, fluoroacetamida (379) e TX, flupropadina (1183) e TX, cloridrato de flupropadina (1183) e TX, gama-HCH (430)

- e TX, HCH (430) e TX, hidrogenocianida (444) e TX, iodometano (nome de IUPAC) (542) e TX, lindano (430) e TX, fosfeto de magnésio (nome de IUPAC) (640) e TX, brometo de metila (537) e TX, norbormida (1318) e TX, fosacetim (1336) e TX, fosfina (nome de IUPAC) (640) e TX, fosforoso [CCN] e TX, pindona (1341) e TX, arseneto de potássio [CCN] e TX, pirinuron (1371) e TX, scilirosida (1390) e TX, arseneto de sódio [CCN] e TX, cianida de sódio (444) e TX, fluoroacetato de sódio (735) e TX, estricnina (745) e TX, sulfato de talio [CCN] e TX, warfarin (851) e fosfeto de zinco (640) e TX,
- 10 um sinergista selecionado do grupo de substâncias consistindo em piperonilato de 2-(2-butoxi)etila (nome de IUPAC) (934) e TX, 5-(1 e TX, 3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nome de IUPAC) (903) e TX, farnesol com nerolidol (nome alternativo) (324) e TX, MB-599 (código de desenvolvimento) (498) e TX, MGK 264 (código de desenvolvimento) (296) e TX, butóxido de piperonila (649) e TX, piprotal (1343) e TX, isômero de propila (1358) e TX, S421 (código de desenvolvimento) (724) e TX, sesamex (1393) e TX, sesasmolina (1394) e sulfóxido (1406) e TX,
- 15 um repelente de animal selecionado do grupo de substâncias consistindo em antraquinona (32) e TX, cloralose (127) e TX, naftenato de cobre [CCN] e TX, oxiclreto de cobre (171) e TX, diazinon (227) e TX, diciclopentadieno (nome químico) (1069) e TX, guazatina (422) e TX, acetatos de guazatina (422) e TX, metiocarb (530) e TX, piridin-4-amina (nome de IUPAC) (23) e TX, tiram (804) e TX, trimetacarb (840) e TX, naftenato de zinco [CCN] e ziram (856) e TX,
- 20 um virucida selecionado do grupo de substâncias consistindo em imanina (nome alternativo) [CCN] e ribavirina (nome alternativo) [CCN] e TX,
- 25 e um protetor de fermento selecionado do grupo de substâncias consistindo em óxido mercúrico (512) e TX, octilinona (590) e tiofanato-metila (802) e TX,
- 30 o composto de fórmula A-1



