



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

**(11) BR 112012013085-4 B1**



**(22) Data do Depósito:** 01/12/2010

**(45) Data de Concessão:** 18/02/2020

**(54) Título:** COMPOSTOS INSETICIDAS À BASE DE DERIVADOS ISOXAZOLINA, COMPOSIÇÃO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, BEM COMO MÉTODO PARA COMBATER E CONTROLAR PRAGAS

**(51) Int.Cl.:** C07D 413/12; C07D 413/14; C07D 419/12.

**(30) Prioridade Unionista:** 01/12/2009 EP 09 177640.1; 05/10/2010 EP 10 186.537.6.

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

**(72) Inventor(es):** JÉRÔME YVES CASSAYRE; PETER RENOLD; MYRIEM EL QACEMI; THOMAS PITTERNA; JULIE CLEMENTINE TOUEG.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2010068605 de 01/12/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2011/067272 de 09/06/2011

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 31/05/2012

**(57) Resumo:** COMPOSTOS INSETICIDAS À BASE DE DERIVADOS ISOXAZOLINA. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I): em que  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^3$ ,  $G^1$ ,  $L$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$ , são como definidos na reivindicação 1; ou um seu sal ou -óxido. Além disso, a presente invenção refere-se a intermediários para a preparação de compostos de fórmula (I), a composições que os compreendem e a métodos para a sua utilização com a finalidade de combater e controlar pragas de insetos, ácaros, nematódeos e moluscos.

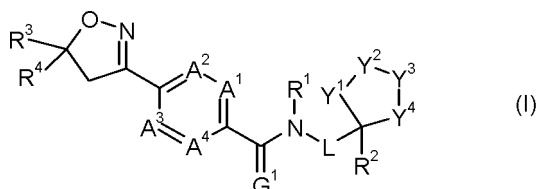
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS INSETICIDAS À BASE DE DERIVADOS ISOXAZOLINA, COMPOSIÇÃO, PRODUTO DE COMBINAÇÃO, BEM COMO MÉTODO PARA COMBATER E CONTROLAR PRAGAS**".

5 A presente invenção refere-se a certas benzamido isoxazolininas, a processos e intermediários para a sua preparação, a composições inseticidas, acaricidas, nematicidas e moluscicidas que as compreendem e a métodos para a sua utilização com a finalidade de combater e controlar pragas de insetos, ácaros, nematódeos e moluscos.

10 Certos derivados isoxazolina com propriedades inseticidas são descritos, por exemplo, em EP 1,731,512, US 2007/066617, JP 2007/008914, JP 2007/016017, WO 07/026965, JP 2007/106756, WO 07/070606, WO 07/074789 e WO 07/075459.

Foi agora surpreendentemente descoberto que certas isoxazolininas novas têm propriedades inseticidas.

Em consequência, a presente invenção provê um composto de fórmula (I):



em que

20  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  e  $A^4$ , independentemente entre si, são C-H, C- $R^5$ , ou nitrogênio;

$G^1$  é oxigênio ou enxofre;

L é uma ligação simples ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquileno;

$R^1$  é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilcarbonil-, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcoxycarbonil-;

25  $R^2$  é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila;

$R^3$  é C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila;

$R^4$  é arila ou arila substituída com um até três  $R^6$ , ou  $R^4$  é heterociclila ou heterociclila substituída com um até três  $R^6$ ;

30 Cada  $R^5$  é independentemente halogênio, ciano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquenila, C<sub>2</sub>-

C<sub>8</sub>haloalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquinila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>haloalquinila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcoxicarbonil-, ou dois R<sup>5</sup> em átomos de carbono adjacentes formam em conjunto uma ponte -CH=CH-CH=CH- ou uma ponte -N=CH-CH=CH-;

- 5                    cada R<sup>6</sup> é independentemente halogênio, ciano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalcóxi;

Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ou C=O;

Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são independentemente CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C=O, N-R<sup>9</sup>, O, S, SO ou SO<sub>2</sub>;

- 10                  em que pelo menos dois átomos de anel adjacentes no anel formado por Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são heteroátomos;

                    cada R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> é independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila;

- cada R<sup>9</sup> é independentemente hidrogênio, ciano, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila em que um átomo de carbono está substituído por O, S, S(O) ou SO<sub>2</sub>, ou C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila em que um átomo de carbono no grupo cicloalquila está substituído por O, S, S(O) ou SO<sub>2</sub>, ou C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>hidroxialquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila,
- 20                  C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>haloalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquinila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>haloalquinila, fenila, fenila substituída com um até três R<sup>10</sup>, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila em que a fração fenila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila com 5-6 membros ou heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila com 5-6 membros em que a fração heteroarila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-
- 25                  (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-O-N=)C-CH<sub>2</sub>-;

                    cada R<sup>10</sup> é independentemente halogênio, ciano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalcóxi;

                    ou um seu sal ou *N*-óxido.

- Os compostos de fórmula (I) podem existir em diferentes isômeros geométricos ou óticos ou formas tautoméricas . Esta invenção abrange
- 30                  todos esses isômeros e tautômeros e suas misturas em todas as proporções, bem como formas isotópicas, tais como compostos deuterados.

Os compostos da invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos, por exemplo, no grupo  $-\text{CR}^3\text{R}^4-$  ou no carbono de  $\text{LR}^2\text{Y}^1\text{Y}^4$ , e podem existir como enantiômeros (ou como pares de diastereoisômeros) ou como misturas desses. Além disso, quando qualquer grupo Y for SO, os compostos da invenção serão sulfóxidos, que também podem existir em duas formas enantioméricas.

Cada fração alquila, isoladamente ou como parte de um grupo maior (como alcóxi, alquilcarbonila, ou alcoxicarbonila) é uma cadeia reta ou ramificada e é, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, prop-2-ila, *n*-butila, but-2-ila, 2-metil-prop-1-ila ou 2-metil-prop-2-ila. Os grupos alquila são de preferência grupos  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila, com mais preferência grupos  $\text{C}_1\text{-C}_4$  e com muita preferência  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquila.

Porções alquenila podem estar na forma de cadeias retas ou ramificadas, e as porções alquenila, quando apropriado, podem ter a configuração (E) ou (Z). Exemplos são vinila e alila. Os grupos alquenila são de preferência grupos  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , com mais preferência  $\text{C}_2\text{-C}_4$  e com muita preferência  $\text{C}_2\text{-C}_3$  alquenila.

Porções alquinila podem estar na forma de cadeias retas ou ramificadas. Exemplos são etinila e propargila. Os grupos alquinila são de preferência grupos  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , com mais preferência  $\text{C}_2\text{-C}_4$  e com muita preferência  $\text{C}_2\text{-C}_3$  alquinila.

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo.

Grupos haloalquila (isoladamente ou como parte de um grupo maior, como haloalcóxi) são grupos alquila que estão substituídos com um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes e são, por exemplo, trifluorometila, clorodifluorometila, 2,2,2-trifluoro-etila ou 2,2-difluoro-etila.

Grupos haloalquenila são grupos alquenila, respectivamente, que estão substituídos com um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes e são, por exemplo, 2,2-difluorovinila ou 1,2-dicloro-2-fluoro-vinila.

Grupos haloalquinila são grupos alquinila, respectivamente, que estão substituídos com um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes e são, por exemplo, 1-cloro-prop-2-inila.



No contexto da presente especificação, o termo "arila" refere-se a um sistema em anel que pode ser mono-, bi- ou tricíclico. Exemplos desses anéis incluem fenila, naftalenila, antracenila, indenila ou fenantrenila. Um grupo arila preferido é fenila.

- 5 O termo "heteroarila" refere-se a um sistema em anel aromático contendo pelo menos um heteroátomo e consistindo em um único anel ou em dois ou mais anéis fundidos. De preferência, anéis únicos conterão até três heteroátomos e sistemas bicíclicos conterão até quatro heteroátomos que serão escolhidos, de preferência, de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Ex-
- 10 xemplos de grupos monocíclicos (de 5-6 membros) incluem piridila, piridazina, pirimidinila, pirazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, furanila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, e tiadiazolila. Exemplos de grupos bicíclicos incluem quinolinila, cinolinila, quinoxalinila, benzimidazolila, benzotiofenila, e benzotiadiazolila. Grupos hete-
- 15 roarila monocíclicos são preferidos, de preferência anéis monocíclicos contendo 1 até 3 heteroátomos selecionados de O, N ou S, por exemplo, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, pirazolila, furanila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, de preferência piridila, pirazolila, furanila, tiofenila, tiazolila, piridila sendo o mais preferido.

- 20 O termo "heterociclila" é definido de modo a incluir heteroarila e, adicionalmente, seus análogos insaturados ou parcialmente insaturados.

Valores preferidos de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $G^1$ , L,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$ , são, em qualquer combinação, como apresentados em baixo.

- 25 De preferência, não mais de dois de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  e  $A^4$  são nitrogênio.

De preferência,  $A^1$  é C-H ou C- $R^5$ , com muita preferência  $A^1$  é C- $R^5$ .

- 30 De preferência,  $A^2$  é C-H ou C- $R^5$ , com muita preferência  $A^2$  é C-H.

De preferência,  $A^3$  é C-H ou N, com muita preferência  $A^3$  é C-H.

De preferência,  $A^4$  é C-H ou N, com muita preferência  $A^4$  é C-H.

De preferência,  $G^1$  é oxigênio.

De preferência, L é uma ligação simples ou  $C_1$ - $C_4$ alquilenos. Com mais preferência, L é uma ligação simples ou  $CH_2$ , com muita preferência uma ligação simples.

- 5 De preferência,  $R^1$  é hidrogênio, metila, etila, metilcarbonil-, ou metoxycarbonil-, com mais preferência hidrogênio, metila ou etila, ainda com mais preferência hidrogênio ou metila, com muita preferência hidrogênio.

De preferência,  $R^2$  é hidrogênio ou metila, com muita preferência hidrogênio.

- 10 De preferência,  $R^3$  é clorodifluorometila ou trifluorometila, com muita preferência trifluorometila.

- De preferência,  $R^4$  é arila ou arila substituída com um até três  $R^6$ , com mais preferência  $R^4$  é fenila ou fenila substituída com um até três  $R^6$ , ainda com mais preferência  $R^4$  é fenila substituída com um até três  $R^6$ , com mais preferência  $R^4$  é 3,5-bis-(trifluorometil)-fenila, 3-cloro-5-trifluorometil-fenila, 3-bromo-5-trifluorometil-fenila, 3,5-dibromo-fenila, 3,5-dicloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 3-trifluorometil-fenila, 4-bromo-3,5-diclorofenila, 4-fluoro-3,5-diclorofenila ou 3,4,5-tricloro-fenila, e ainda com mais preferência  $R^4$  é 3,5-dibromo-fenila, 3,5-dicloro-fenila, 3,5-bis-(trifluorometil)-fenila, 4-bromo-3,5-diclorofenila, ou 3,4,5-tricloro-fenila, com muita preferência  $R^4$  é 3,5-dicloro-fenila.
- 15
- 20

- De preferência, cada  $R^5$  é independentemente halogênio, ciano, nitro,  $C_1$ - $C_8$ alquila,  $C_3$ - $C_8$ cicloalquila,  $C_1$ - $C_8$ haloalquila,  $C_2$ - $C_8$ alquenila, ou dois  $R^5$  em átomos de carbono adjacentes formam em conjunto uma ponte -  $CH=CH-CH=CH-$ , com mais preferência halogênio, ciano, nitro,  $C_1$ - $C_8$ alquila,  $C_2$ - $C_8$ alquenila,  $C_3$ - $C_8$ cicloalquila,  $C_1$ - $C_8$ haloalquila, ainda com mais preferência bromo, cloro, fluoro, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, ciclopropila, vinila, e ainda com mais preferência bromo, cloro, fluoro, ciclopropila, trifluorometila, vinila, ou metila, com muita preferência cloro, fluoro, ou metila.
- 25
- 30

De preferência, cada  $R^6$  é independentemente bromo, cloro, fluoro, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi, trifluoro-

metóxi, com mais preferência cloro, fluoro, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, ou trifluorometóxi, com muita preferência bromo, cloro, ou trifluorometila.

De preferência,  $Y^1$  é  $CR^7R^8$ .

5 De preferência, dois de  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  no grupo  $-Y^2-Y^3-Y^4-$  em conjunto são  $-S-S-$ ,  $-S-SO-$ ,  $-SO-SO-$ ,  $-SO-SO_2-$ ,  $-SO_2-SO_2-$ ,  $-O-N(-R^9)-$ ,  $-O-S-$ ,  $-O-SO-$ ,  $-O-SO_2-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-S-$ ,  $-N(-R^9)-S(O)-$ , ou  $-N(-R^9)-SO_2-$ , com mais preferência  $-S-S-$ ,  $-O-N(-R^9)-$ ,  $-O-SO-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-S-$ ,  $-N(-R^9)-S(O)-$  ou  $-N(-R^9)-SO_2-$ .

10 O grupo  $-Y^2-Y^3-Y^4-$  pode ser selecionado de  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-S-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-SO-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-SO_2-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO-S-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO-SO-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO-SO_2-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO_2-S-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO_2-SO-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO_2-SO_2-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-SO-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-SO_2-$ ,  $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ ,  $-C(=O)-O-S-$ ,  $-C(=O)-O-SO-$ ,  $-C(=O)-O-SO_2-$ ,  $-C(=O)-S-N(-R^9)-$ ,  $-C(=O)-S-O-$ ,  $-C(=O)-S-S-$ ,  $-C(=O)-S-SO-$ ,  $-C(=O)-S-SO_2-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-S-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-SO-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-SO_2-$ ,  $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-O-C(=O)-$ ,  $-N(-R^9)-O-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-O-S-$ ,  $-N(-R^9)-O-SO-$ ,  $-N(-R^9)-O-SO_2-$ ,  $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-S-C(=O)-$ ,  $-N(-R^9)-S-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-S-O-$ ,  $-N(-R^9)-S-S-$ ,  $-N(-R^9)-S-SO-$ ,  $-N(-R^9)-S-SO_2-$ ,  $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-SO-O-$ ,  $-N(-R^9)-SO-S-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-O-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-S-$ ,  $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ ,  $-O-N(-R^9)-S-$ ,  $-O-N(-R^9)-SO-$ ,  $-O-N(-R^9)-SO_2-$ ,  $-N(-R^9)-O-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-O-S-$ ,  $-N(-R^9)-O-SO-$ ,  $-N(-R^9)-O-SO_2-$ ,  $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-S-C(=O)-$ ,  $-N(-R^9)-S-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-S-O-$ ,  $-N(-R^9)-S-S-$ ,  $-N(-R^9)-S-SO-$ ,  $-N(-R^9)-S-SO_2-$ ,  $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-SO-O-$ ,  $-N(-R^9)-SO-S-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-O-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-S-$ ,  $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-S-N(-R^9)-C(=O)-$ ,

20

25

30

-S-N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-, -S-N(-R<sup>9</sup>)-O-, -S-N(-R<sup>9</sup>)-S-, -S-N(-R<sup>9</sup>)-SO-, -S-N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-,  
 -S-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -S-O-C(=O)-, -S-O-N(-R<sup>9</sup>)-, -S-S-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -S-S-C(=O)-, -  
 S-S-S-, -S-SO-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -S-SO-C(=O)-, -S-SO<sub>2</sub>-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -S-SO<sub>2</sub>-C(=O)-,  
 -SO-N(-R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -SO-N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-, -SO-N(-R<sup>9</sup>)-  
 5 O-, -SO-N(-R<sup>9</sup>)-S-, -SO-N(-R<sup>9</sup>)-SO-, -SO-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO-O-C(=O)-, -SO-  
 S-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO-S-C(=O)-, -SO-S-N(-R<sup>9</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-  
 N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-O-, -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-S-, -SO<sub>2</sub>-  
 N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)- e -SO<sub>2</sub>-O-C(=O)-.