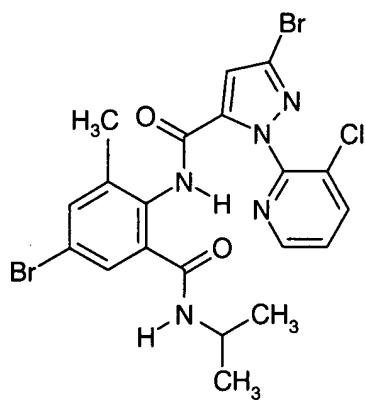
(A-1) e TX,

a fórmula A-2



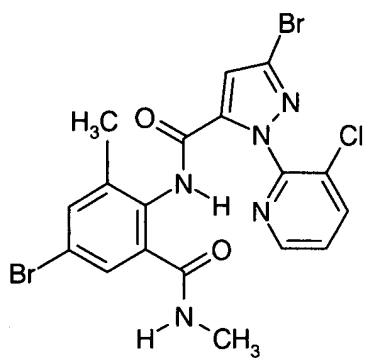
(A-2) e TX,

a fórmula A-3



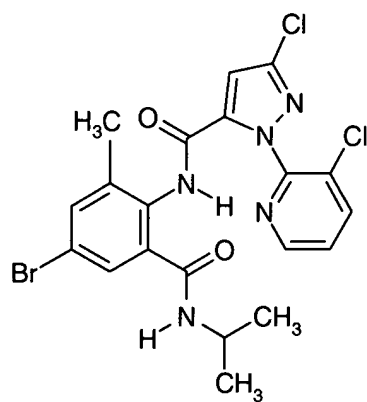
(A-3) e TX,

a fórmula A-4



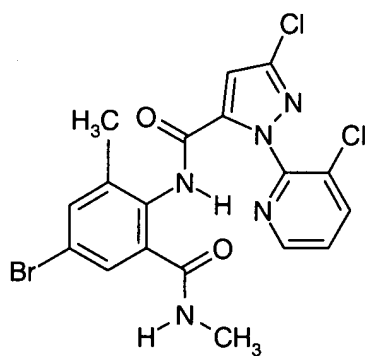
(A-4) e TX,

a fórmula A-5



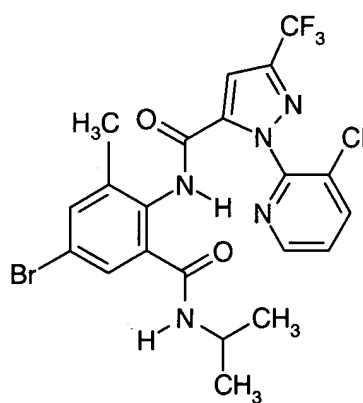
(A-5) e TX,

a fórmula A-6



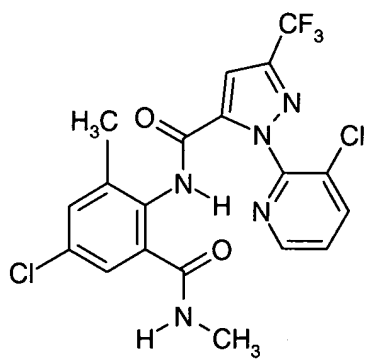
(A-6) e TX,

a fórmula A-7



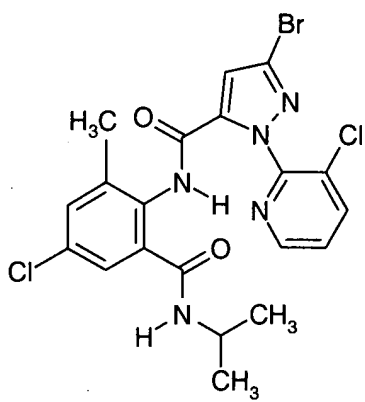
(A-7) e TX,

a fórmula A-8



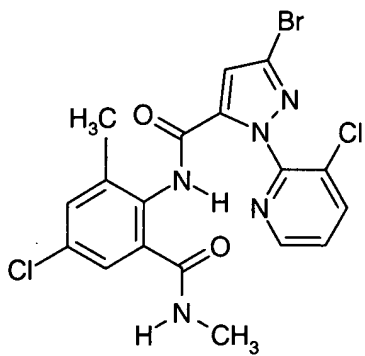
(A-8) e TX,

a fórmula A-9



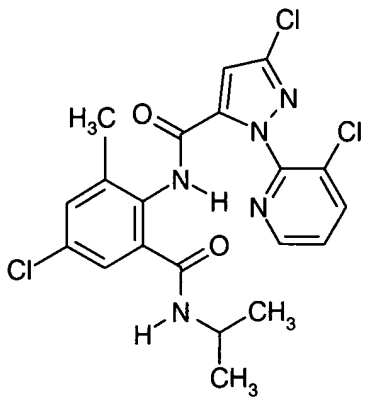
(A-9) e TX,

a fórmula A-10



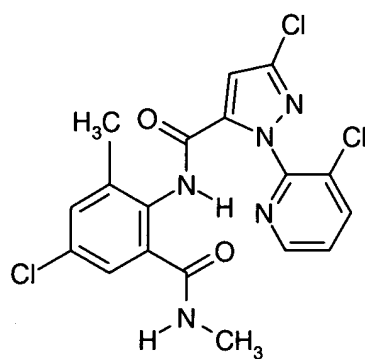
(A-10) e TX,

a fórmula A-11



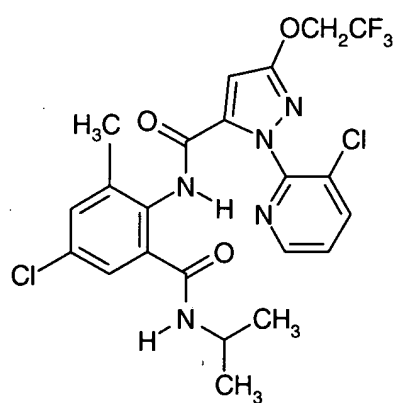
(A-11) e TX,

a fórmula A-12



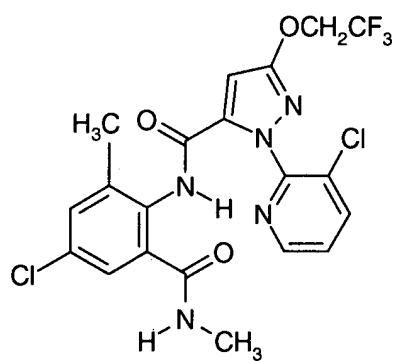
(A-12) e TX,

a fórmula A-13



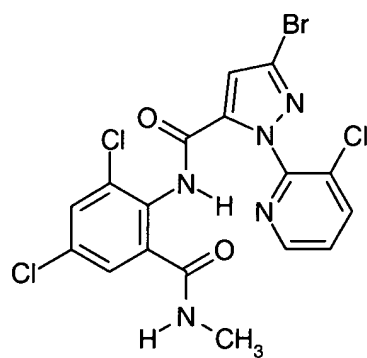
(A-13) e TX,

a fórmula A-14



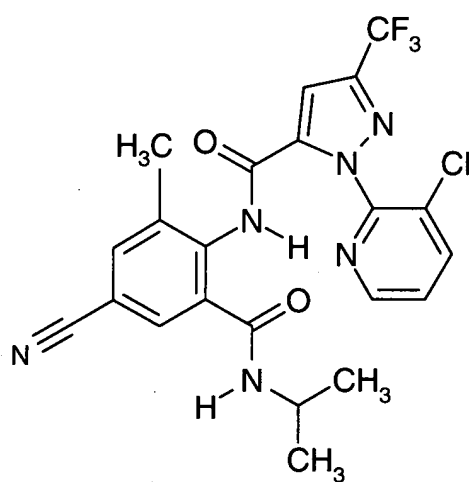
(A-14) e TX,

a fórmula A-15



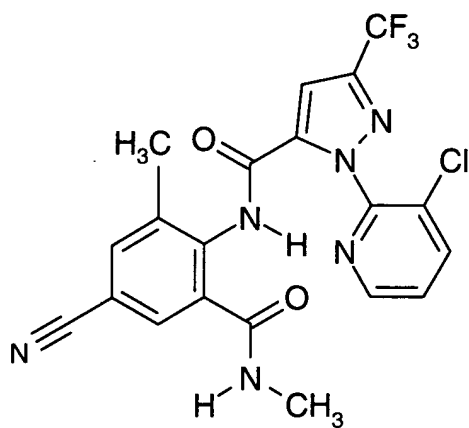
(A-15) e TX,

a fórmula A-16



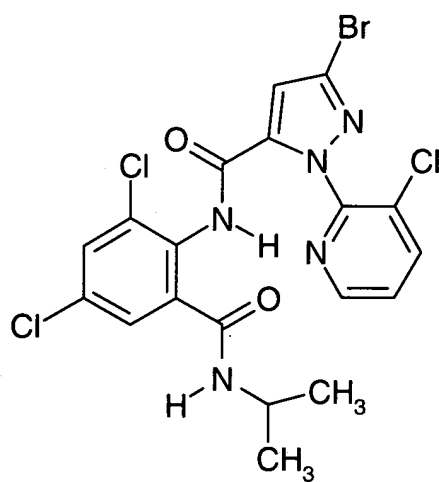
(A-16) e TX,

a fórmula A-17



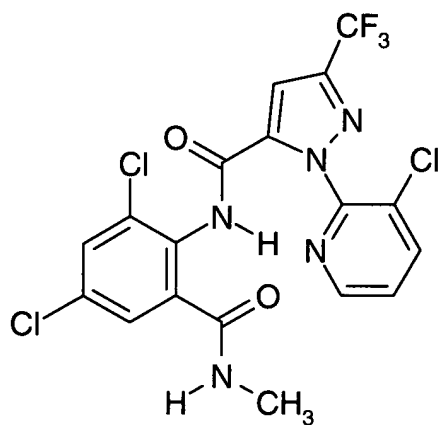
(A-17) e TX,

a fórmula A-18



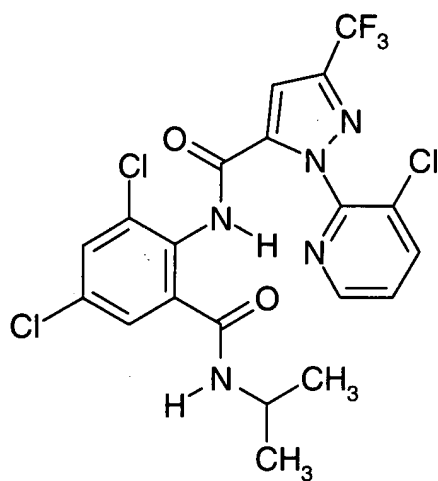
(A-18) e TX,

a fórmula A-19



(A-19) e TX,

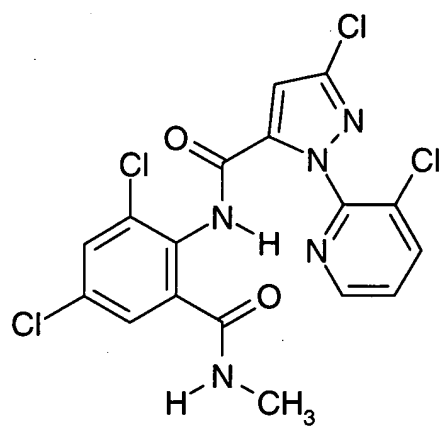
a fórmula A-20



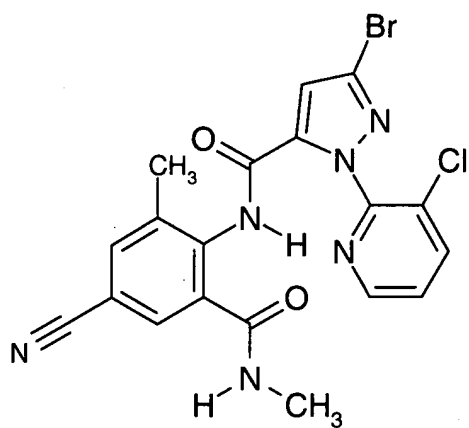
(A-20) e TX,

a fórmula A-21

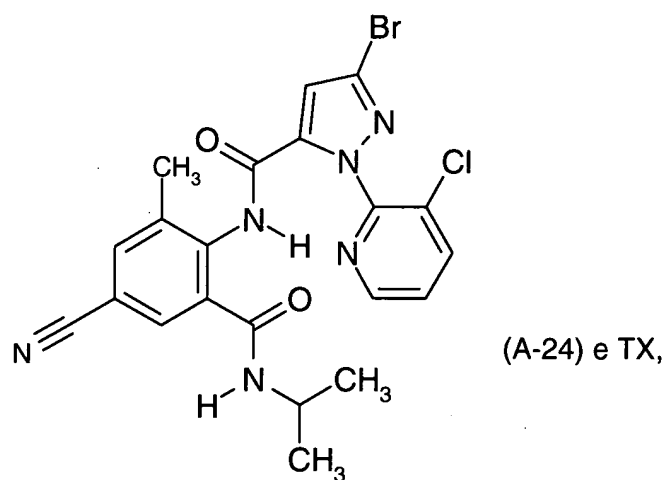
a fórmula A-22



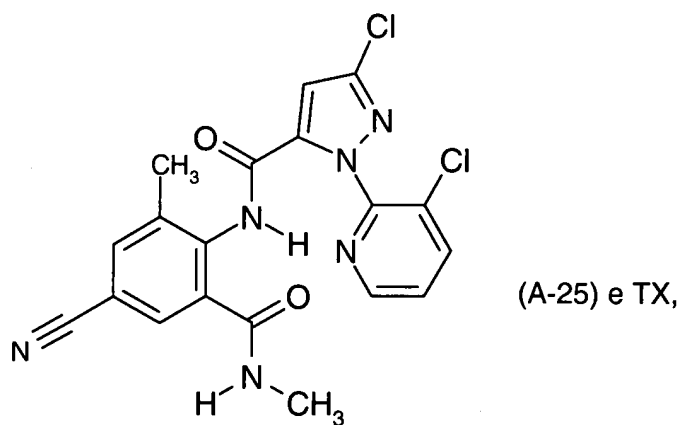
a fórmula A-23



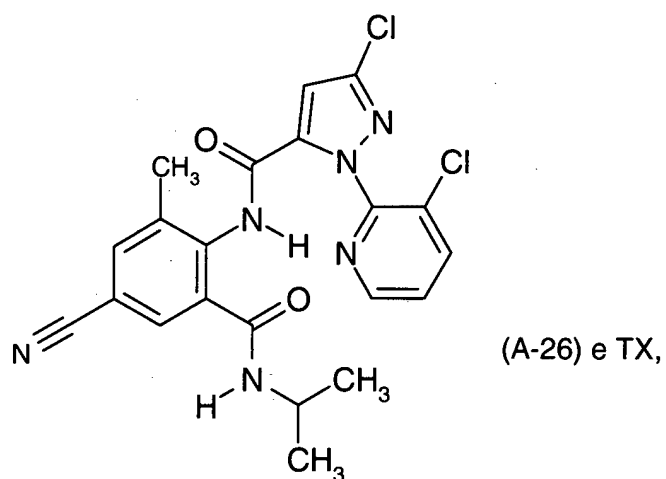
a fórmula A-24



a fórmula A-25



a fórmula A-26

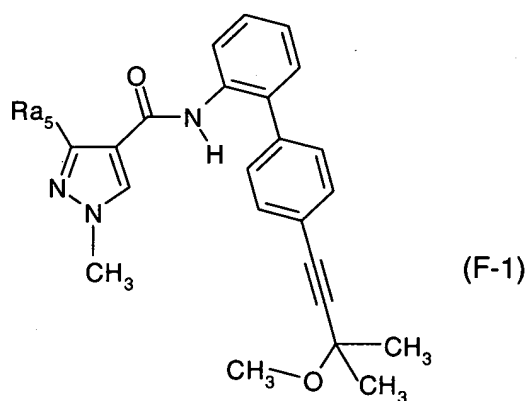


- e fungicidas selecionadas do grupo consistindo em Azaconazol [60207-31-0] e TX, Bitertanol [70585-36-3] e TX, Bromuconazol [116255-48-2] e TX, Ciproconazol [94361-06-5] e TX, Difenoconazol [119446-68-3] e TX, Diniconazol [83657-24-3] e TX, Epoxiconazol [106325-08-0] e TX, Fenbuconazol