De preferência, o grupo -Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>- é selecionado de -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-  
 10 N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-O-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-S-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-  
 SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-O-N(-R<sup>9</sup>)-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-O-SO-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-O-SO<sub>2</sub>-, -  
 C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-S-N(-R<sup>9</sup>)-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-S-S-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-SO-O-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-SO<sub>2</sub>-N(-  
 R<sup>9</sup>)-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-SO<sub>2</sub>-O-, -C(=O)-N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-, -C(=O)-N(-R<sup>9</sup>)-O-, -C(=O)-  
 N(-R<sup>9</sup>)-S-, -C(=O)-O-N(-R<sup>9</sup>)-, -C(=O)-S-N(-R<sup>9</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -  
 15 N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -N(-R<sup>9</sup>)-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-O-C(=O)-, -N(-R<sup>9</sup>)-S-  
 C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO-N(-R<sup>9</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-,  
 -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-O-, -O-N(-R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -O-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -O-N(-R<sup>9</sup>)-SO-, -O-  
 N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -N(-R<sup>9</sup>)-S-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO-N(-R<sup>9</sup>)-,  
 -N(-R<sup>9</sup>)-SO-O-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-  
 20 O-, -S-N(-R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -S-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -S-S-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO-N(-R<sup>9</sup>)-N(-  
 R<sup>9</sup>)-, -SO-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-  
 N(-R<sup>9</sup>)-O- e -SO<sub>2</sub>-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-. Com mais preferência, o grupo -Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>- é  
 selecionado de -O-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -S-S-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -S-SO-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -O-N(-  
 R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-  
 25 R<sup>9</sup>)-O-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-O-, -C(=O)-N(-R<sup>9</sup>)-O-, -C(=O)-N(R<sup>9</sup>)-O-, -O-SO--O-,  
 -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-O-, -SO-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)- e -N(-R<sup>9</sup>)-SO-O-,  
 ainda com mais preferência de -O-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -S-S-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-N(-  
 R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-O-, -C(=O)-N(-R<sup>9</sup>)-O-, -SO-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)- e -  
 C(=O)-N(-R<sup>9</sup>)-O-, ainda com mais preferência -O-N(-R<sup>9</sup>)-C(=O)- e -SO-O-  
 30 C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-.

Em uma modalidade, Y<sup>2</sup> ou Y<sup>4</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ou C=O. De acordo com  
 esta modalidade, o grupo -Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>- é de preferência selecionado de -

- $C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ ,  $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ ,  $-C(=O)-S-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ ,  $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-O-C(=O)-$ ,  $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ ,  $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-S-N(-R^9)-C(=O)-$ ,  $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ , e  $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$ . Com mais preferência, o grupo  $-Y^2-Y^3-Y^4-$  é selecionado de  $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ ,  $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$  e  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ . Com mais preferência, o grupo  $-Y^2-Y^3-Y^4-$  é selecionado de  $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ ,  $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$  e  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ . Com mais preferência, o grupo  $-Y^2-Y^3-Y^4-$  é  $-O-N(-R^9)-C(=O)-$  ou  $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ .

- Em uma modalidade,  $Y^2$  ou  $Y^4$  é  $C=O$ . De acordo com esta modalidade, o grupo  $-Y^2-Y^3-Y^4-$  é de preferência selecionado de  $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ ,  $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ ,  $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ ,  $-C(=O)-S-N(-R^9)-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ ,  $-N(-R^9)-O-C(=O)-$ ,  $-O-N(-R^9)-C(=O)-$  e  $-S-N(-R^9)-C(=O)-$ . Com mais preferência, o grupo  $-Y^2-Y^3-Y^4-$  é selecionado de  $-O-N(-R^9)-C(=O)-$  e  $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ .

- Em uma modalidade,  $Y^2$  ou  $Y^4$  é  $CR^7R^8$ . De acordo com esta modalidade, o grupo  $-Y^2-Y^3-Y^4-$  é de preferência selecionado de  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ ,  $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ ,  $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$  e  $-$

- SO<sub>2</sub>-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-. Com mais preferência, o grupo -Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>- é selecionado de -S-S-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-O-, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-S-S-, -O-N(-R<sup>9</sup>)-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)- e -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-O-. Com mais preferência, o grupo Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>- é selecionado de -S-S-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-, -SO-O-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)- e -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-O-.

- Em uma modalidade, Y<sup>2</sup> e Y<sup>4</sup> são independentemente N-R<sup>9</sup>, O, S, SO ou SO<sub>2</sub>. De acordo com esta modalidade, o grupo -Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>- é de preferência selecionado de -N(-R<sup>9</sup>)-SO-N(-R<sup>9</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-O-, -O-N(-R<sup>9</sup>)-SO-, -O-N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO-N(-R<sup>9</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO-O-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-O-, -SO-N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)-, -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-N(-R<sup>9</sup>)- e -SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-O-. Com mais preferência, o grupo Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>- é selecionado de -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-O-, -O-SO<sub>2</sub>-O-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-, -O-SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)- e -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-O-. Com mais preferência, o grupo -Y<sup>2</sup>-Y<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>- é selecionado de -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-O-, -O-SO<sub>2</sub>-O-, -N(-R<sup>9</sup>)-SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-, e -O-SO<sub>2</sub>-N(-R<sup>9</sup>)-.

- Em uma modalidade, Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ou C=O; Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> são independentemente CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C=O, N-R<sup>9</sup>, O, S, SO ou SO<sub>2</sub>; Y<sup>4</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C=O, SO ou SO<sub>2</sub>. De preferência, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> são independentemente N-R<sup>9</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. De preferência, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> são independentemente N-R<sup>9</sup>, O ou S. De preferência, Y<sup>2</sup> é O ou S. Com mais preferência, Y<sup>2</sup> é O. De preferência, Y<sup>3</sup> é N-R<sup>9</sup>. De preferência, Y<sup>4</sup> é C=O. De preferência, Y<sup>3</sup> é N-R<sup>9</sup> e Y<sup>4</sup> é C=O. De preferência, Y<sup>2</sup> é O, Y<sup>3</sup> é N-R<sup>9</sup> e Y<sup>4</sup> é C=O. De preferência, Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Y<sup>2</sup> é O, Y<sup>3</sup> é N-R<sup>9</sup> e Y<sup>4</sup> é C=O.

Em uma modalidade, Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> são independentemente N-R<sup>9</sup>, O, S, SO ou SO<sub>2</sub> e Y<sup>4</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C=O, SO ou SO<sub>2</sub>.

- Em uma modalidade, Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Y<sup>2</sup> é N-R<sup>9</sup>, O, S, SO ou SO<sub>2</sub>, Y<sup>3</sup> é N-R<sup>9</sup>, e Y<sup>4</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C=O, SO ou SO<sub>2</sub>, de preferência Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Y<sup>2</sup> é O ou S, Y<sup>3</sup> é N-R<sup>9</sup>, e Y<sup>4</sup> é C=O, de preferência Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Y<sup>2</sup> é O, Y<sup>3</sup> é N-R<sup>9</sup>, e Y<sup>4</sup> é C=O.

- Em uma modalidade, Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Y<sup>2</sup> é N-R<sup>9</sup>, O, S, SO ou SO<sub>2</sub>, Y<sup>3</sup> é O ou S, Y<sup>4</sup> é C=O, SO, ou SO<sub>2</sub>.

Em uma modalidade, Y<sup>1</sup> é C=O, Y<sup>2</sup> é N-R<sup>9</sup> ou O, Y<sup>3</sup> é N-R<sup>9</sup>, Y<sup>4</sup> é C=O, SO, ou SO<sub>2</sub>.

Em uma modalidade,  $Y^1$  é  $CR^7R^8$ ,  $C=O$ ,  $Y^2$  é  $CR^7R^8$ ,  $C=O$ ,  $Y^3$  é  $N-R^9$ ,  $O$  ou  $S$ , e  $Y^4$  é  $SO$ , ou  $SO_2$ .

De preferência,  $Y^4$  é  $CR^7R^8$  ou  $C=O$  quando  $L$  é uma ligação, por exemplo, o grupo  $-Y^2-Y^3-Y^4-$  é  $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ ,  $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$  ou  $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ , com mais preferência  $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$  ou  $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ .

De preferência, quando  $Y^4$  é um heteroátomo,  $L$  é  $C_1-C_4$ alquilenos.

De preferência, quando  $Y^4$  é  $NR^9$ ,  $L$  é  $C_1-C_4$ alquilenos, e nesse caso  $Y^3$  é de preferência  $NR^9$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $SO$  ou  $SO_2$ .

De preferência, quando  $Y^4$  é  $O$ ,  $L$  é  $C_1-C_4$ alquilenos, e nesse caso  $Y^3$  é de preferência  $NR^9$ .

Em todas as modalidades, pelo menos dois átomos de anel adjacentes no anel formado por  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são heteroátomos. De preferência, o anel formado por  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  não contém dois átomos de oxigênio adjacentes. Em alguns casos pode não haver mais de um átomo de anel de oxigênio no anel formado por  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$ . Modalidades provendo valores de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$  podem ser combinadas com quaisquer dos valores, incluindo valores preferidos, de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $G^1$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$ .

De preferência, cada  $R^7$  é independentemente hidrogênio, ou  $C_1-C_8$ alquila, com muita preferência hidrogênio.

De preferência, cada  $R^8$  é independentemente hidrogênio, ou  $C_1-C_8$ alquila, com muita preferência hidrogênio.

De preferência,  $R^7$  e  $R^8$  são ambos hidrogênio.

De preferência, cada  $R^9$  é independentemente hidrogênio, ciano- $C_1-C_8$ alquila,  $C_1-C_8$ alquila,  $C_3-C_8$ cicloalquila,  $C_3-C_8$ cicloalquila em que um átomo de carbono no grupo cicloalquila está substituído por  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$  ou  $SO_2$ , ou  $C_3-C_8$ cicloalquil- $C_1-C_8$ alquila,  $C_3-C_8$ cicloalquil- $C_1-C_8$ alquila em que um átomo de carbono no grupo cicloalquila está substituído por  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$  ou  $SO_2$ , ou  $C_1-C_8$ haloalquila,  $C_1-C_8$ hidroxialquila,  $C_1-C_8$ hidroxialquila,  $C_2-C_8$ alquenila,  $C_2-C_8$ alquinila, fenil- $C_1-C_4$ alquila ou fenil- $C_1-C_4$ alquila em que a fração fenila está substituída com um até três  $R^{10}$ , heteroaril- $C_1-C_4$ alquila de

- 5-6 membros ou heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila de 5-6 membros em que a fração heteroarila está substituída com um até três R<sup>10</sup>; com mais preferência cada R<sup>9</sup> é independentemente hidrogênio, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquil-, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila em que um átomo de carbono no grupo cicloalquila está substituído por O, S, S(O) ou SO<sub>2</sub>, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>hidroxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquinila, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila ou fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila em que a fração fenila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila de 5-6 membros ou heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila de 5-6 membros em que a fração heteroarila está substituída com um até três R<sup>10</sup>; ainda com mais preferência cada R<sup>9</sup> é independentemente hidrogênio, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquila em que um átomo de carbono no grupo cicloalquila está substituído por O, S, S(O) ou SO<sub>2</sub>, ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>hidroxialquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquinila, fenil-CH<sub>2</sub>-alquila ou fenil-CH<sub>2</sub>- em que a fração fenila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, furanila ou furanila substituída com um até três R<sup>10</sup>, triazolila ou triazolila opcionalmente substituída com um até três R<sup>10</sup>; e ainda com mais preferência cada R<sup>9</sup> é independentemente hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>hidroxialquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila, fenil-CH<sub>2</sub>-alquil- ou fenil-CH<sub>2</sub>- em que a fração fenila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, furanila ou furanila substituída com um até três R<sup>10</sup>, tietanila, oxetanila, oxo-tietanila, ou dioxo-tietanila; e ainda com mais preferência cada R<sup>9</sup> é independentemente metila, etila, ciclopropila, ciclobutila, oxetanila, tietanila, trifluoroetila, difluoroetila, alila, propargila, cianometila, benzila, benzila substituída com um até três R<sup>10</sup>, ou piridino-metil- ou piridino-metil- substituída com um até três R<sup>10</sup>. Etila e trifluoroetila são particularmente preferidas. Heteroarila refere-se, de preferência, a piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, pirazolila, furanila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila ou tiazolila, com mais preferência piridila, pirazolila, furanila, tiofenila ou tiazolila, com muita preferência piridila.
- De preferência, cada R<sup>10</sup> é independentemente halogênio, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalcóxi, com muita preferência, fluoro, cloro, bromo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano ou metóxi.



Em uma modalidade de compostos de fórmula (I),  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  e  $A^4$ , independentemente entre si, são C-H, C-R<sup>5</sup>, ou nitrogênio;

G<sup>1</sup> é oxigênio ou enxofre;

L é uma ligação simples ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilenos;

5 R<sup>1</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilcarbonil-, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxicarbonil-;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila;

R<sup>3</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila;

10 R<sup>4</sup> é arila, arila substituída com um até três R<sup>6</sup>, ou R<sup>4</sup> é heterociclila, ou heterociclila substituída com um até três R<sup>6</sup>;

cada R<sup>5</sup> é independentemente halogênio, ciano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>haloalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquinila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>haloalquinila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxicarbonil-, ou dois R<sup>5</sup> em átomos de carbono adjacentes formam em conjunto uma ponte -CH=CH-CH=CH-;

15

cada R<sup>6</sup> é independentemente halogênio, ciano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalcóxi;

Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ou C=O;

20 Y<sup>2</sup> e Y<sup>3</sup> são independentemente CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C=O, N-R<sup>9</sup>, O, S, SO ou SO<sub>2</sub>;

Y<sup>4</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, C=O, SO ou SO<sub>2</sub>;

em que pelo menos dois átomos de anel adjacentes no anel formado por Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são heteroátomos;

25 cada R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> é independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila;

30 cada R<sup>9</sup> é independentemente hidrogênio, ciano, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila em que um átomo de carbono está substituído por O, S, S(O) ou SO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila em que um átomo de carbono no grupo cicloalquila está substituído por O, S, S(O) ou SO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>hidroxialquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>haloalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquinila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>haloalquinila, fenil-

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila em que a fração fenila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, ou cada R<sup>9</sup> é independentemente heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila de 5-6 membros ou heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila de 5-6 membros em que a fração heteroarila está substituída com um até três R<sup>10</sup>;

- 5                    cada R<sup>10</sup> é independentemente halogênio, ciano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcóxi, ou C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalcóxi, ou um seu sal ou N-óxido.

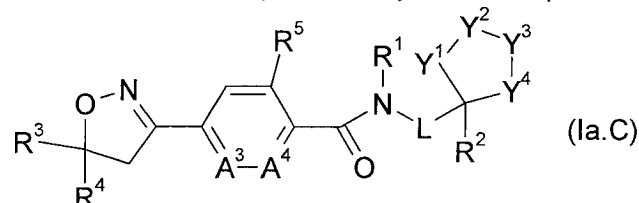
- Em esta modalidade, cada R<sup>9</sup> é, de preferência e independentemente, hidrogênio, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, 10 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>hidroxialquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquinila, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila ou fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila em que a fração fenila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, ou cada R<sup>9</sup> é, independentemente, heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila ou heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila em que a fração heteroarila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, ainda com mais preferência cada R<sup>9</sup> é, 15 independentemente, hidrogênio, ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cicloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alquinila, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil- ou fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila em que a fração fenila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, ou cada R<sup>9</sup> é, independentemente, heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila ou heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila em que a fração heteroarila está substituída com um até três R<sup>10</sup>, e ainda com mais preferência cada R<sup>9</sup> é, 20 independentemente, hidrogênio, metila, etila, ciclopropila, ciclobutila, oxetanila, tietanila, trifluoroetila, difluoroetila, alila, propargila, cianometila, benzila, benzila substituída com um até três R<sup>10</sup>, ou cada R<sup>9</sup> é, independentemente, piridino-metil- ou piridino-metil- substituída com um até três R<sup>10</sup>. Em esta 25 modalidade, os valores preferidos de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>10</sup> são como definido acima.