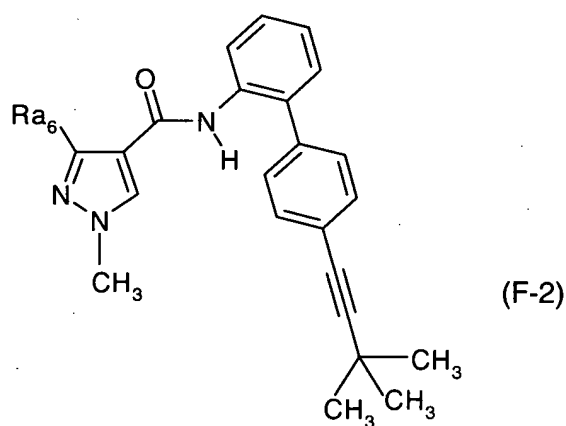
- [114369-43-6] e TX, Fluquinconazol [136426-54-5] e TX, Flusilazol [85509-19-9] e TX, Flutriafol [76674-21-0] e TX, Hexaconazol [79983-71-4] e TX, Imazalil [35554-44-0] e TX, Imibenconazol [86598-92-7] e TX, Ipconazol [125225-28-7] e TX, Metconazol [125116-23-6] e TX, Miclobutanil [88671-89-0] e TX, Pefurazoato [101903-30-4] e TX, Penconazol [66246-88-6] e TX, Protioconazol [178928-70-6] e TX, Pirifenox [88283-41-4] e TX, Procloraz [67747-09-5] e TX, Propiconazol [60207-90-1] e TX, Simeconazol [149508-90-7] e TX, Tebuconazol [107534-96-3] e TX, Tetraconazol [112281-77-3] e TX, Triadimefon [43121-43-3] e TX, Triadimenol [55219-65-3] e TX, Triflumi-
 10 zol [99387-89-0] e TX, Triticonazol [131983-72-7] e TX, Ancimidol [12771-68-5] e TX, Fenarimol [60168-88-9] e TX, Nuarimol [63284-71-9] e TX, Bupir-
 imato [41483-43-6] e TX, Dimetirimol [5221-53-4] e TX, Etirimol [23947-60-6] e TX, Dodemorph [1593-77-7] e TX, Fenpropidina [67306-00-7] e TX, Fenpropimorf [67564-91-4] e TX, espiroxamina [118134-30-8] e TX, Tride-
 15 morf [81412-43-3] e TX, Ciprodinil [121552-61-2] e TX, Mepanipirim [110235-47-7] e TX, Pirimetanil [53112-28-0] e TX, Fempiclonil [74738-17-3] e TX, Fludioxonil [131341-86-1] e TX, Benalaxila [71626-11-4] e TX, Furala-
 xila [57646-30-7] e TX, Metalaxila [57837-19-1] e TX, R-Metalaxila [70630-17-0] e TX, Ofurace [58810-48-3] e TX, Oxadixila [77732-09-3] e TX, Beno-
 20 mila [17804-35-2] e TX, Carbendazim [10605-21-7] e TX, Debacarb [62732-91-6] e TX, Fuberidazol [3878-19-1] e TX, Tiabendazol [148-79-8] e TX, Clo-
 zolinato [84332-86-5] e TX, Diclozolina [24201-58-9] e TX, Iprodiona [36734-19-7] e TX, Myclozolina [54864-61-8] e TX, Procimidona [32809-16-8] e TX, Vinclozolina [50471-44-8] e TX, Boscalid [188425-85-6] e TX, Carboxina
 25 [5234-68-4] e TX, Fenfuram [24691-80-3] e TX, Flutolanil [66332-96-5] e TX, Mepronil [55814-41-0] e TX, Oxicarboxin [5259-88-1] e TX, Pentiopirad [183675-82-3] e TX, Tifluzamida [130000-40-7] e TX, Guazatina [108173-90-6] e TX, Dodina [2439-10-3] [112-65-2] (Base livre) e TX, Iminoctadina [13516-27-3] e TX, Azoxistrobin [131860-33-8] e TX, Dimoxistrobin [149961-52-4] e TX, Enestroburin {Proc. BCPC e TX, Int. Congr. e TX, Glasgow e TX, 2003 e TX, 1 e TX, 93} e TX, Fluoxastrobin [361377-29-9] e TX, Kresoxim-
 30 metila [143390-89-0] e TX, Metominostrobin [133408-50-1] e TX, Trifloxis-

- trobina [141517-21-7] e TX, Orisastrobina [248593-16-0] e TX, Picoxistrobina [117428-22-5] e TX, Piraclostrobina [175013-18-0] e TX, Ferbam [14484-64-1] e TX, Mancozeb [8018-01-7] e TX, Maneb [12427-38-2] e TX, Metiram [9006-42-2] e TX, Propineb [12071-83-9] e TX, Tiram [137-26-8] e TX, Zineb [12122-67-7] e TX, Ziram [137-30-4] e TX, Captafol [2425-06-1] e TX, Captan [133-06-2] e TX, Diclofuanid [1085-98-9] e TX, Fluoroimida [41205-21-4] e TX, Folpet [133-07-3] e TX, Tolilfluanid [731-27-1] e TX, Bordeaux Mixture [8011-63-0] e TX, Coperidroxiid [20427-59-2] e TX, Coperoxiclorid [1332-40-7] e TX, Copersulfat [7758-98-7] e TX, Coperoxid [1317-39-1] e TX, Manco-
- 10 per [53988-93-5] e TX, Oxina-coper [10380-28-6] e TX, Dinocap [131-72-6] e TX, Nitrotal-isopropila [10552-74-6] e TX, Edifenfos [17109-49-8] e TX, Iprobenfos [26087-47-8] e TX, Isoprotilano [50512-35-1] e TX, Fosdifen [36519-00-3] e TX, Pirazofos [13457-18-6] e TX, Tolclofos-metila [57018-04-9] e TX, Acibenzolar-S-metila [135158-54-2] e TX, Anilazina [101-05-3] e TX, Bentia-
- 15 valicarb [413615-35-7] e TX, Blasticidin-S [2079-00-7] e TX, Cinometionat [2439-01-2] e TX, Cloroneb [2675-77-6] e TX, Clorotalonil [1897-45-6] e TX, Ciflufenamid [180409-60-3] e TX, Cimoxanil [57966-95-7] e TX, Diclono [117-80-6] e TX, Diclocimet [139920-32-4] e TX, Diclomezina [62865-36-5] e TX, Dicloran [99-30-9] e TX, Dietofencarb [87130-20-9] e TX, Dimetomorf
- 20 [110488-70-5] e TX, SYP-LI90 (Flumorf) [211867-47-9] e TX, Ditianon [3347-22-6] e TX, Etaboxam [162650-77-3] e TX, Etridiazol [2593-15-9] e TX, Famoxadona [131807-57-3] e TX, Fenamidona [161326-34-7] e TX, Fenoxanil [115852-48-7] e TX, Fentina [668-34-8] e TX, Ferimzona [89269-64-7] e TX, Fluazinam [79622-59-6] e TX, Fluopicolida [239110-15-7] e TX, Flusulfamida
- 25 [106917-52-6] e TX, Fenhexamid [126833-17-8] e TX, Fosetil-alumínio [39148-24-8] e TX, Himexazol [10004-44-1] e TX, Iprovalicarb [140923-17-7] e TX, IKF-916 (Ciazofamid) [120116-88-3] e TX, casugamicina [6980-18-3] e TX, Metassulfocarb [66952-49-6] e TX, Metrafenona [220899-03-6] e TX, Pencicuron [66063-05-6] e TX, Ftalida [27355-22-2] e TX, Polioxinas [11113-
- 30 80-7] e TX, Probenazol [27605-76-1] e TX, Propamocarb [25606-41-1] e TX, Proquinazid [189278-12-4] e TX, Piroquilon [57369-32-1] e TX, Quinoxifeno [124495-18-7] e TX, Quintozeno [82-68-8] e TX, Schwefel [7704-34-9] e TX,

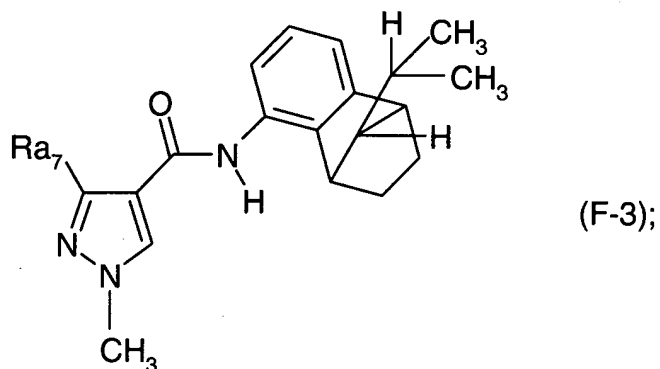
Tiadinil [223580-51-6] e TX, Triazoxida [72459-58-6] e TX, Triciclazol [41814-78-2] e TX, Triforina [26644-46-2] e TX, Validamicina [37248-47-8] e TX, Zoxamida (RH7281) [156052-68-5] e TX, Mandipropamid [374726-62-2] e TX, o composto de fórmula F-1



- 5 em que Ra_5 é trifluorometila ou difluorometila (WO2004/058723) e TX; o composto de fórmula F-2

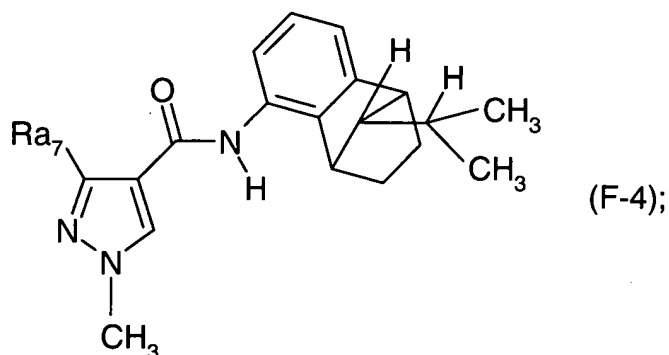


em que Ra_6 é trifluorometila ou difluorometila (WO2004/058723) e TX; o composto racêmico de fórmula F-3 (syn)

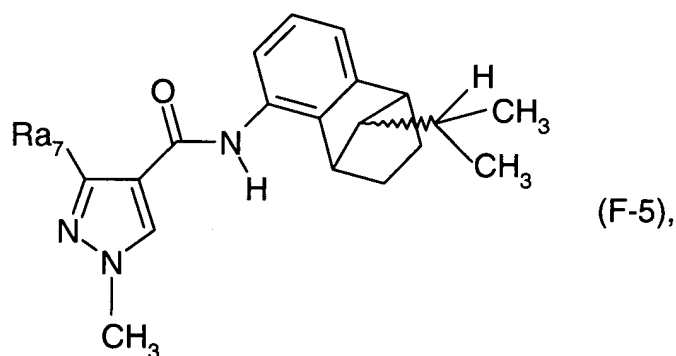


em que Ra_7 é trifluorometila ou difluorometila (WO2004/035589) e TX, a mis-

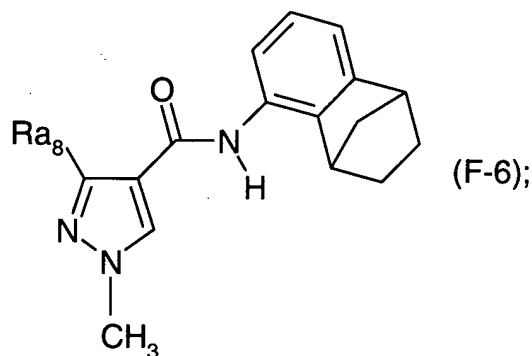
tura racêmica de fórmula F-4 (anti)