- Uma modalidade preferida provê compostos de fórmula (Ia.A) em que A<sup>1</sup> é C-R<sup>5</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, e A<sup>4</sup> são C-H, R<sup>4</sup> é 3,5-dicloro-fenila, L é uma ligação, e G<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são como definidos para um com- 30 posto de fórmula (I); ou um seu sal ou N-óxido.

Uma modalidade preferida provê compostos de fórmula (Ia.B) em que A<sup>1</sup> é C-Me, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, e A<sup>4</sup> são C-H, R<sup>4</sup> é 3,5-dicloro-fenila, L é uma li-

gação, e  $G^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são como definidos para um composto de fórmula (I); ou um seu sal ou *N*-óxido.

Uma modalidade preferida provê compostos de fórmula (Ia.C)



5 em que

$R^2$  é hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila;

$R^3$  é  $C_1$ - $C_4$  haloalquila;

$R^4$  é fenila, ou fenila substituída com um até três  $R^6$ ;

$R^5$  é halogênio, nitro,  $C_1$ - $C_4$ alquila,  $C_3$ - $C_4$ cicloalquila,  $C_2$ -

10  $C_4$ alquenila ou  $C_1$ - $C_4$ haloalquila;

$A^3$  e  $A^4$  são independentemente C-H ou N;

L é uma ligação ou metileno;

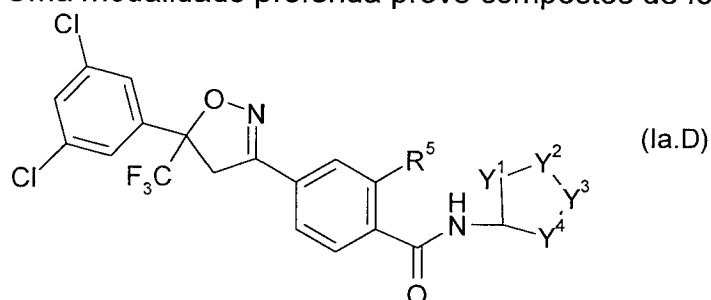
$R^1$ ,  $R^6$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ , e  $Y^4$  são como definidos para a fórmula (I);

em que pelo menos dois átomos de anel adjacentes no anel

15 formado por  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são heteroátomos; ou um seu sal ou *N*-óxido.

Valores preferidos de  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são como definidos para a fórmula I.

Uma modalidade preferida provê compostos de fórmula (Ia.D)



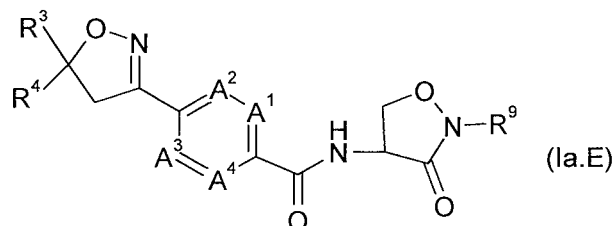
20 em que

$R^5$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$  e seus valores preferidos são como definidos para a fórmula (I);

em que pelo menos dois átomos de anel adjacentes no anel formado por  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são heteroátomos; ou um seu sal ou *N*-óxido.

25 Uma outra modalidade preferida provê compostos de fórmula (I-

a.E)

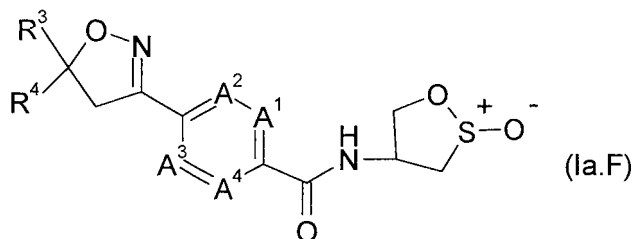


em que

- 5  $A^1, A^2, A^3, A^4, R^3, R^4$  e  $R^9$  e seus valores preferidos são como definidos para um composto de fórmula (I); ou um seu sal ou *N*-óxido. Certos intermediários são novos e, como tal, formam outro aspecto da invenção.

Uma outra modalidade preferida provê compostos de fórmula (I-

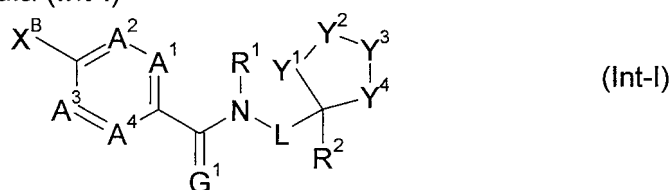
a.F)



- 10 em que

$A^1, A^2, A^3, A^4, R^3$  e  $R^4$  e seus valores preferidos são como definidos para um composto de fórmula (I); ou um seu sal ou *N*-óxido.

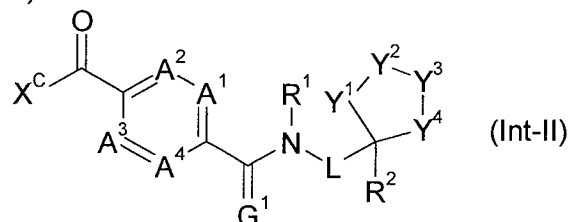
- Certos intermediários são novos e, como tal, formam outro aspecto da invenção. Um grupo de intermediários novos consiste em compostos de fórmula (Int-I)
- 15



- em que  $A^1, A^2, A^3, A^4, G^1, L, R^1, R^2, Y^1, Y^2, Y^3$  e  $Y^4$  são como definidos para um composto de fórmula (I) e  $X^B$  é um grupo de partida, por exemplo, um halogênio, como bromo, ou  $X^B$  é ciano, formila,  $CH=N-OH$  ou acetila; ou um seu sal ou *N*-óxido. As preferências para  $A^1, A^2, A^3, A^4, G^1, L, R^1, R^2, Y^1, Y^2, Y^3$  e  $Y^4$  são iguais às preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I). Por exemplo, as preferências para  $A^1, A^2, A^3, A^4, G^1, L, R^1, R^2, Y^1, Y^2, Y^3$  e  $Y^4$  podem ser iguais às prefe-
- 20

rências para a fórmula (Ia.A), (Ia.B), (Ia.C), (Ia.D), (Ia.E) ou (Ia.F).

Outro grupo de intermediários novos consiste em compostos de fórmula (Int-II)

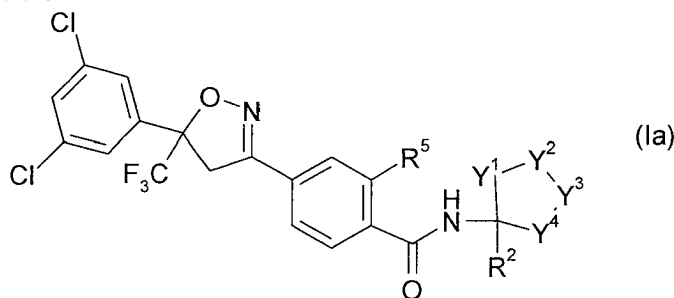


- 5 em que  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $G^1$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são como definidos para um composto de fórmula (I);  $X^C$  é  $CH_2$ -halogênio, em que halogênio é, por exemplo, bromo ou cloro,  $CH=C(R^3)R^4$  ou  $CH_2C(OH)(R^3)R^4$  em que  $R^3$  e  $R^4$  são como definidos para um composto de fórmula (I); ou um seu sal ou *N*-óxido. As preferências para  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $G^1$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  são iguais às preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I). Por exemplo, as preferências para  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $G^1$ ,  $L$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  podem ser iguais às preferências para a fórmula (Ia.A), (Ia.B), (Ia.C), (Ia.D), (Ia.E) ou (Ia.F).

Os compostos na Tabela 1 até Tabela 2 em baixo ilustram os compostos da invenção.

Tabela 1:

A Tabela 1 provê compostos de fórmula (Ia) em que  $R^2$  é hidrogênio,  $R^5$  é metila,  $Y^1$  e  $Y^4$  são  $CH_2$ , e  $R^2$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  têm os valores listados na tabela em baixo.



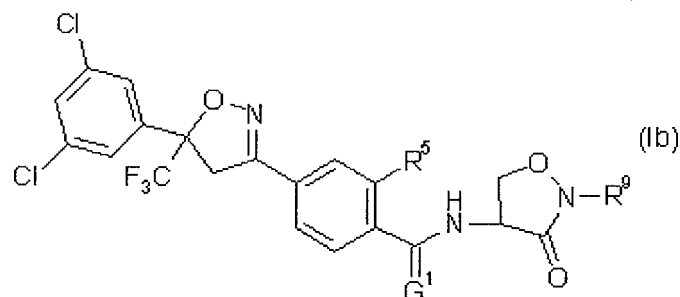
20

| Números dos compostos | $R^2$ | $Y^2$ | $Y^3$ |
|-----------------------|-------|-------|-------|
| 1.01                  | H     | S     | S     |
| 1.02                  | H     | S(O)  | S     |

Tabela 2:

A Tabela 2 provê compostos de fórmula (Ib) em que  $G^1$  é oxigênio

nio, e  $R^5$  e  $R^9$  têm os valores listados na tabela em baixo.

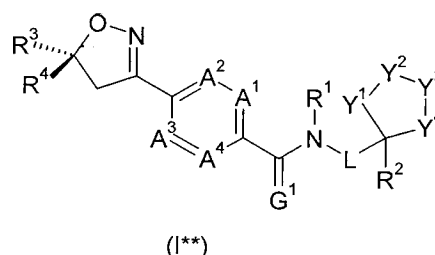
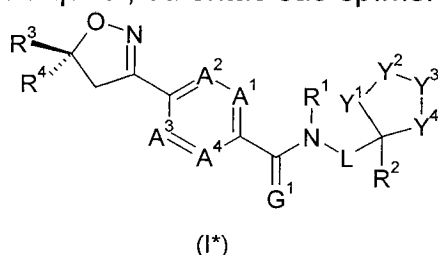


| Números dos compostos | $R^5$  | $R^9$                             |
|-----------------------|--------|-----------------------------------|
| 2.01                  | metila | etil-                             |
| 2.02                  | metila | butil-                            |
| 2.03                  | metila | but-2-il-                         |
| 2.04                  | metila | 3-bromo-propil-                   |
| 2.05                  | metila | 2,2,2-trifluoro-etil-             |
| 2.06                  | metila | 3,3,3-trifluoro-propil-           |
| 2.07                  | metila | 2-metóxi-etil-                    |
| 2.08                  | metila | 1-metóxi-prop-2-il-               |
| 2.09                  | metila | ciclobutil-                       |
| 2.10                  | metila | 2-metil-ciclo-hex-1-il-           |
| 2.11                  | metila | fenil-metil-                      |
| 2.12                  | metila | 1-fenil-et-1-il-                  |
| 2.13                  | metila | 2-fenil-et-1-il-                  |
| 2.14                  | metila | (3-cloro-fenil)-metil-            |
| 2.15                  | metila | (2-fluoro-fenil)-metil-           |
| 2.16                  | metila | (4-metóxi-fenil)-metil-           |
| 2.17                  | metila | (2-trifluorometil-fenil)-metil-   |
| 2.18                  | metila | (2-trifluorometóxi-fenil)-metil-  |
| 2.19                  | metila | (pirid-2-il)-metil-               |
| 2.20                  | metila | (pirid-3-il)-metil-               |
| 2.21                  | metila | (2-cloro-pirid-5-il)-metil-       |
| 2.22                  | metila | (1-metil-1H-imidazol-4-il)-metil- |
| 2.23                  | metila | (furan-2-il)-metil-               |
| 2.24                  | metila | 2-(tiofen-2'-il)-et-1-il-         |
| 2.25                  | metila | 2-(indol-3'-il)-et-1-il-          |
| 2.26                  | metila | (1H-benzimidazol-2-il)-metil-     |

| Números dos compostos | R <sup>5</sup> | R <sup>9</sup>                              |
|-----------------------|----------------|---|
| 2.27                  | metila         | (oxetan-2-il)-metil-                        |
| 2.28                  | metila         | (tetra-hidrofuran-2-il)-metil-              |
| 2.29                  | metila         | 2-([1',3']dioxolan-2'-il)-et-1-il-          |
| 2.30                  | metila         | 2-(morfolin-4'-il)-et-1-il-                 |
| 2.31                  | metila         | 2-(benzo[1',3']dioxol-5'-il)-et-1-il-       |
| 2.32                  | metila         | (2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-metil- |
| 2.33                  | metila         | 2-cloro-fenil-                              |
| 2.34                  | metila         | 3-fluoro-fenil-                             |
| 2.35                  | metila         | 2-metil-fenil-                              |
| 2.36                  | metila         | 2-cloro-6-metil-fenil-                      |
| 2.37                  | metila         | 2-trifluorometil-fenil-                     |
| 2.38                  | metila         | 2,4-dimetóxi-fenil-                         |
| 2.39                  | metila         | 3-metil-pirid-2-il-                         |
| 2.40                  | metila         | 1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il-       |
| 2.41                  | metila         | 4-metil-tiazol-2-il-                        |
| 2.42                  | metila         | 5-metil-tiadiazol-2-il-                     |
| 2.43                  | metila         | quinolin-2-il-                              |
| 2.44                  | metila         | quinolin-5-il-                              |
| 2.45                  | metila         | benzotiazol-6-il-                           |
| 2.46                  | metila         | 4-metil-benzotiazol-2-il-                   |
| 2.47                  | metila         | tietan-3-il-                                |
| 2.48                  | metila         | 1-oxo-tietan-3-il-                          |
| 2.49                  | metila         | 1,1-dioxo-tietan-3-il-                      |
| 2.50                  | metila         | 3-metil-tietan-3-il-                        |
| 2.51                  | metila         | oxetan-3-il                                 |
| 2.52                  | metila         | Tetra-hidropiran-4-il                       |
| 2.53                  | metila         | hidrogênio                                  |
| 2.54                  | metila         | metila                                      |
| 2.55                  | metila         | propila                                     |
| 2.56                  | metila         | 2,2-difluoro-etil-                          |
| 2.57                  | metila         | 2-fluoro-etil-                              |

Compostos de fórmula I incluem pelo menos um centro quiral e podem existir na forma de compostos de fórmula I\* ou compostos de fórmula

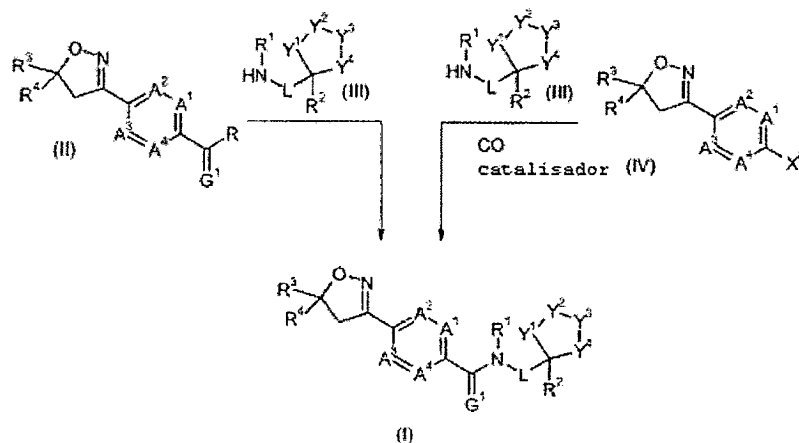
I\*\*. Os compostos I\* e I\*\* são enantiômeros se não houver nenhum outro centro quiral, ou então são epímeros.



- Em geral, os compostos de fórmula I\*\* são mais ativos do ponto de vista biológico do que compostos de fórmula I\*. A invenção inclui misturas de compostos I\* e I\*\* em qualquer razão, por exemplo, em um razão molar de 1:99 até 99:1, por exemplo, 10:1 até 1:10, por exemplo, um razão molar substancialmente de 50:50. Em uma mistura enriquecida em enantiômeros (ou epímeros) de fórmula I\*\*, a proporção molar de composto I\*\* comparada com a quantidade total de ambos os enantiômeros é, por exemplo, maior do que 50%, por exemplo, pelo menos 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, ou pelo menos 99%. De igual modo, em uma mistura enriquecida em enantiômeros (ou epímeros) de fórmula I\*, a proporção molar de composto I\* comparada com a quantidade total de ambos os enantiômeros (ou epímeros) é, por exemplo, maior do que 50%, por exemplo, pelo menos 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, ou pelo menos 99%. São preferidas misturas enriquecidas em enantiômeros (ou epímeros) de fórmula I\*\*.

Os compostos da invenção podem ser preparados por meio de uma variedade de métodos, como mostrado nos Esquemas 1 e 2.

## 20 Esquema 1





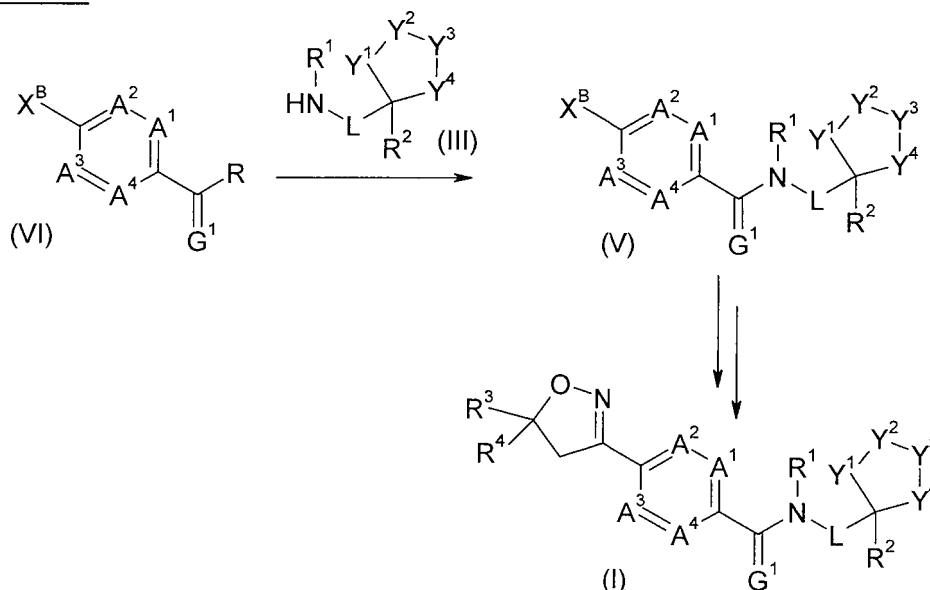
- 1) Compostos de fórmula (I) em que  $G^1$  é oxigênio podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula (II), em que  $G^1$  é oxigênio e R é OH,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi ou Cl, F ou Br, com uma amina de fórmula (III), como mostrado no **Esquema 1**. Quando R é OH, essas reações são habitualmente realizadas na presença de um reagente de acoplamento, tal como N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida ("DCC"), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodi-imida ("EDC") ou cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfônico ("BOP-Cl"), na presença de uma base, e opcionalmente na presença de um catalisador nucleofílico, tal como hidroxibenzotriazol ("HOBT"). Quando R é Cl, essas reações são habitualmente realizadas na presença de uma base, e opcionalmente na presença de um catalisador nucleofílico. Em alternativa, é possível conduzir a reação em um sistema bifásico compreendendo um solvente orgânico, de preferência acetato de etila, e um solvente aquoso, de preferência uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Quando R é  $C_1$ - $C_6$ alcóxi, é por vezes possível converter o éster diretamente na amida por aquecimento do éster e amida em conjunto em um processo térmico. Bases adequadas incluem piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina ("DMAP") ou di-isopropiletilamina (base de Hunig). Solventes preferidos são N,N-dimetilacetamida, tetra-hidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etila e tolueno. A reação é conduzida a uma temperatura desde 0°C até 100°C, de preferência desde 15°C até 30°C, em particular à temperatura ambiente. Aminas de fórmula (III) são conhecidas na literatura ou podem ser preparadas usando métodos conhecidos do profissional. Alguns desses métodos são descritos nos Exemplos de preparação.
- 2) Haletos de ácidos de fórmula (II), em que  $G^1$  é oxigênio e R é Cl, F ou Br, podem ser preparados a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (II), em que  $G^1$  é oxigênio e R é OH, em condições padrão, como descrito, por exemplo, em WO09080250.
- 3) Ácidos carboxílicos de fórmula (II), em que  $G^1$  é oxigênio e R é OH, podem ser formados a partir de ésteres de fórmula (II), em que  $G^1$  é oxigênio e R é  $C_1$ - $C_6$ alcóxi, como descrito, por exemplo, em WO09080250.
- 4) Compostos de fórmula (I) em que  $G^1$  é oxigênio podem ser

preparados por meio de reação de um composto de fórmula (IV) em que  $X^B$  é um grupo de partida, por exemplo, um halogênio, como bromo, com monóxido de carbono e uma amina de fórmula (III), na presença de um catalisador, como acetato de paládio(II) ou dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II),  
 5 opcionalmente na presença de um ligante, como trifenilfosfina, e uma base, como carbonato de sódio, piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina ("DMAP") ou di-isopropiletilamina (base de Hunig), em um solvente, como água, *N,N*-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano. A reação é conduzida a uma temperatura desde 50°C até 200°C, de preferência desde 100°C até  
 10 150°C. A reação é conduzida a uma pressão desde 5 a 20 MPa(50 até 200 bar), de preferência desde 10 a 15 MPa(100 até 150 bar).

5) Compostos de fórmula (IV) em que  $X^B$  é um grupo de partida, por exemplo, um halogênio, como bromo, podem ser preparados por meio de uma variedade de métodos, por exemplo, como descrito em  
 15 WO09080250.

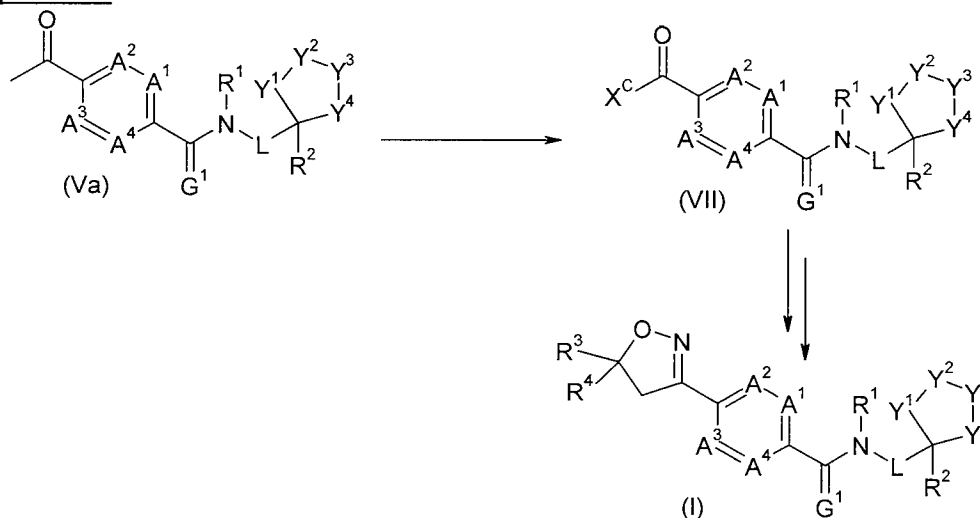
6) Compostos de fórmula (I) em que  $G^1$  é enxofre podem ser preparados por tratamento de um composto de fórmula (II), em que  $G^1$  é oxigênio e R é OH,  $C_1$ - $C_6$ alcóxi ou Cl, F ou Br, com um reagente de tio-transferência, como reagente de Lawesson ou pentassulfureto de fósforo,  
 20 antes da elaboração em compostos de fórmula (I), como descrito sob 1).

### Esquema 2



7) Em alternativa, compostos de fórmula (I) em que  $G^1$  é oxigênio-

5 nio podem ser preparados por meio de vários métodos a partir de um intermediário de fórmula (V), como mostrado no **Esquema 2**, em que  $G^1$  é oxigênio e  $X^B$  é um grupo de partida, por exemplo, um halogênio, como bromo, ou  $X^B$  é ciano, formila ou acetila, de acordo com métodos similares aos descritos em WO09080250. Um intermediário de fórmula (V) pode ser preparado, por exemplo, a partir de um intermediário de fórmula (VI), como descrito na mesma referência.

**Esquema 3**

10 8) Em alternativa, compostos de fórmula (I) em que  $G^1$  é oxigênio podem ser preparados por meio de vários métodos a partir de um intermediário de fórmula (VII), como mostrado no **Esquema 3**, em que  $G^1$  é oxigênio e  $X^C$  é  $CH=C(R^3)R^4$ , ou  $CH_2C(OH)(R^3)R^4$  em que  $R^3$  e  $R^4$  são como definidos para um composto de fórmula (I), de acordo com métodos similares aos descritos em WO09080250.

20 9) Compostos de fórmula (VII) em que  $G^1$  é oxigênio e  $X^C$  é  $CH=C(R^3)R^4$  ou  $CH_2C(OH)(R^3)R^4$  podem ser preparados a partir de um composto de fórmula (Va) em que  $G^1$  é oxigênio ou a partir de um composto de fórmula (VII) em que  $G^1$  é oxigênio e  $X^C$  é  $CH_2$ -halogênio, usando métodos similares aos descritos em WO09080250.

10) Compostos de fórmula (VII) em que  $G^1$  é oxigênio e  $X^C$  é  $CH_2$ -halogênio, como bromo ou cloro, podem ser preparados por reação de uma metil cetona de fórmula (Va), em que  $G^1$  é oxigênio, com um agente de halogenação, como bromo ou cloro, em um solvente, como ácido acético, a

uma temperatura desde 0°C até 50°C, de preferência desde a temperatura ambiente até 40°C.

11) Compostos de fórmula (III) são compostos conhecidos ou podem ser preparados por meio de métodos conhecidos do profissional. Exemplos desses métodos podem ser encontrados nos Exemplos em baixo.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados para combater e controlar infestações de pragas de insetos, como *Lepidoptera*, *Diptera*, *Hemiptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Dictyoptera*, *Coleoptera*, *Siphonaptera*, *Hymenoptera* e *Isoptera*, e também outras pragas invertebradas, por exemplo, pragas de ácaros, nematódeos e moluscos. Insetos, ácaros, nematódeos e moluscos são, daqui em diante, chamados de modo coletivo de pragas. As pragas que podem ser combatidas e controladas usando os compostos da invenção incluem aquelas pragas associadas à agricultura (cujo termo inclui o cultivo de culturas para produtos alimentares e fibrosos), horticultura, criação de animais, animais de estimação, silvicultura e o armazenamento de produtos de origem vegetal (como frutos, grãos e madeira); aquelas pragas associadas a danos em estruturas feitas pelo homem e a transmissão de doenças humanas e animais; e também pragas incômodas (como moscas).

Os compostos da invenção podem ser usados, por exemplo, em gramado, plantas ornamentais, como flores, arbustos, árvores folhosas ou de folha perene, por exemplo, coníferas, bem como para injeção em árvores, gestão de pragas e similares.

Exemplos de espécies de pragas que podem ser controladas pelos compostos de fórmula (I) incluem: *Myzus persicae* (afídeo), *Aphis gossypii* (afídeo), *Aphis fabae* (afídeo), *Lygus* spp. (capsídeos), *Dysdercus* spp. (capsídeos), *Nilaparvata lugens* (mosquito), *Nephotettix inciticeps* (pulga), *Nezara* spp. (percevejos), *Euschistus* spp. (percevejos), *Leptocorisa* spp. (percevejos), *Frankliniella occidentalis* (tripes), *Tripes* spp. (tripes), *Leptinotarsa decemlineata* (besouro da batata), *Anthonomus grandis* (bicudo do algodoeiro), *Aonidiella* spp. (cochonilhas), *Trialeurodes* spp. (moscas brancas), *Bemisia tabaci* (mosca branca), *Ostrinia nubilalis* (broca europeia do

milho), *Spodoptera littoralis* (curuquerê do algodoeiro), *Heliothis virescens* (lagarta da maçã), *Helicoverpa armigera* (lagarta da espiga do milho), *Helicoverpa zea* (lagarta da espiga do milho), *Sylepta derogata* (lagarta enroladora das folhas do algodão), *Pieris brassicae* (borboleta branca da couve),

5 *Plutella xylostella* (traça das crucíferas), *Agrotis* spp. (lagartas rosca), *Chilo suppressalis* (broca do arroz), *Locusta migratoria* (acrídio), *Chortiocetes terminifera* (acrídio), *Diabrotica* spp. (lagartas da raiz), *Panonychus ulmi* (ácaro vermelho), *Panonychus citri* (ácaro purpúreo), *Tetranychus urticae* (ácaro-aranha de duas manchas), *Tetranychus cinnabarinus* (aranhiço vermelho

10 comum), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro da falsa ferrugem), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro branco), *Brevipalpus* spp. (ácaros planos), *Boophilus microplus* (carrapato de boi), *Dermacentor variabilis* (carrapato americano do cão), *Ctenocephalides felis* (pulga do gato), *Liriomyza* spp. (lagarta mineira),

*Musca domestica* (mosca doméstica), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles*

15 spp. (mosquitos), *Culex* spp. (mosquitos), *Lucillia* spp. (moscas varejeiras), *Blattella germanica* (barata), *Periplaneta americana* (barata), *Blatta orientalis* (barata), térmitas de *Mastotermitidae* (por exemplo, *Mastotermes* spp.), de *Kalotermitidae* (por exemplo, *Neotermes* spp.), de *Rhinotermitidae* (por exemplo, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R.*

20 *virginicus*, *R. hesperus*, e *R. santonensis*) e de *Termitidae* (por exemplo, *Globitermes sulfureus*), *Solenopsis geminata* (formiga de fogo), *Monomorium pharaonis* (formiga faraó), *Damalinea* spp. e *Linognathus* spp. (piolhos mordedores e sugadores), *Meloidogyne* spp. (nematódeos das galhas radiculares), *Globodera* spp. e *Heterodera* spp. (nematódeos formadores de cistos),

25 *Pratylenchus* spp. (nematódeos formadores de lesões), *Rhodopholus* spp. (nematódeos cavernícolas da banana), *Tylenchulus* spp. (nematódeos dos citrinos), *Haemonchus contortus* (nematódeo de ruminantes), *Caenorhabditis elegans* (verme enguia do vinagre), *Trichostrongylus* spp. (nematódeos gastrointestinais) e *Deroceras reticulatum* (lesma).