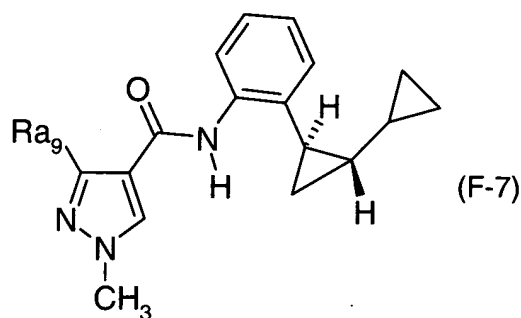
em que Ra₇ é trifluorometila ou difluorometila (WO2004/035589) e TX,
o composto de fórmula F-5



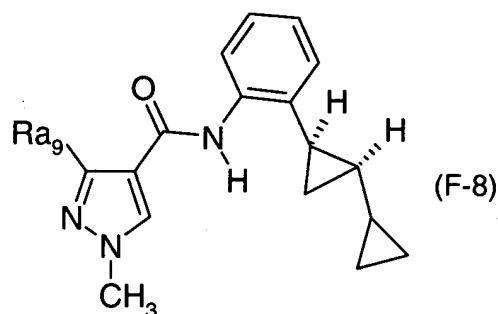
que é uma mistura epimérica de compostos racêmicos das fórmulas **F-3**
5 **(syn) e F-4** (anti), em que a taxa de compostos racêmicos de fórmula F-3
(syn) a compostos racêmicos de fórmula F-4 (anti) é de 1000: 1 a 1: 1000 e
em que Ra₇ é trifluorometila ou difluorometila (WO2004/035589) e TX,
o composto de fórmula F-6



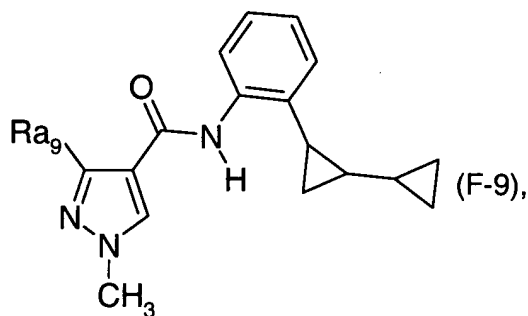
em que Ra₈ é trifluorometila ou difluorometila (WO2004/035589) e TX, o
10 composto racêmico de fórmula F-7 (trans)



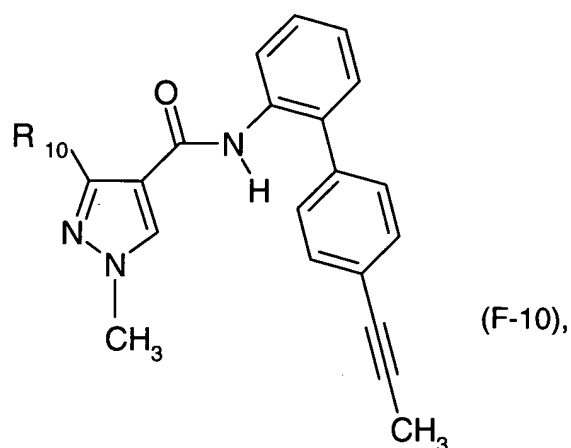
em que Ra_9 é trifluorometila ou difluorometila (WO03/074491) e TX, o composto racêmico de fórmula F-8 (cis)



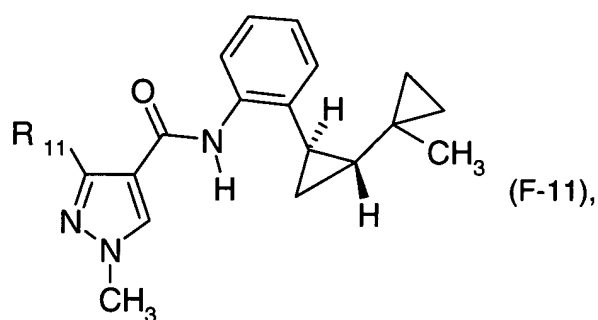
em que Ra_9 é trifluorometila ou difluorometila (WO03/074491) e TX, o composto de fórmula F-9



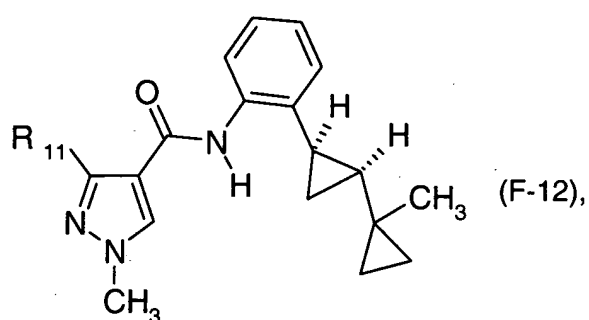
- 5 que é uma mistura dos compostos racêmicos das fórmulas F-7 (trans) e F-8 (cis), em que a taxa do composto racêmico de fórmula F-7 (trans) ao composto racêmico de fórmula F-8 (cis) é 2: 1 a 100: 1; e em que Ra_9 é trifluorometila ou difluorometila (WO03/074491) e TX, o composto de fórmula F-10



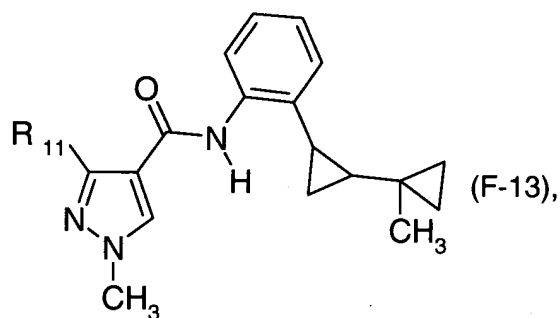
em que R_{10} é trifluorometila ou difluorometila (WO2004/058723) e TX, o composto racêmico de fórmula F-11 (trans)



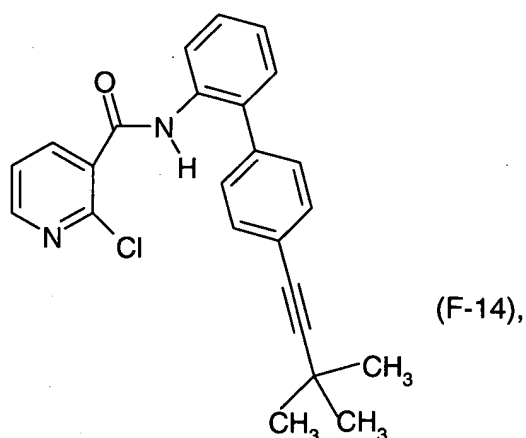
em que R_{11} é trifluorometila ou difluorometila (WO03/074491) e TX, o composto racêmico de fórmula F-12 (cis)



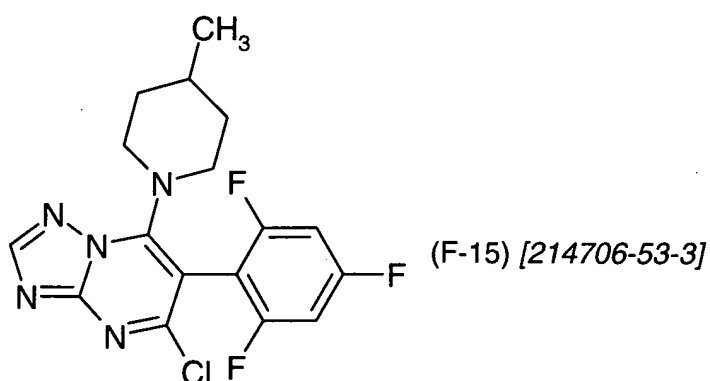
- 5 em que R_{11} é trifluorometila ou difluorometila (WO03/074491) e TX, o composto de fórmula F-13



que é uma mistura racêmica das fórmulas F-11 (trans) e F-12 (cis), e em que R_{11} é trifluorometila ou difluorometila (WO 03/074491) e TX, e o composto de fórmula F-14



(WO2004/058723) e TX, e o composto de fórmula F-15



5 e TX.

As referências entre colchetes atrás dos ingredientes ativos, por exemplo, [3878-19-1] referem-se ao número de Registro de Abstratos Químicos. Os compostos das fórmulas A-1 a A-26 são descritos em WO 03/015518 ou em WO 04/067528. Os parceiros de mistura acima descritos
10 são conhecidos. Onde os ingredientes ativos são incluídos em "The Pestic-

de Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Thirteenth Edition; Editor: C. D. S. Tomlin; The British Crop Protection Council], eles são descritos aqui sob o número de entrada mencionado entre colchetes aqui acima para o composto particular; por exemplo, o composto "abamectina" é descrito sob número de entrada (1). Onde "[CCN]" é descrito aqui acima para o composto particular, o composto em questão é incluído no "Compendium of Pesticide Common Names", que é acessível na internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]; por exemplo, o composto "acetoprol" é descrito sob internet discursada

5

10 <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>.

Mais dos ingredientes ativos descritos acima são referidos aqui acima por um assim chamado "nome comum", o relevante "nome comum ISO" ou outro "nome comum" sendo usado em casos individuais. Se a designação não é um "nome comum", a natureza da designação usada no lugar dada entre colchetes para o composto particular; no caso, o nome IUPAC, o IUPAC/nome de Abstratos Químicos, um "nome químico", um "nome tradicional", um "nome de composto" ou um "código de desenvolvimento" é usado ou, se nenhuma destas designações e nem um "nome comum" é usado, um "nome alternativo" é empregado. "CAS Registro Nº" significa o

15

20 Número de Registro de Abstratos Químicos.

A mistura de ingrediente ativo dos compostos de fórmula I selecionado das tabelas T1 a T120 com ingredientes ativos descritos acima compreende um composto selecionados das tabelas T1 a T120 e um ingrediente ativo como descrito acima preferivelmente em uma taxa de mistura de 100:1 a 1:6000, especialmente de 50:1 a 1:50, mais especialmente em uma taxa de 20:1 a 1:20, ainda mais especialmente de 10:1 a 1:10, muito especialmente de 5:1 e 1:5, preferência especial sendo dada a uma taxa de 2:1 a 1:2, e uma taxa de 4:1 a 2:1 sendo igualmente preferida, acima de tudo em uma taxa 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,

25

30

ou 2:350, ou 4:350, ou 1:750, ou 2:750, ou 4:750. Aquelas taxas de mistura são entendidas para incluir, por um lado, taxas por peso e também, por outro lado, taxas molares.