30 Em consequência, a invenção provê um método para combater e/ou controlar uma praga animal, por exemplo, uma praga de animal invertebrado, que compreende aplicar na praga, em um *locus* da praga, ou em uma

planta suscetível de ataque pela praga, uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de um composto de fórmula (I). Em particular, a invenção provê um método para combater e/ou controlar insetos, ácaros, nematódeos ou moluscos que compreende aplicar uma quantidade eficaz do ponto de vista inseticida, acaricida, nematicida ou moluscicida de um composto de fórmula (I), ou de uma composição contendo um composto de fórmula (I), em uma praga, em um *locus* da praga, de preferência uma planta, ou em uma planta suscetível de ataque por uma praga. Os compostos de fórmula (I) são usados, de preferência, contra insetos, ácaros ou nematódeos.

10 O termo "planta", como usado aqui, inclui plântulas, arbustos e árvores.

Deve ser entendido que culturas também incluem aquelas culturas que foram tornadas tolerantes a herbicidas ou classes de herbicidas (por exemplo, inibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO e HPPD) por meio de métodos convencionais de reprodução ou por meio de engenharia genética. Um exemplo de uma cultura que foi tornada tolerante a imidazolinonas, por exemplo, imazamox, por meio de métodos convencionais de reprodução é colza de verão Clearfield® (canola). Exemplos de culturas que foram tornadas tolerantes a herbicidas por meio de métodos de engenharia genética incluem, por exemplo, variedades de milho resistentes a glifosato e glufosinato disponíveis no mercado com as marcas registradas RoundupReady® e LibertyLink®.

Também deve ser entendido que culturas são aquelas que foram tornadas resistentes a insetos nocivos por meio de métodos de engenharia genética, por exemplo, milho Bt (resistente à broca europeia do milho), algodão Bt (resistente ao bicudo do algodoeiro) e também batatas Bt (resistentes ao besouro da batata). Exemplos de milho Bt são os híbridos de milho Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). Exemplos de plantas transgênicas compreendendo um ou mais genes que codificam uma resistência inseticida e expressam uma ou mais toxinas são KnockOut® (milho), Yield Gard® (milho), NuCOTIN33B® (algodão), Bollgard® (algodão), NewLeaf® (batatas), NatureGard® e Protexcta®.

Culturas vegetais ou seus materiais de sementes podem ser resistentes a herbicidas e, ao mesmo tempo, resistentes a nutrição de insetos (eventos transgênicos "empilhados"). Por exemplo, sementes podem ter a capacidade para expressar uma proteína Cry3 inseticida ao mesmo tempo que são tolerantes ao glifosato.

Também deve ser entendido que culturas são aquelas que são obtidas por meio de métodos convencionais de reprodução ou engenharia genética e contêm as denominadas características de saída (por exemplo, estabilidade por armazenamento melhorada, valor nutricional mais alto e aroma melhorado).

Para aplicar um composto de fórmula (I) como um inseticida, acaricida, nematocida ou moluscicida em uma praga, um *locus* de praga, ou uma planta suscetível a ataque por uma praga, um composto de fórmula (I) é habitualmente formulado em uma composição que inclui, para além do composto de fórmula (I), um diluente ou veículo inerte adequado e, opcionalmente, um agente com atividade de superfície (ASF). SFAs são químicos que são capazes de modificar as propriedades de uma interface (por exemplo, interfaces líquido/sólido, líquido/ar ou líquido/líquido) por diminuição da tensão interfacial e, desse modo, conduzindo a alterações em outras propriedades (por exemplo, dispersão, emulsificação e umedecimento). É preferido que todas as composições (formulações sólidas e líquidas) compreendam, em peso, 0,0001 até 95%, com mais preferência 1 até 85%, por exemplo, 5 até 60% de um composto de fórmula (I). A composição é geralmente usada para o controlo de pragas de modo que um composto de fórmula (I) é aplicado a uma taxa desde 0,1 g até 10 kg por hectare, de preferência desde 1 g até 6 kg por hectare, com mais preferência desde 1 g até 1 kg por hectare.

Quando usado em um procedimento de desinfecção de sementes, um composto de fórmula (I) é usado a uma taxa de 0,0001 g até 10 g (por exemplo, 0,001 g ou 0,05 g), de preferência 0,005 g até 10 g, com mais preferência 0,005 g até 4 g, por quilograma de sementes.

Em outro aspecto, a presente invenção provê uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de um

composto de fórmula (I), em particular uma composição inseticida, acaricida, nematocida ou moluscicida compreendendo uma quantidade eficaz do ponto de vista inseticida, acaricida, nematocida ou moluscicida de um composto de fórmula (I) e um veículo ou diluente adequado para aquela. A composição é,  
 5 de preferência, uma composição inseticida, acaricida, nematocida ou moluscicida.

As composições podem ser escolhidas de alguns tipos de formulações, incluindo pós pulverizáveis (DP), pós solúveis (SP), grânulos solúveis em água (SG), grânulos dispersáveis em água (WG), pós aptos a serem  
 10 umedecidos (WP), grânulos (GR) (liberação lenta ou rápida), concentrados solúveis (SL), líquidos miscíveis em óleo (OL), líquidos de volume ultra baixo (UL), concentrados emulsionáveis (EC), concentrados dispersáveis (DC), emulsões (óleo em água (EW) e água em óleo (EO)), microemulsões (ME), concentrados de suspensão (SC), aerossóis, formulações de atomiza-  
 15 ção/fumigação, suspensões para cápsulas (CS) e formulações de tratamento de sementes. O tipo de formulação escolhido em qualquer caso dependerá da finalidade particular pretendida e das propriedades físicas, químicas e biológicas do composto de fórmula (I).

Pós pulverizáveis (DP) podem ser preparados por meio de mistura de um composto de fórmula (I) com um ou mais diluentes sólidos (por  
 20 exemplo, argilas naturais, caulino, pirofilita, bentonita, alumina, montmorilonita, "kieselguhr", giz, terras diatomáceas, fosfatos de cálcio, carbonatos de cálcio e magnésio, enxofre, cal, farinhas, talco e outros veículos sólidos orgânicos e inorgânicos) e trituração mecânica da mistura em um pó fino.

Pós solúveis (SP) podem ser preparados por meio de mistura de um composto de fórmula (I) com um ou mais sais inorgânicos solúveis em  
 25 água (como bicarbonato de sódio, carbonato de sódio ou sulfato de magnésio) ou um ou mais sólidos orgânicos solúveis em água (como um polissacarídeo) e, opcionalmente, um ou mais agentes umectantes, um ou mais agentes  
 30 dispersantes ou uma mistura desses agentes, para melhorar a dispersibilidade/solubilidade em água. A mistura é então triturada em um pó fino. Composições similares também podem ser granuladas para formar grânulos



solúveis em água (SG).

Pós aptos a serem umedecidos (WP) podem ser preparados por meio de mistura de um composto de fórmula (I) com um ou mais diluentes ou veículos sólidos, um ou mais agentes umectantes e, de preferência, um  
5 ou mais agentes dispersantes e, opcionalmente, um ou mais agentes de suspensão, para facilitar a dispersão em líquidos. A mistura é então triturada em um pó fino. Composições similares também podem ser granuladas para formar grânulos dispersáveis em água (WG).

Grânulos (GR) podem ser formados por meio de granulação de  
10 uma mistura de um composto de fórmula (I) e um ou mais diluentes ou veículos sólidos em pó, ou a partir de grânulos em branco preformados por meio de absorção de um composto de fórmula (I) (ou uma solução deste, em um agente adequado) em um material granular poroso (como púmice, argilas de atapulgita, terra de Fuller, "kieselguhr", terras diatomáceas ou espigas  
15 de milho trituradas) ou por meio de adsorção de um composto de fórmula (I) (ou uma solução deste, em um agente adequado) em um material de núcleo duro (como areias, silicatos, carbonatos minerais, sulfatos ou fosfatos) e secagem, se necessário. Agentes que são habitualmente utilizados para auxiliar a absorção ou adsorção incluem solventes (como solventes de petróleo  
20 alifáticos e aromáticos, álcoois, éteres, cetonas e ésteres) e agentes adesivos (como acetatos de polivinila, álcoois polivinílicos, dextrinas, açúcares e óleos vegetais). Um ou mais aditivos diferentes também podem ser incluídos em grânulos (por exemplo, um agente emulsificante, agente umectante ou agente dispersante).

25 Concentrados Dispersáveis (DC) podem ser preparados por meio de dissolução de um composto de fórmula (I) em água ou um solvente orgânico, como uma cetona, álcool ou éter glicólico. Estas soluções podem conter um agente com atividade de superfície (por exemplo, para melhorar a diluição em água ou prevenir a cristalização em um reservatório de pulveri-  
30 zação).

Concentrados emulsionáveis (EC) ou emulsões óleo-em-água (EW) podem ser preparados por meio de dissolução de um composto de

fórmula (I) em um solvente orgânico (opcionalmente contendo um ou mais agentes umectantes, um ou mais agentes emulsificantes ou uma mistura desses agentes). Solventes orgânicos adequados para utilização em ECs incluem hidrocarbonetos aromáticos (como alquilbenzenos ou alquilnaftalenos, exemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 e SOLVESSO 200; SOLVESSO é uma Marca Registrada), cetonas (como ciclo-hexanona ou metilciclo-hexanona) e álcoois (como álcool benzílico, álcool furfurílico ou butanol), *N*-alquilpirrolidonas (como *N*-metilpirrolidona ou *N*-octilpirrolidona), dimetil amidas de ácidos graxos (como dimetilamida de C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> ácido graxo) e hidrocarbonetos clorados. Um produto EC pode emulsificar de modo espontâneo por meio de adição a água, para produzir uma emulsão com estabilidade suficiente que permita a aplicação por meio de pulverização através de equipamento apropriado. A preparação de uma EW envolve obter um composto de fórmula (I), na forma de um líquido (se não for um líquido à temperatura ambiente, pode ser fundido a uma temperatura razoável, tipicamente menor do que 70°C) ou em solução (dissolvendo-o em um solvente apropriado), e depois emulsificar o líquido ou solução resultante em água contendo um ou mais SFAs, sob alto cisalhamento, para produzir uma emulsão. Solventes adequados para utilização em EWs incluem óleos vegetais, hidrocarbonetos clorados (como clorobenzenos), solventes aromáticos (como alquilbenzenos ou alquilnaftalenos) e outros solventes orgânicos apropriados que têm uma baixa solubilidade em água.

Microemulsões (ME) podem ser preparadas misturando água com uma mistura de um ou mais solventes com um ou mais SFAs, para produzir de modo espontâneo uma formulação líquida isotrópica estável do ponto de vista termodinâmico. Um composto de fórmula (I) está presente inicialmente na água ou na mistura de solvente/ASF. Solventes adequados para utilização em MEs incluem os aqui anteriormente descritos para utilização em ECs ou em EWs. Uma ME pode ser um sistema óleo-em-água ou água-em-óleo (o sistema que está presente pode ser determinado por meio de medições de condutividade) e pode ser adequada para mistura, na mesma formulação, de pesticidas solúveis em água e solúveis em óleo. Uma ME é

adequada para diluição em água, permanecendo como uma microemulsão ou formando uma emulsão convencional óleo-em-água.

Concentrados de suspensão (SC) podem compreender suspensões, aquosas ou não aquosas, de partículas sólidas insolúveis finamente divididas de um composto de fórmula (I). SCs podem ser preparados por moagem, em um moinho de esferas ou esférulas, do composto sólido de fórmula (I) em um meio adequado, opcionalmente com um ou mais agentes dispersantes, para produzir uma suspensão de partículas finas do composto. Um ou mais agentes umectantes podem ser incluídos na composição, e um agente de suspensão pode ser incluído para reduzir a taxa de sedimentação das partículas. Em alternativa, um composto de fórmula (I) pode ser moído a seco e adicionado a água, contendo agentes aqui anteriormente descritos, para preparar o produto final desejado.

Formulações de aerossol compreendem um composto de fórmula (I) e um propulsor adequado (por exemplo, *n*-butano). Um composto de fórmula (I) também pode ser dissolvido ou disperso em um meio adequado (por exemplo, água ou um líquido miscível com água, como *n*-propanol) de modo a prover composições para utilização em bombas de pulverização manuais não pressurizadas.

Um composto de fórmula (I) pode ser misturado no estado seco com uma mistura pirotécnica de modo a formar uma composição adequada para gerar, em um espaço fechado, uma fumaça contendo o composto.

Suspensões para cápsulas (CS) podem ser preparadas de um modo similar à preparação de formulações de EW mas com um estágio de polimerização adicional de modo a ser obtida uma dispersão aquosa de gotículas de óleo, em que cada gotícula de óleo é encapsulada por um invólucro polimérico e contém um composto de fórmula (I) e, opcionalmente, um veículo ou diluente para aquele. O invólucro polimérico pode ser produzido por meio de uma reação de policondensação interfacial ou por meio de um procedimento de coacervação. As composições podem prover liberação controlada do composto de fórmula (I) e podem ser usadas para o tratamento de sementes. Um composto de fórmula (I) também pode ser formulado em uma

matriz polimérica biodegradável para prover uma liberação lenta e controlada do composto.

Uma composição pode incluir um ou mais aditivos para melhorar o desempenho biológico da composição (por exemplo, melhorando o umedecimento, retenção ou distribuição em superfícies; resistência à chuva em superfícies tratadas; ou captação ou mobilidade de um composto de fórmula (I)). Esses aditivos incluem agentes com atividade de superfície, aditivos de pulverização baseados em óleos, por exemplo, certos óleos minerais ou óleos vegetais naturais (como óleo de soja e de sementes de colza), e misturas destes com outros adjuvantes biointensificadores (ingredientes que podem auxiliar ou modificar a ação de um composto de fórmula (I)).

Um composto de fórmula (I) também pode ser formulado para utilização como tratamento de sementes, por exemplo, na forma de uma composição em pó, incluindo um pó para o tratamento de sementes a seco (DS), um pó solúvel em água (SS) ou um pó dispersável em água para tratamento em pasta (WS), ou na forma de uma composição líquida, incluindo um concentrado apto a fluir (FS), uma solução (LS) ou uma suspensão para cápsulas (CS). As preparações de composições de DS, SS, WS, FS e LS são muito similares às de composições, respectivamente, de DP, SP, WP, SC e DC descritas acima. Composições para o tratamento de sementes podem incluir um agente para auxiliar a adesão da composição à semente (por exemplo, um óleo mineral ou uma barreira formadora de filme).

Agentes umectantes, agentes dispersantes e agentes emulsificantes podem ser SFAs de superfície do tipo catiônico, aniônico, anfotérico ou não iônico.

SFAs adequados do tipo catiônico incluem compostos de amônio quaternário (por exemplo, brometo de cetiltrimetil amônio), imidazolinas e sais de aminas.

SFAs aniônicos adequados incluem sais de metais alcalinos de ácidos graxos, sais de monoésteres alifáticos do ácido sulfúrico (por exemplo, lauril sulfato de sódio), sais de compostos aromáticos sulfonados (por exemplo, dodecilbenzenossulfonato de sódio, dodecilbenzenossulfonato de

cálcio, butilnaftaleno sulfonato e misturas de di-*isopropil*- e tri-*isopropil*-naftaleno sulfonatos de sódio), éter sulfatos, éter sulfatos de álcool (por exemplo, lauret-3-sulfato de sódio), éter carboxilatos (por exemplo, lauret-3-carboxilato de sódio), ésteres de fosfato (produtos da reação entre um ou  
5 mais álcoois graxos e ácido fosfórico (predominantemente monoésteres) ou pentóxido de fósforo (predominantemente diésteres), por exemplo, a reação entre álcool laurílico e ácido tetrafosfórico; adicionalmente, estes produtos podem ser etoxilados), sulfossuccinamatos, parafina ou olefina sulfonatos, tauratos e lignossulfonatos.

10                   SFAs adequados do tipo anfotérico incluem betaínas, propionatos e glicinatos.

SFAs adequados do tipo não iônico incluem produtos de condensação de óxidos de alquilenos, como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou misturas desses, com álcoois graxos (como álcool oleí-  
15 lico ou álcool cetílico) ou com alquilfenóis (como octilfenol, nonilfenol ou octilcresol); ésteres parciais derivados de ácidos graxos de cadeia longa ou anidridos de hexitol; produtos de condensação desses ésteres parciais com óxido de etileno; polímeros de bloco (compreendendo óxido de etileno e óxi-  
do de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por exemplo, ésteres de  
20 polietileno glicol e ácido graxo); óxidos de aminas (por exemplo, óxido de lauril dimetil amina); e lecitinas.

Agentes de suspensão adequados incluem coloides hidrofílicos (como polissacarídeos, polivinilpirrolidona ou carboximetilcelulose sódica) e argilas expansíveis (como bentonita ou atapulgita).

25                   Um composto de fórmula (I) pode ser aplicado por qualquer um dos meios conhecidos de aplicação de compostos pesticidas. Por exemplo, pode ser aplicado, de modo formulado ou não formulado, nas pragas ou em um *locus* das pragas (como um *habitat* das pragas, ou uma planta em cres-  
cimento suscetível a infestação pelas pragas) ou em qualquer parte da plan-  
30 ta, incluindo a folhagem, caules, ramos ou raízes, na semente antes de ser plantada ou em outros meios onde as plantas estão crescendo ou irão ser plantadas (como solo envolvendo as raízes, o solo em geral, sistemas de

cultura em lâmina de água ou hidropônicos), diretamente ou pode ser pulverizado, empoeirado, aplicado por imersão, aplicado como uma formulação em creme ou pasta, aplicado como um vapor ou aplicado por meio de distribuição ou incorporação de uma composição (como uma composição granular ou uma composição empacotada em um saco solúvel em água) em solo ou em um ambiente aquoso.

Um composto de fórmula (I) também pode ser injetado em plantas ou pulverizado sobre vegetação usando técnicas de pulverização eletrodinâmicas ou outros métodos de baixo volume, ou aplicado por meio de sistemas de irrigação terrestres ou aéreos.

Composições para utilização na forma de preparações aquosas (soluções ou dispersões aquosas) são geralmente providas na forma de um concentrado contendo uma proporção alta do ingrediente ativo, sendo o concentrado adicionado a água antes da utilização. É muitas vezes requerido que estes concentrados, que podem incluir DCs, SCs, ECs, EWs, MEs, SGs, SPs, WPs, WGs e CSs, suportem armazenamento por períodos prolongados e, após esse armazenamento, estejam aptos a serem adicionados a água para formar preparações aquosas que permanecem homogêneas por um período de tempo suficiente para permitir a sua aplicação por meio de equipamento convencional de pulverização. Essas preparações aquosas podem conter quantidades variáveis de um composto de fórmula (I) (por exemplo, 0,0001 até 10% em peso), dependendo da finalidade para a qual serão usadas.

Um composto de fórmula (I) pode ser usado em misturas com fertilizantes (por exemplo, fertilizantes contendo nitrogênio, potássio ou fósforo). Tipos de formulação adequados incluem grânulos de fertilizante. De preferência, as misturas contêm até 25% em peso do composto de fórmula (I).

Em consequência, a invenção também provê uma composição fertilizante compreendendo um fertilizante e um composto de fórmula (I).

As composições desta invenção podem conter outros compostos possuindo atividade biológica, por exemplo, micronutrientes ou compostos

com atividade fungicida ou que possuem atividade de regulação do crescimento da planta, herbicida, inseticida, nematicida ou acaricida.

O composto de fórmula (I) pode ser o único ingrediente ativo da composição, ou pode ser misturado com um ou mais ingredientes ativos adicionais, como um pesticida, por exemplo, um inseticida, fungicida ou herbicida, ou um agente sinérgico ou regulador do crescimento da planta, quando apropriado. Um ingrediente ativo adicional pode prover uma composição com um espectro de atividade mais largo ou persistência acrescida em um *locus*; ter um efeito sinérgico na atividade ou complementar a atividade (por exemplo, aumentando a velocidade ou efeito ou ultrapassando a repelência) do composto de fórmula (I); ou ajudar a ultrapassar ou prevenir o desenvolvimento de resistência a componentes individuais. O ingrediente ativo adicional particular dependerá da utilidade pretendida da composição. Exemplos de pesticidas adequados incluem os seguintes:

15 a) Piretroides, como permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina (em particular lambda-cihalotrina e gamma cihalotrina), bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, piretroides seguros para peixes (por exemplo, etofenprox), piretrina natural, tetrametrina, S-bioaletrina, fenflutrina, praletrina ou carboxilato de 5-benzil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil- 3-(2-oxotiolan-3-ilidenometil)ciclopropano;

20 b) Organofosfatos, como profenofos, sulprofos, acefato, metil paration, azinfos-metila, demeton-s-metila, heptenofos, tiometon, fenamifos, monocrotofos, profenofos, triazofos, metamidofos, dimetoato, fosfamidon, malation, clorpirifos, fosadona, terbufos, fensulfotion, fonofos, forato, foxim, 25 pirimifos-metila, pirimifos-etila, fenitrothion, fostiazato ou diazinon;

c) Carbamatos (incluindo carbamatos de arila), como pirimicarbe, triazamato, cloetocarbe, carbofuran, furatiocarbe, etiofencarbe, aldicarbe, tiofurox, carbossulfan, bendiocarbe, fenobucarbe, propoxur, metomila ou oxamila;

30 d) Benzoil ureias, como diflubenzuron, triflumuron, hexaflumuron, flufenoxuron, lufeneron ou clorfluazuron;

e) Compostos orgânicos de estanho, como cihexatin, óxido de

fenbutatin ou azociclotin;

f) Pirazóis, como tebufenpirad e fenpiroximato;

g) Macrólidos, como avermectinas ou milbemicinas, por exemplo, abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina, espinosade, azadiractina ou espinetoram;

h) Hormônios ou feromônios;

i) Compostos organoclorados, como endossulfan (em particular alfa-endossulfan), hexacloreto de benzeno, DDT, clordane ou dieldrin;

j) Amidinas, como clordimeform ou amitraz;

k) Agentes fumigantes, como cloropicrina, dicloropropano, brometo de metila ou metam;

l) Compostos neonicotinoides, como imidacloprida, tiacloprida, acetamiprida, nitenpiram, dinotefuran, tiametoxam, clotianidina, nitiazina ou flonicamida;

m) Diacil-hidrazinas, como tebufenozida, cromafenozida ou metoxifenozida;

n) Éteres de difenila, como diofenolan ou piriproxifen;

o) Indoxacarbe;

p) Clorfenapir;

q) Pimetrozina;

r) Espirotetramat, espirodiclofeno ou espiromesifeno;

s) Diamidas, como flubendiamida, clorantraniliprol (Rinaxipir®) ou ciantraniliprol;

t) Sulfoxaflor; ou

u) Metaflumizona;

v) Fipronil e Etiprol;

w) Pirifluquinazon;

x) buprofezina; ou

y) 4-[(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-(2,2-difluoro-etil)-amino]-5H-furan-

2-ona (DE 102006015467). Para além das classes químicas principais de pesticidas listadas acima, outros pesticidas com alvos particulares podem ser empregues na composição, se apropriado para a utilidade pretendida da



composição. Por exemplo, podem ser empregues inseticidas seletivos para culturas particulares, por exemplo, inseticidas específicos para a broca do tronco (como cartap) ou inseticidas específicos para pulgas (como buprofezina) para utilização em arroz. Em alternativa, inseticidas ou acaricidas específicos para espécies/estágios de insetos particulares também podem ser incluídos nas composições (por exemplo, ovo-larvicidas acaricidas, como clofentezina, flubenzimina, hexitiazox ou tetradifon; destruidores da motilidade acaricidas, como dicofol ou propargite; acaricidas, como bromopropilato ou clorobenzilato; ou reguladores do crescimento, como hidrametilnon, cirmazina, metoprene, clorfluazuron ou diflubenzuron).

Exemplos de compostos fungicidas que podem ser incluídos na composição da invenção são (E)-*N*-metil-2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metóxi-iminoacetamida (SSF-129), 4-bromo-2-ciano-*N,N*-dimetil-6-trifluorometilbenzimidazol-1-sulfonamida,  $\alpha$ -[*N*-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]- $\gamma$ -butirolactona, 4-cloro-2-ciano-*N,N*-dimetil-5-*p*-tolilimidazol-1-sulfonamida (IKF-916, ciamidazossulfamida), 3,5-dicloro-*N*-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), *N*-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsililtiofeno-3-carboxamida (MON65500), *N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenóxi)propionamida (AC382042), *N*-(2-metóxi-5-piridil)-ciclopropano carboxamida, acibenzolar (CGA245704) (por exemplo, acibenzolar-S-metila), alanicarbe, aldimorfe, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bentiavalicarbe, biloxazol, bitertanol, bixafen, blastidina S, boscalide, bromuconazol, bupirimato, captafol, captana, carbendazim, cloridrato de carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, cinometionato, clorotalonil, clorozolinato, clozilacon, compostos contendo cobre, como oxiclreto de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre e mistura Bordeaux, ciclufenamida, cimo-xanil, ciproconazol, ciprodinil, debacarbe, 1,1'-dióxido de dissulfureto de di-2-piridila, diclofluanida, diclomezina, dicloran, dietofencarbe, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiofosfato de *O,O*-di-*iso*-propil-*S*-benzila, dimeflua-zol, dimetconazol, dimetomorfe, dimetirimol, diniconazol, dinocap, ditianon, cloreto de dodecil dimetil amônio, dodemorfe, dodina, doguadina, edifenfos,

epoxiconazol, etirimol, etil-(*Z*)-*N*-benzil-*N*-([metil(metil-tioetilidenoaminoxicarbonil)amino]tio)- $\beta$ -alaninato, etridiazol, famoxadona, fenamidona (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida (KBR2738), fenciclonil, fenpropidina, fenpropimorfe, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopiram, fluoxastrobina, fluoroimida, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, fluxapiroxade, folpet, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidróxiisoxazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarbe (SZX0722), carbamato de isopropanil butila, isoprotiolano, isopirazam, casugamicina, cresoxim-metila, LY186054, LY211795, LY248908, mancozebe, mandipropamida, manebe, mefenoxam, metalaxil, mepanipirim, mepronil, metalaxil, metconazol, metiram, metiram-zinco, metominostrobina, miclobutanil, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropila, nuarimol, ofurace, compostos de organomercúrio, oxadixil, oxassulfuron, ácido oxolínico, oxpocnazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicuron, penflufeno, pentipirade, óxido de fenazina, fosetil-Al, ácidos de fósforo, ftaletto, picoxistrobina (ZA1963), polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarbe, propiconazol, propinebe, ácido propiônico, protioconazol, pirazofos, pirifenox, pirimetanil, piraclostrobina, piroquilon, piroxifur, pirrolnitrina, compostos de amônio quaternário, quinometionato, quinoxifeno, quintozene, sedaxano, sipconazol (F-155), pentaclorofenato de sódio, espiroxamina, estreptomicina, enxofre, tebuconazol, tecloftalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metila, tiram, timibenconazol, tolclofos-metila, tolilfluanida, triadimefon, triadimenol, triazbutil, triazóxido, triciclazol, tridemorfe, trifloxistrobina (CGA279202), triforina, triflumizol, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolina, zinebe e ziram, (4'-Metilsulfanil-bifenil-2-il)-amida do ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico, (2-Diclorometileno-3-etil-1-metil-indan-4-il)-amida do ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico, e [2-(2,4-Dicloro-fenil)-2-metóxi-1-metil-etil]-amida do ácido 1,3-dimetil-4H-pirazol-4-carboxílico.

Os compostos de fórmula (I) podem ser misturados com solo,

turfa ou outros meios de enraizamento para a proteção de plantas contra doenças fúngicas transmitidas pelas sementes, transmitidas pelo solo ou foliares.

Exemplos de agentes sinérgicos adequados para utilização nas composições incluem butóxido de piperonila, sesamex, safroxan e dodecil imidazol.

Herbicidas e reguladores do crescimento de plantas adequados para inclusão nas composições irão depender do alvo pretendido e do efeito requerido.

Um exemplo de um herbicida seletivo para arroz que pode ser incluído é propanil. Um exemplo de um regulador do crescimento de plantas para utilização em algodão é PIX®.

Algumas misturas podem compreender ingredientes ativos que têm propriedades físicas, químicas ou biológicas significativamente diferentes de modo que, por si próprios, não conduzem facilmente ao mesmo tipo de formulação convencional. Em estas circunstâncias podem ser preparados outros tipos de formulações. Por exemplo, quando um ingrediente ativo for um sólido insolúvel em água e o outro for um líquido insolúvel em água, ainda assim poderá ser possível dispersar cada ingrediente ativo na mesma fase aquosa contínua dispersando o ingrediente ativo sólido na forma de uma suspensão (usando uma preparação análoga à de um SC) mas dispersando o ingrediente ativo líquido na forma de uma emulsão (usando uma preparação análoga à de uma EW). A composição resultante é uma formulação em suspoemulsão (SE).

Os compostos da invenção também são úteis no domínio da saúde animal, por exemplo, podem ser usados contra pragas invertebradas parasitárias, com mais preferência contra pragas invertebradas parasitárias em ou sobre um animal. Exemplos de pragas incluem nematódeos, trematódeos, cestódeos, moscas, ácaros, carraças, piolhos, pulgas, percevejos e larvas. O animal pode ser um animal não humano, por exemplo, um animal associado à agricultura, por exemplo, uma vaca, um porco, uma ovelha, uma cabra, um cavalo, ou um burro, ou um animal de estimação, por exemplo,

um cão ou um gato.

Em outro aspecto, a invenção provê um composto da invenção para utilização em um método de tratamento terapêutico.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um método de controle  
5 de pragas invertebradas parasitárias em ou sobre um animal, que compre-  
ende administrar uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de um  
composto da invenção. A administração pode ser, por exemplo, administra-  
ção oral, administração parenteral ou administração externa, por exemplo,  
na superfície do corpo do animal. Em outro aspecto, a invenção refere-se a  
10 um composto da invenção para o controle de pragas invertebradas parasitá-  
rias em ou sobre um animal. Em outro aspecto, a invenção refere-se à utili-  
zação de um composto da invenção na fabricação de um medicamento para  
o controle de pragas invertebradas parasitárias em ou sobre um animal.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um método de controle  
15 de pragas invertebradas parasitárias, que compreende administrar uma  
quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de um composto da invenção  
no ambiente onde reside um animal.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um método de prote-  
ção de um animal de uma praga invertebrada parasitária, que compreende  
20 administrar ao animal uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de  
um composto da invenção. Em outro aspecto, a invenção refere-se a um  
composto da invenção para utilização na proteção de um animal de uma  
praga invertebrada parasitária. Em outro aspecto, a invenção refere-se à  
utilização de um composto da invenção na fabricação de um medicamento  
25 para proteção de um animal de uma praga invertebrada parasitária.

Em outro aspecto, a invenção provê um método de tratamento  
de um animal que sofre de uma praga invertebrada parasitária, que compre-  
ende administrar ao animal uma quantidade eficaz do ponto de vista pestici-  
da de um composto da invenção. Em outro aspecto, a invenção refere-se a  
30 um composto da invenção para utilização no tratamento de um animal que  
sofre de uma praga invertebrada parasitária. Em outro aspecto, a invenção  
refere-se à utilização de um composto da invenção na fabricação de um me-

dicamento para o tratamento de um animal que sofre de uma praga invertebrada parasitária.