As misturas compreendem um composto de fórmula I selecionado das tabelas T1 a T120 e um ou mais ingredientes ativos como descritos acima podem ser aplicados, por exemplo, em uma "mistura pronta" simples de, em uma mistura pulverizante combinada composta de formulações separadas do componentes de ingrediente ativo simples, tal como uma "mistura de tanque", e em um combinado usado dos ingredientes ativos simples quando aplicado em uma maneira seqüencial, isto é, uma após a outra com um período razoavelmente curto, tal como poucas horas ou dias. A ordem de aplicar os compostos de fórmula I selecionados das tabelas T1 a T120 e os ingredientes ativos como descritos acima não é essencial para trabalhar a presente invenção.

A composições pode também compreender auxiliares sólidos ou líquidos, tal como estabilizadores, por exemplo, óleos vegetais epoxidados ou não epoxidados (por exemplo, óleo de coco epoxidado, óleo de semente de colza ou óleo de soja), antiespumantes, por exemplo, óleo de silicone, conservantes, reguladores de viscosidade, aglutinantes e/ou aderentes, fertilizantes ou outros ingredientes ativos para obter efeitos específicos, por exemplo, bactericidas, fungicidas, nematocidas, ativadores de planta, moluscidas ou herbicidas.

As composições de acordo com a invenção são preparadas de uma maneira conhecida por si, na ausência de auxiliares, por exemplo, por moagem, filtração e/ou compreendendo um ingrediente ativo sólido e na presença de pelo menos um auxiliar, por exemplo, misturando imediatamente e/ou triturando o 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.

Os métodos de aplicação para as composições, isto é, os métodos de controlar pestes do tipo acima mencionado, tal como vaporização, pulverização, polvilhamento, escovamento, vestimenta, dispersão ou derra-

mamento - que devem ser selecionados para adequarem-se aos objetivos pretendidos das circunstâncias predominantes - e o uso das composições para controlar pestes do tipo acima mencionadas são outros objetos da invenção. As taxas típicas de concentração são entre 0,1 e 1000 ppm, preferi-
5 velmente entre 0,1 e 500 ppm, de ingrediente ativo. A taxa de aplicação por hectare é geralmente 1 a 2000 g de ingrediente ativo por hectare, em particular 10 a 1000 g/ha, preferivelmente 10 a 600 g/ha.

Um método preferido de aplicação no campo de proteção de colheita é a aplicação à folhagem das plantas (aplicação folhear), sendo
10 possível selecionar frequência e taxa de aplicação para comparar o perigo de infestação com a peste em questão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode atingir as plantas por meio do sistema de raiz (ação sistêmica), drenando os locais das plantas com uma composição líquida ou incorporando o ingrediente ativo em forma sólida nos locais das plantas, por exemplo, no
15 solo, por exemplo, na forma de grânulos (aplicação pelo solo). No caso de colheitas de arroz alagadas, tais grânulos podem ser dosados no campo de cultivo de arroz alagado.

As composições de acordo com a invenção são também adequadas para a proteção de material de propagação de planta, por exemplo,
20 sementes, tal como fruta, tubérculo ou grãos, ou plantas de viveiro, contra pestes do tipo acima mencionadas. O material de propagação pode ser tratado com as composições antes da plantação, por exemplo, semente pode ser tratada antes da semeadura. Alternativamente, as composições podem ser aplicadas aos grão de semente (revestimento), encharcando os grãos
25 com uma composição líquida ou aplicando uma camada de uma composição sólida. É também possível aplicar as composições quando o material de propagação é plantado no sítio de aplicação, por exemplo, no suco de semente durante drenagem. Estes métodos de tratamento para material de propagação de planta e o material de propagação de planta dessa maneira
30 tratado são também objetos da invenção.

Exemplo Biológico (% = porcentagem em peso, a menos que de outra maneira especificada)

Exemplo B1: atividade contra *Cydia pomonella*:

Cubos de dieta *Cydia* padrão (1,5 cm de amplitude) são penetradas com um palito de dente e são imersos em parafina líquido (ca. 80°C). Após o revestimento de parafina ser hidrogenado, uma emulsão aquosa contendo 400 ppm de ingrediente ativo é aplicada usando um vaporizador De Vilbis (25 ml, 100 kPa (1 bar)). Após o revestimento por *spray* ser seco, os cubos são colocados em recipientes plásticos que são então populados com duas *Cydia pomonella* recentemente escolhidas (1º instar). Os recipientes são então fechados com uma tampa de plástico. Após 14 dias de incubação a 26°C e 40-60% de umidade relativa, a taxa de sobrevivência das larvas bem como sua regulação de desenvolvimento é determinada. Neste teste, compostos listados na Tabela P acima mostraram boa atividade. Em particular compostos T7,1,7, T23,1,17 e T23,1,2 têm uma atividade sobre 80%.

15 Exemplo B2: atividade contra *Diabrotica balteata*

Sementes de milho são vaporizadas com uma mistura pulverizante de emulsão aquosa compreendendo 400 ppm de ingrediente ativo e, depois o revestimento por *spray* foi secado, populado com 10 larvas (2º instar) de *Diabrotica balteata* e introduzido em um recipiente de plástico. 6 dias depois, a redução em porcentagem na população (% de atividade) é determinada comparando o número de larvas mortas entre as plantas tratadas e não tratadas, em particular compostos T1,1,17, T3,1,7,1, T1,1,2, T1,1,8, T1,1,71, T22,1,8, T117,1,14, T23,1,88, T3,1,38, T5,1,38, T5,1,56, T3,1,53, T3,1,71, T5,1,71, T8,1,43, T8,1,1, T8,1,37, T8,1,18, T8,1,84, T8,1,82, T8,1,5, T8,1,2, T8,1,3, T8,1,9, T8,1,38, T8,1,123, T8,1,125, T8,1,22, T8,1,34, T8,1,52, T8,1,14 e T8,1,7 têm uma atividade sobre 80%.

Exemplo B3: atividade contra *Heliothis virescens* (aplicação folhear)

Plantas de soja jovens são vaporizadas com uma mistura pulverizante de emulsão aquosa compreendendo 400 ppm de ingrediente ativo e, depois o revestimento por *spray* foi secado, populado com 10 larvas (1º instar) de *Heliothis virescens* e introduzido em um recipiente de plástico. 6 dias depois, a redução em porcentagem na população e no dano alimentar (% de

atividade) são determinadas compreendendo o número de larvas mortas e o dano alimentar entre as plantas tratadas e não tratadas.

Neste teste, compostos listados na Tabela P acima mostraram boa atividade. Em particular compostos T7,1,7, T7,1,4, T7,1,1, T23,1,2 e
5 T23,1,17 têm uma atividade sobre 80%.

Exemplo B4: atividade contra *Heliothis virescens* (aplicação aos ovos)

Ovos de *Heliothis virescens*, que foram depositados em algodão, são vaporizados com uma mistura pulverizante de emulsão aquosa compreendendo 400 ppm de ingrediente ativo. Após 8 dias, a taxa de ninhagem por
10 porcentagem dos ovos e a taxa de sobrevivência das larvas (% de atividade) são avaliados em comparação com grupos de controle não tratados.

Neste teste, compostos listados na Tabela P acima mostraram boa atividade. Em particular compostos T7,1,7, T1,1,17, T1,1,62, T7,1,4, T7,1,1, T3,1,38, T5,1,38, T5,1,56, T3,1,53, T3,1,71, T5,1,53, T5,1,71,
15 T1,1,2, T1,1,8, T1,1,14, T1,1,73, T1,1,56, T1,1,68, T1,1,71, T20,1,8, T20,1,14, T20,1,2, T22,1,14, T22,1,8, T35,1,8, T21,1,8, T37,1,8, T37,1,4, T40,1,8, T51,1,8, T51,1,14, T81,1,8, T81,1,14, T23,1,8, T23,1,14, T81,1,17, T82,1,8, T23,1,2, T94,1,2, T94,1,17, T94,1,8, T115,1,8, T115,1,14, T116,1,8, T116,1,14, T116,1,17, T118,1,8, T118,1,14, T118,1,17, T23,1,17,
20 T23,1,88, T115,1,17, T3,1,38, T5,1,38, T3,1,53, T3,1,71, T5,1,53, T5,1,71, T7,1,4, T113,1,7, T112,1,7, T14,1,7, T8,1,43, T8,1,1, T8,1,37, T8,1,18, T8,1,84, T8,1,82, T8,1,5, T8,1,2, T8,1,3, T8,1,6, T8,1,38, T8,1,122 e T8,1,123 têm uma atividade sobre 80%.

Exemplo B5: atividade contra *Myzus persicae* (aplicação folhear)

25 Sementes de ervilha são infectadas com *Myzus persicae*, subsequentemente vaporizadas com uma mistura pulverizante compreendendo 400 ppm de ingrediente ativo e em seguida encubadas a 20°. 3 e 6 dias depois, a redução em porcentagem na população (% de atividade) é determinada compreendendo o número de afídeos mortos entre as plantas tratadas
30 e não tratadas.

Neste teste, compostos listados na Tabela P acima mostraram boa atividade. Em particular compostos T23,1,8, T23,1,2, T116,1,17,

T23,1,17, T3,1,38, T8,1,37 e T8,1,84 têm uma atividade sobre 80%.

Exemplo B6: Teste de Inseticida Sistêmico para *Myzus persicae*

Sementes de ervilha são infectadas com *Myzus persicae*, e suas raízes são subsequenteemente colocadas em uma mistura pulverizante compreendendo 400 ppm de ingrediente ativo. As sementes são em seguida encubadas a 20°. 3 e 6 dias depois, a redução em porcentagem na população (% de atividade) é determinada compreendendo o número de afídeos mortos entre as plantas tratadas e não tratadas.

Neste teste, compostos listados na Tabela P acima mostraram boa atividade. Em particular compostos T1,1,2, T35,1,8, T23,1,2 e T7,1,1 têm uma atividade sobre 80%.