Em outro aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção e um excipiente farmacêuticamente adequado.

Os compostos da invenção podem ser usados isoladamente ou em combinação com um ou mais ingredientes biologicamente ativos.

Em um aspecto, a invenção provê um produto de combinação compreendendo uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de um componente A e uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de componente B, em que o componente A é um composto da invenção e o componente B é um composto como descrito em baixo.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com agentes anti-helmínticos. Esses agentes anti-helmínticos incluem compostos selecionados da classe de compostos de lactonas macrocíclicas, como derivados ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina e milbemicina, como descrito em EP- 357460, EP-444964 e EP-594291. Agentes anti-helmínticos adicionais incluem derivados avermectina/milbemicina semissintéticos e biossintéticos, como os descritos em US-5015630, WO-9415944 e WO-9522552. Agentes anti-helmínticos adicionais incluem os benzimidazóis, como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, e outros membros da classe. Agentes anti-helmínticos adicionais incluem imidazotiazóis e tetra-hidropirimidinas, como tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel ou morantel. Agentes anti-helmínticos adicionais incluem fasciolícticas, como triclabendazol e clorsulon, e os cestocidas, como praziquantel e epsiprantel.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com derivados e análogos da classe de agentes anti-helmínticos paraherquamida/marcfortina, bem como as oxazolinias antiparasitárias, como as divulgadas em US-5478855, US- 4639771 e DE-19520936.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação

com derivados e análogos da classe geral de agentes antiparasitários diomorfina, como descrito em WO-9615121, e também com depsipeptídeos cíclicos com atividade anti-helmíntica, como os descritos em WO-9611945, WO-9319053, WO- 9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173, e EP-503538.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com outros ectoparasiticidas; por exemplo, fipronil; piretroides; organofosforados; reguladores do crescimento de insetos, como lufenuron; agonistas de ecdisona, como tebufenozida e similares; neonicotinoides, como imidacloprida e similares.

Os compostos da invenção podem ser usados em combinação com alcaloides terpênicos, por exemplo, os descritos nos Números de Publicação de Pedidos de Patentes Internacionais WO95/19363 ou WO04/72086, em particular os compostos aí descritos.

Outros exemplos desses compostos biologicamente ativos com os quais os compostos da invenção podem ser usados em combinação incluem mas não estão restringidos aos seguintes:

Organofosforados: acefato, azametifos, azinfos-etila, azinfos-metila, bromofos, bromofos-etila, cadusafos, cloretoxifos, clorpirifos, clorfenvinfos, clormefos, demeton, demeton-S-metila, demeton-S-metil sulfona, dialifos, diazinon, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, disulfoton, etion, etoprofos, etrimfos, famfur, fenamifos, fenitrothion, fensulfotion, fention, flupirazofos, fonofos, formotion, fostiazato, heptenofos, isazofos, isotioato, isoxation, malation, metacrifos, metamidofos, metidation, metil-paration, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidemeton-metila, paraoxon, paration, paration-metila, fentoato, fosfolan, fosfocarbe, fosmete, fosfamidon, forato, foxim, pirimifos, pirimifos-metila, profenofos, propafos, proetamfos, protiofos, piraclofos, piridapention, quinalfos, sulprofos, temefos, terbufos, tebupirimfos, tetraclovinfos, timeton, triazofos, triclorfon, vamidotion.

Carbamatos: alanicarbe, aldicarbe, metilcarbamato de 2-sec-butilfenila, benfuracarbe, carbaril, carbofuran, carbossulfan, cloetocarbe, etiofencarbe, fenoxicarbe, fentiocarbe, furatiocarbe, HCN-801, isoprocarbe,

indoxacarbe, metiocarbe, metomil, 5-metil-m-cumenilbutiril(metil)carbamato, oxamil, pirimicarbe, propoxur, tiodicarbe, tiofanox, triazamato, UC-51717.

Piretroides: acrinatina, aletrina, alfametrina, (E)-(1R)-cis-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenometil)ciclopropanocarboxilato de 5-benzil-3-furilmetila, bifentrina, beta-ciflutrina, ciflutrina, a-cipermetrina, beta-cipermetrina, bioaletrina, bioaletrina (isômero (S-ciclopentila), bioresmetrina, bifentrina, NCI-85193, cicloprotrina, cialotrina, cititrina, cifenotrina, deltame-  
 5 trina, empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenflutrina, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato (isômero D), imiprotrina, cialotrina,  
 10 lambda-cialotrina, permetrina, fenotrina, praletrina, piretrinas (produtos naturais), resmetrina, tetrametrina, transflutrina, teta-cipermetrina, silafluofeno, t-fluvalinato, teflutrina, tralometrina, Zeta-cipermetrina.

Reguladores do crescimento de artrópodes: a) inibidores da síntese de quitina: benzoilureias: clorfluazuron, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron, buprofezina, diofenolan, hexitiazox, etoxazol, clorfentazina; b) antagonistas de ecdisona: halofenozida, metoxifenoazida, tebufenozida; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno (incluindo S-metopreno), fenoxicarbe; d) inibidores da biossíntese de lipídeos: espiroclifeno.

Outros antiparasitários: acequinocil, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadiractina, *Bacillus turingiensis*, bensultap, bifenazato, binapacril, bromopropilato, BTG-504, BTG-505, camfeclor, cartap, clorobenzilato, clordimeform, clorfenapir, cromafenozida, clotianidina, ciromazina, diaclofeno, diafentiuron, DBI-3204, dinactina, di-hidroximetildi-hidroxipirrolidina, dinobu-  
 25 ton, dinocap, endossulfano, etiprol, etofenprox, fenazaquina, flumite, MTI-800, fenpiroximato, fluacripirim, flubenzimina, flubrocitrinato, flufenzina, flufenprox, fluproxifeno, halofenprox, hidrametilnon, IKI-220, canemita, NC-196, Neemgard, nidinorterfuran, nitenpiram, SD-35651, WL-108477, piridaril, propargite, protrifenbute, pimetrozina, piridabeno, pirimidifeno, NC-1111, R-195,  
 30 RH-0345, RH-2485, RYI-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silafluofeno, silomadina, espinosade, tebufenpirade, tetradifon, tetranactina, tiacloprida, tiociclam, tiametoxam, tolfenpirade, triazamato, trietoxispinosina, trinactina, ver-

butina, vertalec, YI-5301.

Fungicidas: acibenzolar, aldimorfe, ampropilfos, andoprim, azaconazol, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bialafos, blastidina-S, mistura Bordeaux, bromuconazol, bupirimato, carpropamida, captafol, captana, carbendazim, clorfenazol, cloronebe, cloropicrina, clorotalonil, clozolinato, oxicleto de cobre, sais de cobre, ciflufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, ciprofuram, RH-7281, diclocimet, diclobutrazol, diclomezina, diclorano, difenoconazol, RP-407213, dimetomorfe, domoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dodina, edifenfos, epoxiconazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fencaramida, fenciclonil, fenpropidina, fenpropimorfe, acetato de fentina, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorfe/flumorlina, hidróxido de fentina, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil-alumínio, furalaxil, furametapir, hexaconazol, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, isoprotiolano, casugamicina, cresoxim-metila, mancozebe, manebe, mefenoxam, mepronil, metalaxil, metconazol, metominostro-  
bina/fenominostro-  
bina, metrafenona, miclobutanil, neo-asozina, nicobifeno, orisastrobina, oxadixil, penconazol, pencicuron, probenazol, procloraz, propamocarbe, propioconazol, proquinazida, protioconazol, pirifenox, piraclostrobina, pirimetanil, piroquilon, quinoxifeno, espiroxamina, enxofre, tebuconazol, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, tiofanato-metila, tiram, tiadinil, triadimefon, triadimenol, triciclazol, trifloxistrobina, triticonazol, validamicina, vinclozina.

Agentes biológicos: *Bacillus thuringiensis* ssp *aizawai*, *kurstaki*, delta endotoxina de *Bacillus thuringiensis*, baculovírus, bactérias entomopatogênicas, vírus e fungos.

Bactericidas: clortetraciclina, oxitetraciclina, estreptomicina.

Outros agentes biológicos: enrofloxacin, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, canamicina, pimobendan, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazepril, piriprol, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, carprofeno, metaflumizona, praziquarantel, triclabendazol.

Quando usados em combinação com outros ingredientes ativos,



os compostos da invenção são preferivelmente usados em combinação com imidacloprida, enrofloxacin, praziquantel, embonato de pirantel, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, canamicina, pimobendan, clenbuterol, fipronil, ivermectina, omeprazol, tiamulina, benazepril, milbemicina, ciromazina, tiametoxam, piriprol, deltametrina, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, metaflumizona, moxidectina, metopreno (incluindo S-metopreno), clorsulon, pirantel, amitraz, triclabendazol, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, fipronil, lufenuron, ecdisona ou tebufenozida; com mais preferência, enrofloxacin, praziquantel, embonato de pirantel, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, canamicina, pimobendan, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazepril, piriprol, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, moxidectina, clorsulon, pirantel, eprinomectina, doramectina, selamectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, lufenuron ou ecdisona; ainda com mais preferência, enrofloxacin, praziquantel, embonato de pirantel, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, canamicina, pimobendan, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazepril, piriprol, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, moxidectina, clorsulon ou pirantel.

É digna de nota particular uma combinação em que o ingrediente ativo adicional tem um sítio de ação diferente do sítio de ação do composto de fórmula I. Em certos casos, uma combinação com pelo menos outro ingrediente ativo de controle de pragas invertebradas parasitárias com um espectro de controle similar mas com um sítio de ação diferente será particularmente vantajosa para gestão da resistência. Assim, um produto de combinação da invenção pode compreender uma quantidade eficaz do ponto de

vista pesticida de um composto de fórmula I e uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de pelo menos um ingrediente ativo adicional de controle de pragas invertebradas parasitárias com um espectro de controle similar mas com um sítio de ação diferente.

- 5 O profissional reconhece que, uma vez que no ambiente e sob condições fisiológicas sais de compostos químicos estão em equilíbrio com suas formas não de sais correspondentes, sais partilham a utilidade biológica das formas não de sais.

- Assim, uma grande variedade de sais de compostos da invenção  
 10 (e ingredientes ativos usados em combinação com os ingredientes ativos da invenção) pode ser útil para o controle de pragas invertebradas e parasitas de animais. Sais incluem sais de adição de ácidos com ácidos inorgânicos ou orgânicos, como ácidos bromídrico, clorídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malônico, oxálico, propiônico,  
 15 salicílico, tartárico, 4-toluenossulfônico ou valérico. Os compostos da invenção também incluem N-óxidos. Em conformidade, a invenção compreende combinações de compostos da invenção incluindo seus N-óxidos e sais e um ingrediente ativo adicional incluindo seus N-óxidos e sais.

- As composições para utilização em saúde animal também po-  
 20 dem conter auxiliares de formulação e aditivos, conhecidos dos profissionais como adjuntos de formulação (podendo ser considerado que alguns desses também funcionam como diluentes sólidos, diluentes líquidos ou surfactantes). Esses auxiliares de formulação e aditivos podem controlar: pH (tam-  
 25 pões), formação de espuma durante o processamento (antiespumantes, como poliorganossiloxanos), sedimentação de ingredientes ativos (agentes de suspensão), viscosidade (espessantes tixotrópicos), crescimento microbiano dentro do recipiente (antimicrobianos), congelamento do produto (anticongelan-  
 30 tes), cor (dispersões de corantes/pigmentos), remoção por lavagem (formadores de filme ou adesivos), evaporação (retardadores da evaporação), e outros atributos de formulações. Formadores de filme incluem, por exemplo, acetatos de polivinila, copolímeros de acetato de polivinila, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinila, álcoois polivinílicos, copolímeros de ál-

coois polivinílicos e ceras. Exemplos de auxiliares de formulação e aditivos incluem os listados no Volume 2 de McCutcheon: "Functional Materials", edições anuais internacional e norte-americana publicadas pela McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; e Publicação PCT  
5 WO 03/024222.

Os compostos da invenção podem ser aplicados sem outros adjuvantes, mas a aplicação mais frequente será de uma formulação compreendendo um ou mais ingredientes ativos com veículos, diluentes, e surfactantes adequados e, possivelmente, em combinação com um alimento, dependendo da utilização final contemplada. Um método de aplicação envolve  
10 pulverização de uma dispersão aquosa ou solução oleosa refinada dos produtos de combinação. Composições com óleos para pulverização, concentrações de óleo para pulverização, espalhantes-adesivos, adjuvantes, outros solventes, e agentes sinérgicos, como butóxido de piperonila, muitas vezes  
15 aumentam a eficácia dos compostos. Essas pulverizações podem ser aplicadas a partir de recipientes de pulverização, como uma lata, uma garrafa ou outro recipiente, por meio de uma bomba ou por meio de liberação de um recipiente pressurizado, por exemplo, uma lata pressurizada de pulverização de aerossol. Essas composições de pulverização podem tomar várias for-  
20 mas, por exemplo, pulverizações, névoas, espumas, fumaças ou nevoeiro. Assim, essas composições de pulverização também podem compreender propulsores, agentes espumantes, etc., consoante o caso. É de notar uma composição de pulverização compreendendo uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de um composto da invenção e um veículo. Uma moda-  
25 lidade dessa composição de pulverização compreende uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida de um composto da invenção e um propulsor. Propulsores representativos incluem mas não estão limitados a metano, etano, propano, butano, isobutano, buteno, pentano, isopentano, neopentano, penteno, hidrofluorcarbonetos, clorofluorcarbonetos, éter de dimetila, e  
30 misturas dos anteriores. É de notar uma composição de pulverização (e um método empregando essa composição de pulverização distribuída a partir de um recipiente de pulverização) usada para controlar pelo menos uma praga

invertebrada parasitária selecionada do grupo que consiste em mosquitos, tripídeos da ervilha, moscas dos estábulos, moscas dos veados, mutucas, vespas, jaquetas amarelas, vespões, carraças, aranhas, formigas, maruins, e similares, incluindo de modo individual ou em combinações.

- 5 O controle de parasitas animais inclui o controle de parasitas externos que são parasitários da superfície do corpo do animal hospedeiro (por exemplo, quartos dianteiros, axilas, abdômen, parte interna das coxas) e parasitas internos que são parasitários do interior do corpo do animal hospedeiro (por exemplo, estômago, intestino, pulmão, veias, debaixo da pele, tecido linfático). Pragas parasitárias ou transmissoras de doenças externas  
10 incluem, por exemplo, bichos de pé, carraças, piolhos, mosquitos, moscas, ácaros e pulgas. Parasitas internos incluem vermes do coração, ancilóstomos e helmínteos. Os compostos da invenção podem ser particularmente adequados para combater pragas parasitárias externas. Os compostos da  
15 invenção podem ser adequados para o controle sistêmico e/ou não sistêmico de infestação ou infecção por parasitas em animais.

- Os compostos da invenção podem ser adequados para combater pragas invertebradas parasitárias que infestam sujeitos animais, incluindo os animais selvagens, gado e animais de trabalho agrícola. Gado é o termo  
20 usado para referir (de modo singular ou plural) um animal domesticado intencionalmente criado em um cenário agrícola para produzir produtos, como alimento ou fibra, ou pelo seu trabalho; exemplos de gado incluem gado bovino, ovelhas, cabras, cavalos, porcos, burros, camelos, búfalos, coelhos, galinhas, perus, patos e gansos (por exemplo, criados para aproveitamento  
25 da carne, leite, manteiga, ovos, pêlo, couro, penas e/ou lã). Ao combater parasitas, fatalidades e redução do desempenho (em termos de carne, leite, lã, peles, ovos, etc.) são reduzidos, de modo que a aplicação dos compostos da invenção permite a criação de animais mais econômica e simples.