Exemplo B7: atividade contra *Plutella xylostella*

Plantas de repolho jovens são vaporizadas com uma mistura pulverizante de emulsão aquosa compreendendo 400 ppm de ingrediente ativo e, depois o revestimento por *spray* foi secado, populado com 10 larvas (3º instar) de *Plutella xylostella* e introduzido em um recipiente de plástico. 3 dias depois, a redução em porcentagem na população e no dano alimentar (% de atividade) são determinadas compreendendo o número de larvas mortas e o dano alimentar entre as plantas tratadas e não tratadas.

Neste teste, compostos listados na Tabela P acima mostraram boa atividade. Em particular compostos T7,1,7, T1,1,17, T1,1,2, T1,1,56, T1,1,62, T1,1,8, T7,1,4, T7,1,1, T3,1,38, T5,1,38, T5,1,56, T3,1,53, T3,1,71, T5,1,53, T5,1,71, T1,1,14, T1,1,73, T1,1,68, T1,1,74, T1,1,71, T20,1,8, T20.1.14, T20,1,2, T22,1,14, T22,1,8, T35,1,8, T21,1,8, T21,1,14, T37,1,8, T37,1,14, T36,1,8, T119,1,8, T119,1,14, T40,1,8, T40.1.14, T51,1,8, T51,1,14, T41,1,14, T81,1,8, T81,1,14, T23,1,8, T23,1,14, T117,1,8, T117,1,14, T41,1,17, T117,1,7, T81,1,17, T82,1,14, T82,1,8, T23,1,2, T94,1,2, T94.1.17, T94,1,8, T94.1.14, T115,1,8, T115,1,14, T116,1,8, T116.1.14, T116.1.17, T118,1,8, T118,1,14, T118,1,17, T23,1,17, T23,1,88, T115,1,17, T3,1,38, T5,1,38, T5,1,56, T3,1,53, T3,1,71, T5,1,53, T5,1,71, T7,1,4, T113,1,7, T112,1,7, T14,1,7, T8,1,43, T8,1,1, T8,1,37, T8,1,18, T8,1,84, T8,1,82, T8,1,88, T8,1,5, T8,1,2, T8,1,3, T8,1,6, T8,1,9, T8,1,153,

T8,1,38, T8,1,122, T8,1,121 e T8,1,123 têm uma atividade sobre 80%.

Exemplo B8: atividade contra *Spodoptera littoralis*

Plantas de soja jovens são vaporizadas com uma mistura pulverizante de emulsão aquosa compreendendo 400 ppm de ingrediente ativo e, depois o revestimento por *spray* foi secado, populado com 10 larvas (primeiro instar) de *Spodoptera littoralis* e introduzido em um recipiente de plástico. 3 dias depois, a redução em porcentagem na população e no dano alimentar (% de atividade) são determinadas compreendendo o número de larvas mortas e o dano alimentar entre as plantas tratadas e não tratadas.

10 Neste teste, compostos listados na Tabela P acima mostraram boa atividade. Em particular compostos T7,1,7, T1,1,17, T1,1,74, T1,1,68, T1,1,56, T1,1,62, T19,1,8, T1,1,8, T7,1,4, T7,1,1, T20,1,2, T20,1,8, T20.1.14, T22,1,8, T35,1,8, T35,1,14, T22,1,14, T1,1,2, T1,1,14, T1,1,73, T1,1,71, T20,1,8, T20.1.14, T20,1,2, T19,1,8, T22,1,14, T22,1,8, T35,1,8, 15 T21,1,8, T37,1,8, T37,1,14, T54,1,8, T40,1,8, T81,1,8, T81,1,14, T23,1,8, T23,1,14, T53,1,8, T117,1,8, T117,1,14, T117,1,17, T81,1,17, T82,1,14, T82,1,8, T23,1,2, T94,1,2, T94.1.17, T94,1,8, T94.1.14, T115,1,8, T115,1,14, T116,1,8, T116.1.14, T116.1.17, T118,1,8, T118,1,14, T118,1,17, T23,1,17, T23,1,88, T115,1,17, T3,1,38, T5,1,38, T5,1,56, 20 T3,1,53, T3,1,71, T5,1,53, T5,1,71, T7,1,4, T113,1,7, T112,1,7, T14,1,7, T8,1,43, T8,1,1, T8,1,37, T8,1,18, T8,1,84, T8,1,82, T8,1,5, T8,1,2, T8,1,3, T8,1,6, T8,1,9, T8,1,153, T8,1,38, T8,1,122 e T8,1,121 têm uma atividade sobre 80%.

Exemplo B9: Teste de Inseticida Sistêmico para *Spodoptera littoralis* (mimosa da folha do algodão):

25 Mudanças de milho com quatro dias de idade (*Zea mais*, variedade Stoneville) são colocados em frascos individuais contendo 24 ml de água nos quais a química é diluída em 12,5 ppm. As sementes são deixadas cultivar durante seis dias. Subseqüentemente larvas são cortadas e colocadas em uma placa de Petri (5 cm de diâmetro), inoculadas com doze a quinze larvas de *S. Littoralis* de primeiro instar e incubadas durante quatro dias em um câmara de desenvolvimento (25°C, 50% r.h., 18:6 L:D período de 30

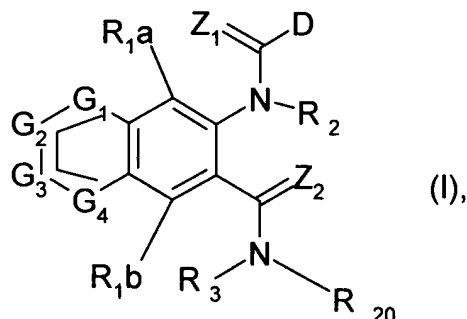
foto). O número de insetos vivos é contado e a porcentagem de mortos calculada. Os testes foram conduzidos com uma réplica. Neste teste, compostos listados na Tabela P acima mostraram boa atividade. Em particular compostos T3,1,38, T3, 1,56, T5,1,56, T3,1,53, T3,1,71, T5,1,53, T5,1,71, 5 T1,1,2, T1,1,62, T1,1,71, T81,1,8, T23,1,8, T81,1,17, T82,1,14, T115,1,8, T115,1,14, T118,1,8, T118,1,17, T23,1,17, T7,1,1, T7,1,4 e T113,1,7 têm uma atividade sobre 80%.

Exemplo B10 Atividade contra *Frankliniella occidentalis*:

Discos de folha de feijão em ágar em placas de Petri ou plantas 10 de feijão em uma câmara de pulverização são tratados com soluções de teste diluídas. Depois discos de folha de secagem são cortados e colocados em taças de plástico na superfície de uma camada de ágar e infestados com populações misturadas. 6 dias (discos de folha) ou 14 dias (plantas) depois da infestação, amostras são verificadas para a redução da população trata- 15 da e comparadas com a população não tratada. Neste teste, compostos listados na Tabela P acima mostraram boa atividade. Em particular o composto T7,1,7 tem uma atividade sobre 80%.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I:



em que

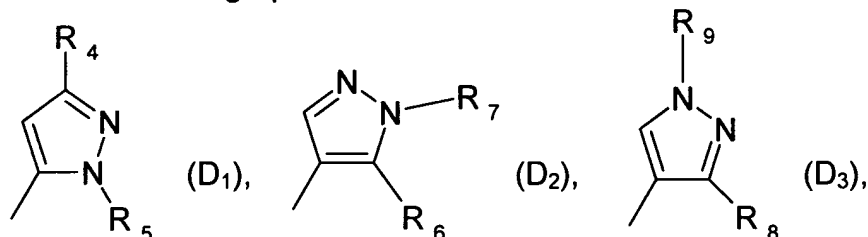
- 5 G_1 , G_2 , G_3 e G_4 formam junto com os dois átomos de carbono para que G_1 e G_4 sejam ligados, um sistema de anel aromático; em que
- G_1 é nitrogênio, enxofre, oxigênio, uma ligação direta ou C- R_{5a} ;
- G_2 é nitrogênio, enxofre, oxigênio, uma ligação direta ou C- R_{5b} ;
- G_3 é nitrogênio, enxofre, oxigênio, uma ligação direta ou C- R_{5c} ;
- 10 G_4 é nitrogênio, enxofre, oxigênio, uma ligação direta ou C- R_{5d} ;
- com as condições que
- a) pelo menos um substituinte G represente nitrogênio, enxofre ou oxigênio,
- b) não mais do que 1 substituinte G pode no mesmo tempo formar uma ligação direta,
- 15 c) não mais do que 2 substituintes G podem ser oxigênio ou enxofre, e
- d) 2 substituintes G como oxigênio e/ou enxofre sejam separados por pelo menos um átomo de carbono;
- 20 cada de R_{1a} , R_{1b} , R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} , e R_{5d} que pode ser o mesmo ou diferente, representa hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, hidróxi, CHO, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_3 - C_6 cicloalquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_2 - C_6 haloalquinila, C_3 - C_6 halocicloalquila, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 alcóxi, C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 haloalcóxi, C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_4 haloalquiltio, C_1 - C_4 haloalquilsulfonila, C_1 - C_4 haloalquilsulfonila, C_1 - C_4 alquilsulfonila, C_1 - C_4 alquilsulfonila, C_1 - C_4 alquilsulfonil- C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 alquilsulfo-
- 25

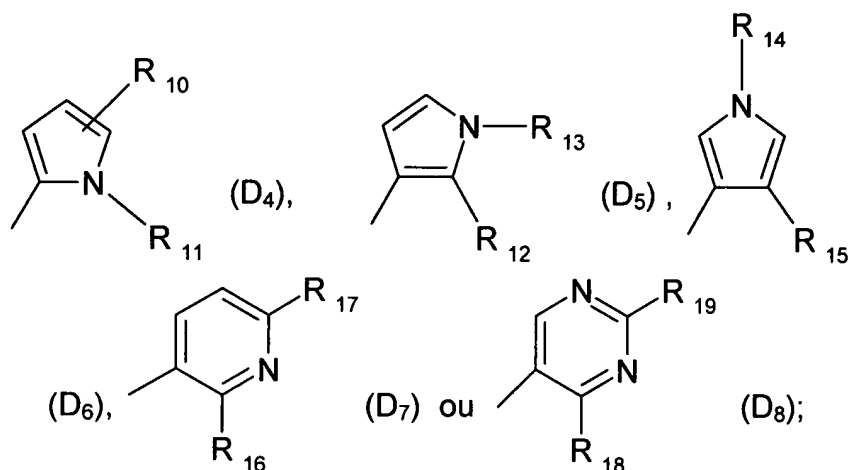
- ximino-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄dialquilamino, C₃-C₆ cicloalquilamino, C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilamino, C₂-C₄alquilcarbonila, C₂-C₆ alcoxycarbonila, C₂-C₆alquilaminocarbonila, C₃-C₆dialquilaminocarbonila, C₂-C₆ alcoxycarbonilóxi, C₂-C₆alquilaminocarbonilóxi, C₃-C₆dialquilaminocarbonilóxi,
- 5 C₁-C₄alcoxiimino-C₁-C₄alquila, C₃-C₆trialquilsilila, fenila, benzila ou fenóxi; ou fenila, benzila ou fenóxi mono-, di- ou trissubstituído por halogênio, ciano, nitro, halogênio, C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, C₁-C₆haloalquila, C₂-C₆haloalquenila, C₂-C₆haloalquinila, C₃-C₆ halocicloalquila, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-
- 10 C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄dialquilamino, C₃-C₆cicloalquilamino, C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilamino, C₂-C₄ alquilcarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonila, C₂-C₆alquilaminocarbonila, C₃-C₆ dialquilaminocarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonilóxi, C₂-C₆alquilaminocarbonilóxi, C₃-C₆ dialquilaminocarbonilóxi, C₃-C₆trialquilsilila ou C₁-C₄-haloalquilsulfonilóxi;
- 15 cada de R₂ e R₃, que pode ser o mesmo ou diferente, representa hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila ou C₃-C₈ cicloalquila; ou C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila ou C₃-C₈cicloalquila substituída por um ou mais substituintes selecionados de halogênio nitro, ciano, hidróxi, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio,
- 20 C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄ dialquilamino, C₃-C₆cicloalquilamônio e C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilamino;

D é 2-piridila, 3-piridila ou 4-piridila; ou fenila, 2-piridila, 3-piridila ou 4-piridila mono-, di- ou trissubstituída por C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆haloalquila, halogênio, ciano, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄ haloalquilsulfinila ou C₁-C₄haloalquilsulfonila;

25

ou D é um grupo





ou D é adicionalmente fenila se Z₁ for enxofre,

R₄, R₁₀, R₁₇, e R₁₉ independentemente um ao outro, são hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆haloalquila, halogênio, ciano, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₂-C₄alcoxicarbonila, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄ haloalquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄haloalquilsulfinila ou C₁-C₄haloalquilsulfonila;

R₅, R₆, R₈, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆ e R₁₈ independentemente um ao outro, são C₁-C₆alquila, ou C₁-C₆alquila mono-, di- ou trissubstituída por halogênio, ciano, nitro, hidróxi, C₁-C₄alcóxi, C₂-C₄alcoxicarbonila, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄ dialquilamônio ou C₃-C₆cicloalquilamino; ou são fenila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila; ou são fenila, 2-piridila, 3-piridila ou 4-piridila mono-, di- ou trissubstituída por C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆haloalquila, halogênio, ciano, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄haloalquilsulfinila ou C₁-C₄haloalquilsulfonila;

R₇, R₉, R₁₃ e R₁₄ independentemente um ao outro, são hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₁-C₆haloalquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆haloalquenila, C₃-C₆alquenila ou C₃-C₆haloalquenila;

R₂₀ é hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila, ou C₂-C₆cicloalquila; ou é C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila ou C₂-C₆cicloalquila substituída com um, dois ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, hidróxi, C₁-C₄alquila, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilsulfoximino, C₂-C₆alcoxicarbonila, C₂-C₆alquilcarbonila,

C₂-C₆trialquilsilila, benzila, fenóxi e

- um anel de três a dez membros, monocíclon ou bicíclon fundidos que podem ser aromáticos, parcialmente saturados ou totalmente saturados, sendo possível para referidos benzila, fenóxi e sistema de anel de
- 5 três a dez membros, monociclo ou biciclo fundidos sucessivamente para serem substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁-C₄alquila, C₂-C₄alquenila, C₂-C₄alquinila, C₂-C₆cicloalquila, C₁-C₄haloalquila, C₂-C₄haloalquenila, C₂-C₄haloalquinila, C₂-C₆halocicloalquila, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi,
- 10 C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilsulfoximino, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₆dialquilamino, C₂-C₆cicloalquilamino, C₁-C₄alquil-C₃-C₆cicloalquilamino, C₂-C₄alquilcarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonila, C₂-C₆alquilaminocarbonila, C₂-C₈dialquilaminocarbonila e C₂-C₆trialquilsilila;

- ou R₂₀ é C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₈dialquilamino, C₂-
- 15 C₆cicloalquilamino, C₂-C₆alcoxycarbonila ou C₂-C₆alquilcarbonila;

cada um de Z₁ e Z₂, que pode ser o mesmo ou diferente, representa oxigênio ou enxofre,

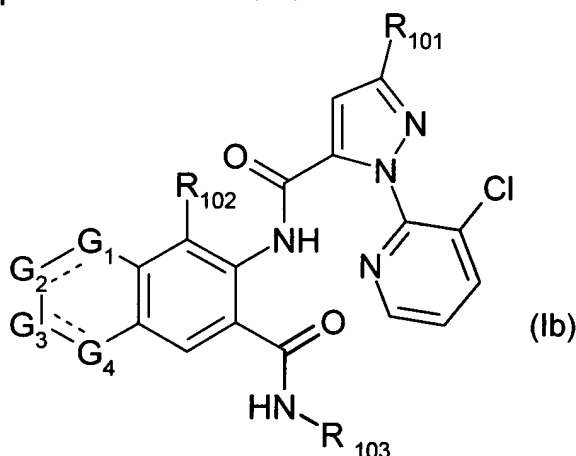
e sais / isômeros / enantiômeros / tautômeros / N-óxido agromicamente aceitáveis daqueles compostos.

- 20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

- cada um de R_{1a}, R_{1b}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, e R_{5d}, que pode ser o mesmo ou diferente, representa hidrogênio, halogênio, nitro, ciano, hidróxi, CHO, C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆haloal-
- 25 quila, C₂-C₆haloalquenila, C₂-C₆haloalquinila, C₃-C₆halocicloalquila, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄haloalquilsulfinila, C₁-C₄haloalquilsulfonila, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilsulfonil-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alquilsulfoximino-C₁-C₄alquila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄dialquilamino, C₃-
- 30 C₆cicloalquilamino, C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilamino, C₂-C₄alquilcarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonila, C₂-C₆alquilaminocarbonila, C₃-C₆dialquilaminocarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonilóxi, C₂-C₆alquilaminocarbonilóxi, C₃-

C₆dialquilaminocarbonilóxi, C₁-C₄alcoxiimino-C₁-C₄alquila, C₃-C₆trialquilsilila, fenila, benzila ou fenóxi; ou fenila, benzila ou fenóxi mono-, di- ou trissubstituído por halogênio, ciano, nitro, halogênio, C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆alquinila, C₃-C₆ cicloalquila, C₁-C₆haloalquila, C₂-C₆haloalquenila, C₂-C₆haloalquinila, C₃-C₆ halocicloalquila, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄haloalcóxi, C₁-C₄alquiltio, C₁-C₄haloalquiltio, C₁-C₄alquilsulfinila, C₁-C₄alquilsulfonila, C₁-C₄alquilamino, C₂-C₄dialquilamino, C₃-C₆cicloalquilamino, C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilamino, C₂-C₄ alquilcarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonila, C₂-C₆alquilaminocarbonila, C₃-C₆ dialquilaminocarbonila, C₂-C₆alcoxycarbonilóxi, C₂-C₆alquilaminocarbonilóxi, C₃-C₆ dialquilaminocarbonilóxi ou C₃-C₆trialquilsilila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula Ib:



em que

15 G₁, G₂, G₃ e G₄ são como definidos na reivindicação 1, na fórmula I;

R₁₀₁ é halogênio, haloalquila, haloalcóxi, especialmente trifluorometila, cloro, bromo ou O-CH₂-CF₃;

20 R₁₀₂ é halogênio, C₁-C₆-alquila, especialmente metila, cloro ou bromo; e

R₁₀₃ é metila, etila, i-propil terc-butila, CH₂-C₃H₅, C(CH₂CH₂)-C₃H₅, C(CH₃)₂CH₂SCH₃, C(CH₃)₂CH₂S(O)CH₃, C(CH₃)₂CH₂S(O)₂CH₃.

4. Composição pesticida, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um composto de fórmula I, como definido na reivindica-

ção 1, ou, onde apropriado, um tautômero destes, em cada caso na forma livre ou forma de sal agronomicamente útil, como ingrediente ativo, e pelo menos um auxiliar.

5 5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que é para controlar insetos ou representativos da ordem Acarina.

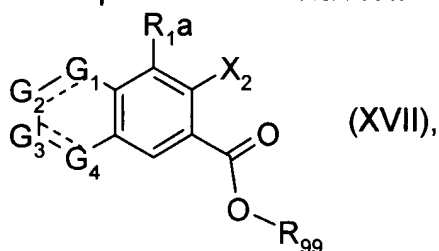
6. Método para controlar pestes, caracterizado pelo fato de que compreende aplicar uma composição, como definida na reivindicação 4, às pestes.

10 7. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que é para controlar insetos ou representativos da ordem Acarina.

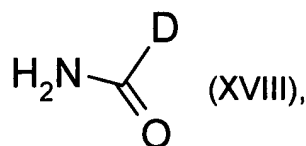
8. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que é para a proteção de material de propagação de planta de ataque por pestes, que compreende tratar o material de propagação ou o sítio, 15 onde o material de propagação é plantado.

9. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

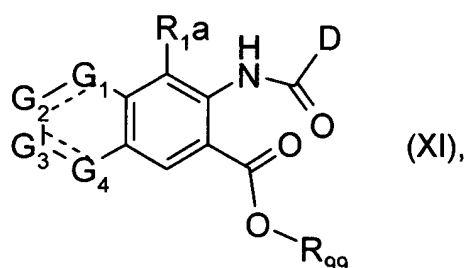
a) reagir um composto de fórmula XVII



20 em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e R_{1a} têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1, R_{99} é C_1 - C_4 alquila e X_2 é um grupo de saída, na presença de um catalisador de Pd^0 ou $Cu(I)$ e um solvente inerte, com um composto de fórmula XVIII

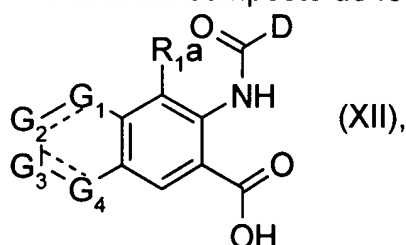


em que D tem o significado dado sob a fórmula I na reivindicação 1, a um 25 composto de fórmula XI



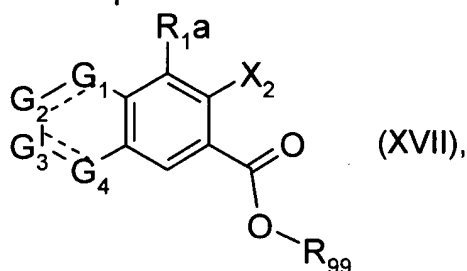
em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} e D têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1 e R_{99} é C_1 - C_4 alquila,

e em seguida reagir o composto de fórmula XI na presença de uma base e um solvente inerte a um composto de fórmula XII



- 5 em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} e D têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1, e em seguida converter o composto de fórmula XII na presença de R_{20} - NH_2 , em que R_{20} tem o significado como dado sob a fórmula I na reivindicação 1, e um agente de acoplamento ao composto de fórmula I; ou

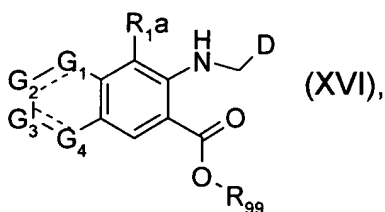
- 10 b) reagir um composto de fórmula XVII



em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e R_{1a} têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1, R_{99} é C_1 - C_4 alquila e X_2 é um grupo de saída, na presença de um catalisador de Pd^0 ou $Cu(I)$ e em um solvente inerte com um composto de fórmula XIX

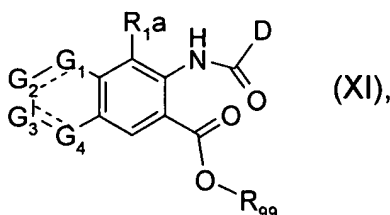
- 15 H_2N-CH_2-D (XIX),

em que D tem o significado dado sob a fórmula I na reivindicação 1, para o composto de fórmula XVI



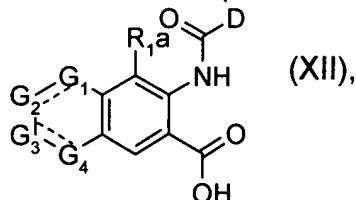
em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , D e R_{1a} têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1 e R_{99} é C_1 - C_4 alquila,

e em seguida reagir o composto de fórmula XVI com um agente de oxidação ao composto de fórmula XI



5 em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} e D têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1 e R_{99} é C_1 - C_4 alquila,

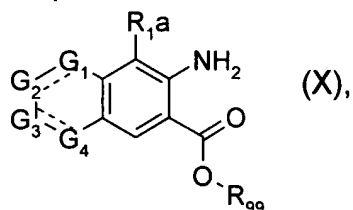
e em seguida reagir o composto de fórmula XI na presença de uma base e um solvente inerte a um composto de fórmula XII



10 em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , R_{1a} e D têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1,

e em seguida converter o composto de fórmula XII na presença de R_{20} - NH_2 , em que R_{20} tem o significado como dado sob a fórmula I na reivindicação 1, e um agente de acoplamento, para o composto de fórmula I; ou

15 c) reagir um composto de fórmula X



em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e R_1 a têm os significados como dados sob a fórmula I

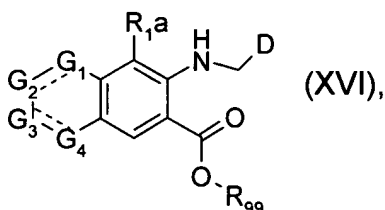
na reivindicação 1 e R₉₉ é C₁-C₄alquila,

com um composto de fórmula XV



em que X_1 é um grupo de saída e D tem o significado como dado sob a fór-

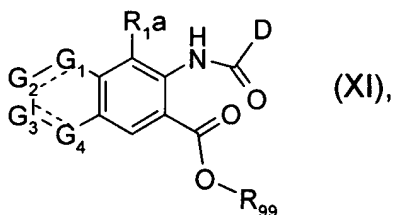
5 mula I na reivindicação 1, na presença de uma base e um solvente inerte a um composto de fórmula XVI



em que G₁, G₂, G₃, G₄, D e R_{1a} têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1 e R₉₉ é C₁-C₄alquila,

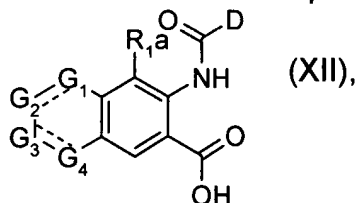
e em seguida reagir o composto de fórmula XVI com um agente

10 de oxidação ao composto de fórmula XI



em que G₁, G₂, G₃, G₄, D e R_{1a} têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1 e R₉₉ é C₁-C₄alquila,

e em seguida saponificar o composto de fórmula XI na presença de uma base e um solvente inerte a um composto de fórmula XII

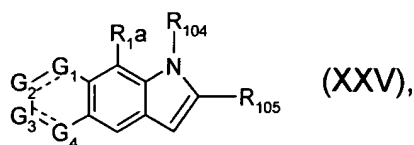


15 em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , D e R_1 a têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1,

e converter o composto de fórmula XII na presença de $R_{20}-NH_2$,

em que R₂₀ tem o significado como dado sob a fórmula I na reivindicação 1, e um agente de acoplamento, para o composto de fórmula I; ou

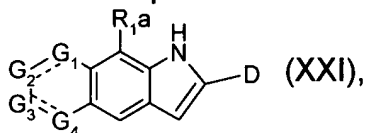
20 d) reagir um composto de fórmula XXV



em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , e R_{1a} têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1, R_{104} é $C(O)C_1-C_4$ alquila e R_{105} é $B(OH)_2$, $ZnCl$ ou $SN(n-Bu)_3$, na presença de um catalisador de Pd^0 com um composto de fórmula XXVI

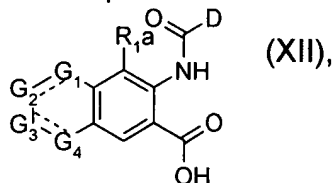
5 X_5 -D (XXV),

em que X_5 é um grupo de saída, e D é como definido sob a fórmula I na reivindicação 1, a um composto de fórmula XXI



em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , D e R_{1a} têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1,

10 e em seguida reagir o composto de fórmula XXI na presença de um agente de oxidação a um composto de fórmula XII

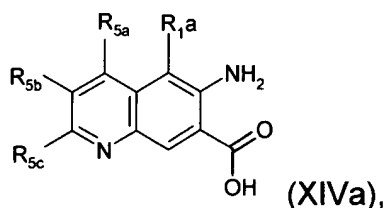


em que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , D e R_{1a} têm os significados como dados sob a fórmula I na reivindicação 1,

15 e converter o composto de fórmula XII na presença de um composto de fórmula

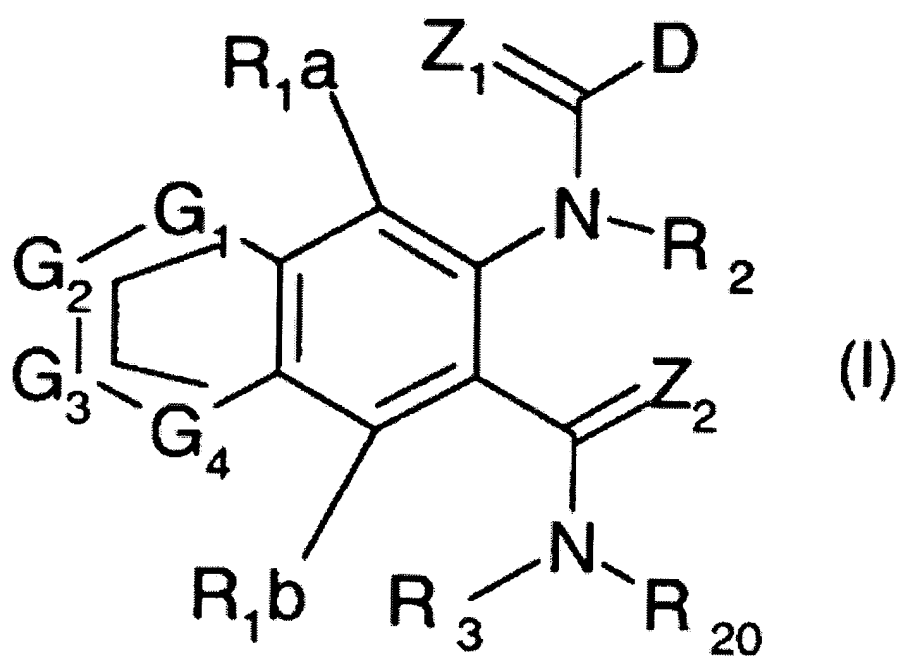
$R_{20}-NH_2$, em que R_{20} é como definido sob a fórmula I na reivindicação 1, e um agente de acoplamento ao composto de fórmula I.

10. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula XIVa



20 em que R_{1a} , R_{5a} , R_{5b} e R_{5c} são como definidos sob a fórmula I na reivindicação 1.

PI 0016726-8

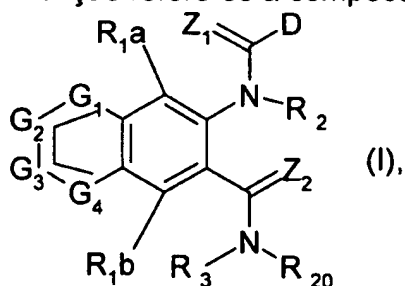


RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE BISAMIDA BICÍCLICOS, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO PESTICIDA, BEM COMO MÉTODO PARA CONTROLAR PESTES".

5

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I



em que os substituintes são como definidos na reivindicação 1, e os sais agroquimicamente aceitáveis e estereoisômero e formas tautoméricas dos compostos de fórmula I podem ser usados como ingredientes ativos agroquímicos e podem ser preparados de uma maneira conhecida por si própria.