- Os compostos da invenção podem ser adequados para combater pragas invertebradas parasitárias que infestam animais de companhia e  
30 animais de estimação (por exemplo, cães, gatos, aves de companhia e peixes de aquário), animais de pesquisa e experimentais (por exemplo, hams-

ters, porquinhos da Índia, ratos e camundongos), bem como animais criados para/em jardins zoológicos, *habitats* selvagens e/ou circos.

Em uma modalidade desta invenção, o animal é, de preferência, um vertebrado, e com mais preferência um mamífero, ave ou peixe. Em uma modalidade particular, o sujeito animal é um mamífero (incluindo grandes símios, como humanos). Outros sujeitos mamíferos incluem primatas (por exemplo, macacos), bovinos (por exemplo, gado bovino ou vacas leiteiras), porcos (por exemplo, suínos ou porcos), ovinos (por exemplo, cabras ou ovelhas), equinos (por exemplo, cavalos), caninos (por exemplo, cães), felinos (por exemplo, gatos domésticos), camelos, veados, burros, búfalos, antílopes, coelhos, e roedores (por exemplo, porquinhos da Índia, esquilos, ratos, camundongos, gerbilos, e hamsters). Aves incluem *Anatidae* (cisnes, patos e gansos), *Columbidae* (por exemplo, rolas e pombos), *Phasianidae* (por exemplo, perdizes, tetraz e perus), *Thesienidae* (por exemplo, frangos domésticos), *Psittacines* (por exemplo, periquitos, araras, e papagaios), aves de caça, e aves corredoras (por exemplo, avestruzes).

Pássaros tratados ou protegidos com os compostos da invenção podem estar associados a avicultura comercial ou não comercial. Estes incluem *Anatidae*, como cisnes, gansos, e patos, *Columbidae*, como rolas e pombos domésticos, *Phasianidae*, como perdiz, tetraz e perus, *Thesienidae*, como frangos domésticos, e *Psittacines*, como periquitos, araras e papagaios criados para o mercado de animais de estimação ou de coleção, entre outros.

Para finalidades da presente invenção, é entendido que o termo "peixe" inclui, sem limitação, o grupo de peixes *Teleostei*, isto é, teleósteos. A ordem *Salmoniformes* (que inclui a família *Salmonidae*) e a ordem *Perciformes* (que inclui a família *Centrarchidae*) estão contidas no grupo *Teleostei*. Exemplos de peixes receptores potenciais incluem *Salmonidae*, *Serranidae*, *Sparidae*, *Cichlidae*, e *Centrarchidae*, entre outros.

Também são contemplados outros animais para beneficiarem dos métodos inventivos, incluindo marsupiais (como cangurus), répteis (como tartarugas de criação), e outros animais domésticos importantes do pon-

to de vista econômico para os quais os métodos inventivos são seguros e eficazes no tratamento ou prevenção de infecção ou infestação parasitária.

Exemplos de pragas invertebradas parasitárias controladas por meio da administração de uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida dos compostos da invenção a um animal a ser protegido incluem ectoparasitas (artrópodes, ácaros, etc.) e endoparasitas (helmínteos, por exemplo, nematódeos, trematódeos, cestódeos, acantocéfalos, etc.).

A doença ou grupo de doenças descritas genericamente como helmintíase deve-se a infecção de um hospedeiro animal com vermes parasitários chamados de helmínteos. É pretendido que o termo "helmínteos" inclua nematódeos, trematódeos, cestódeos e acantocéfalos. A helmintíase é um problema econômico prevalente e grave com animais domesticados, como suínos, ovelhas, cavalos, gado bovino, cabras, cães, gatos e aves domésticas.

Entre os helmínteos, o grupo de vermes descritos como nematódeos causa infecção disseminada e por vezes grave em várias espécies de animais.

Nematódeos contemplados a serem tratados com os compostos da invenção incluem, sem limitação, os gêneros seguintes: *Acanthocheilonema*, *Aelurostrongylus*, *Ancylostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Crenosoma*, *Dictyocaulus*, *Diectophyme*, *Dipetalonema*, *Diphyllbothrium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Filaroides*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Lagochilascaris*, *Loa*, *Mansonella*, *Muellerius*, *Necator*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Physaloptera*, *Protostrongylus*, *Setaria*, *Spirocerca*, *Stephanofilaria*, *Strongyloides*, *Strongylus*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichuris*, *Uncinaria* e *Wuchereria*.

Dos listados acima, os gêneros de nematódeos mais comuns que infetam os animais referidos acima são *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*,

*Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* e *Parascaris*. Alguns destes, como *Nematodirus*, *Cooperia* e *Oesophagostomum*, atacam principalmente o trato intestinal, ao passo que outros, como *Haemonchus* e *Ostertagia*, são mais prevalentes no estômago, ao passo que outros, como *Dictyocaulus*, encontram-se nos pulmões. Ainda outros parasitas podem estar localizados em outros tecidos, como o coração e vasos sanguíneos, tecido subcutâneo e linfático e similares.

Trematódeos contemplados a serem tratados pela invenção e pelos métodos inventivos incluem, sem limitação, os gêneros seguintes: *Alaria*, *Fasciola*, *Nanophyetus*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* e *Schistosoma*.

Cestódeos contemplados a serem tratados pela invenção e pelos métodos inventivos incluem, sem limitação, os gêneros seguintes: *Diphylobothrium*, *Diplydium*, *Spirometra* e *Taenia*.

Os gêneros mais comuns de parasitas do trato gastrointestinal de humanos são

*Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* e *Enterobius*. Outros gêneros de parasitas importantes do ponto de vista clínico encontrados no sangue ou outros tecidos e órgãos fora do trato gastrointestinal são os vermes filarianos, como *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* e *Loa*, bem como *Dracunculus* e estágios extraintestinais dos vermes intestinais *Strongyloides* e *Trichinella*.

Numerosos gêneros e espécies de helmínteos diferentes são conhecidos na área, e também é contemplado que sejam tratados pelos compostos da invenção. Estes estão enumerados em grande detalhe em "Textbook of Veterinary Clinical Parasitology", Volume 1, "Helminths", E. J. L. Soulsby, F. A. Davis Co., Filadélfia, Pa.; "Helminths, Arthropods and Protozoa", (6ª Edição de "Monnig's Veterinary Helminthology and Entomology"), E. J. L. Soulsby, Williams and Wilkins Co., Baltimore, Md.

Os compostos da invenção podem ser eficazes contra alguns ectoparasitas de animais (por exemplo, ectoparasitas artrópodes de mamíferos e pássaros).

Pragas de insetos e ácaros incluem, por exemplo, insetos mor-

dedores, como moscas e mosquitos, ácaros, carraças, piolhos, pulgas, percevejos, vermes parasitários, e similares.

Moscas adultas incluem, por exemplo, a mosca dos chifres ou *Haematobia irritans*, a mosca do cavalo ou *Tabanus* spp., a mosca dos estábulos ou *Stomoxys calcitrans*, o tripídeo da ervilha ou *Simulium* spp., a mosca do veado ou *Chrysops* spp., a mosca malófaga ou *Melophagus ovinus*, e a mosca tsé-tsé ou *Glossina* spp. Larvas de moscas parasitárias incluem, por exemplo, larva nasal dos ovinos (*Oestrus ovis* e *Cuterebra* spp.), a mosca varejeira ou *Phaenicia* spp., a mosca devoradora ou *Cochliomyia hominivorax*, a larva de hipoderma ou *Hypoderma* spp., as larvas do velo ovino e *Gastrophilus* de cavalos. Mosquitos incluem, por exemplo, *Culex* spp., *Anopheles* spp. e *Aedes* spp.

Ácaros incluem *Mesostigmalphatalpha* spp., por exemplo, *mesostigmatids*, como o ácaro das galinhas, *Dermalphanyssus galphallinalphae*; ácaros da sarna ou escabiose, como *Sarcoptidae* spp., por exemplo, *Salpharcoptes scalphabiei*; ácaros sarcoptes, como *Psoroptidae* spp., incluindo *Chorioptes bovis* e *Psoroptes ovis*; bichos de pé, por exemplo, *Trombiculidae* spp., por exemplo, o bicho de pé norte-americano, *Trombiculalpha alphafreddugesi*.

Carraças incluem, por exemplo, carraças de corpo mole, incluindo *Argasidae* spp., por exemplo, *Argalphas* spp. e *Ornithodoros* spp.; carraças de corpo duro, incluindo *Ixodidae* spp., por exemplo, *Rhipicephalpalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* e outros *Rhipicephalus* spp. (incluindo o gênero *Boophilus* antigo).

Piolhos incluem, por exemplo, piolhos sugadores, por exemplo, *Menopon* spp. e *Bovicola* spp.; piolhos mordedores, por exemplo, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. e *Solenopotes* spp.

Pulgas incluem, por exemplo, *Ctenocephalides* spp., como a pulga do cão (*Ctenocephalides canis*) e pulga do gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp., como a pulga oriental do rato (*Xenopsylla cheopis*); e *Pulex* spp., como a pulga do homem (*Pulex irritans*).



Percevejos incluem, por exemplo, *Cimicidae* ou, por exemplo, o percevejo de cama comum (*Cimex lectularius*); *Triatominae* spp., incluindo percevejos triatomídeos, também chamados de barbeiros; por exemplo, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma* spp.

5 Em geral, moscas, pulgas, piolhos, mosquitos, maruins, ácaros, carraças e helmínteos causam perdas tremendas nos sectores da criação de gado e animais de estimação. Parasitas artrópodes também são um incômodo para humanos e podem ser vetores de organismos causadores de doença em humanos e animais.

10 Numerosas pragas invertebradas parasitárias diferentes são conhecidas na área, e também é contemplado que sejam tratadas pelos compostos da invenção. Estas estão enumeradas em grande detalhe em "Medical and Veterinary Entomology", D. S. Kettle, John Wiley AND Sons, Nova Iorque e Toronto; "Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of Technology", R. O. Drummand, J. E. George, e S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla.

Os compostos da invenção também podem ser eficazes contra ectoparasitas, incluindo: moscas, como *Haematobia (Lyperosia) irritans* (mosca dos chifres), *Simulium* spp. (tripídeo da ervilha), *Glossina* spp. (moscas tsé-tsé), *Hydrotaea irritans* (mosca da cabeça), *Musca autumnalis* (mosca da face), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Morellia simplex* (mosca do suor), *Tabanus* spp. (mutuca), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (mosca varejeira verde), *Calliphora* spp. (mosca varejeira), *Protophormia* spp., *Oestrus ovis* (larva nasal dos ovinos),  
 20 *Culicoides* spp. (cecidomídeos), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus intestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* e *Gastrophilus nasalis*; piolhos, como *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* e *Trichodectes canis*; melófagos, como *Melophagus ovinus*; e ácaros, como *Psoroptes* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella* spp., *Notoedres cati*, *Trombicula* spp. e *Otodectes cyanotis* (ácaros das orelhas).  
 25 30

Os tratamentos da invenção são efetuados por meios conven-

cionais, como por meio de administração enteral na forma, por exemplo, de comprimidos, cápsulas, bebidas, poções, granulados, pastas, *bolo*, procedimentos por meio da nutrição, ou supositórios; ou por meio de administração parenteral, tal como, por exemplo, por meio de injeção (incluindo intramuscular, subcutânea, intravenosa, intraperitoneal) ou implantes; ou por meio de administração nasal.

Quando compostos da invenção são aplicados em combinação com um ingrediente biologicamente ativo adicional, podem ser administrados em separado, por exemplo, na forma de composições separadas. Em este caso, os ingredientes biologicamente ativos podem ser administrados de modo simultâneo ou sequencial. Em alternativa, os ingredientes biologicamente ativos podem ser componentes de uma composição.

Os compostos da invenção podem ser administrados em uma forma de liberação controlada, por exemplo, em formulações de liberação lenta administradas de modo subcutâneo ou oral.

Tipicamente, uma composição parasitocida de acordo com a presente invenção compreende um composto da invenção, opcionalmente em combinação com um ingrediente biologicamente ativo adicional, ou seus N-óxidos ou sais, com um ou mais veículos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico ou veterinário compreendendo excipientes e auxiliares selecionados no que se refere à via de administração pretendida (por exemplo, administração oral ou parenteral, como injeção) e de acordo com a prática comum. Adicionalmente, um veículo adequado é selecionado com base na compatibilidade com o um ou mais ingredientes ativos presentes na composição, incluindo considerações tais como a estabilidade relativamente ao pH e teor de umidade. Em consequência, são dignos de nota compostos da invenção para proteção de um animal de uma praga parasitária invertebrada compreendendo uma quantidade eficaz do ponto de vista parasitocida de um composto da invenção, opcionalmente em combinação com um ingrediente biologicamente ativo adicional e pelo menos um veículo.

Para administração parenteral, incluindo injeção intravenosa, intramuscular e subcutânea, os compostos da invenção podem ser formulados

em suspensão, solução ou emulsão em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter adjuntos, tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão.

Os compostos da invenção também podem ser formulados para injeção de *bolus* ou infusão contínua. Composições farmacêuticas para injeção incluem soluções aquosas de formas solúveis em água de ingredientes ativos (por exemplo, um sal de um composto ativo), de preferência em tampões fisiologicamente compatíveis contendo outros excipientes ou auxiliares, como é conhecido na área da formulação farmacêutica. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas em um veículo lipofílico. Veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos, como óleo de sésamo, ésteres de ácidos graxos sintéticos, como oleato de etila, e triglicerídeos, ou materiais como lipossomas.

Suspensões aquosas para injeção podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, como carboximetil celulose sódica, sorbitol, ou dextrano. Formulações para injeção podem ser apresentadas em forma galênica unitária, por exemplo, em ampolas, ou em recipientes multidoses. Em alternativa, o ingrediente ativo pode estar em forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água esterilizada sem pirogênios, antes da utilização.

Para além das formulações descritas acima, os compostos da invenção também podem ser formulados na forma de uma preparação de depósito. Essas formulações de atuação prolongada podem ser administradas por meio de implantação (por exemplo, de modo subcutâneo ou intramuscular) ou por meio de injeção intramuscular ou subcutânea.

Os compostos da invenção podem ser formulados para esta via de administração com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, em uma emulsão com um óleo farmacologicamente aceitável), com resinas de troca iônica, ou na forma de um derivado escassamente solúvel, tal como, sem limitação, um sal escassamente solúvel.

Para administração por meio de inalação, os compostos da invenção podem ser distribuídos na forma de uma pulverização de aerossol

utilizando uma embalagem pressurizada ou um nebulizador e um propulsor adequado, por exemplo, sem limitação, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano ou dióxido de carbono. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser controlada provendo  
5 uma válvula para distribuir uma quantidade calibrada.

Podem ser formuladas cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina, para utilização em um inalador ou insuflador contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequada, como lactose ou amido.

Os compostos da invenção podem ter propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis que provêm disponibilidade sistêmica a partir da administração oral e ingestão. Em consequência, após a ingestão pelo animal a ser protegido, concentrações eficazes do ponto de vista parasiticida de um composto da invenção na corrente sanguínea podem proteger o animal tratado de pragas sugadoras de sangue, como pulgas, carraças e  
10 piolhos. Em consequência, é digna de nota uma composição para proteger um animal de uma praga parasitária invertebrada em uma forma para administração oral (isto é, compreendendo, para além de uma quantidade eficaz do ponto de vista parasiticida de um composto da invenção, um ou mais veículos selecionados de aglutinantes e agentes de enchimento adequados  
15 para administração oral e veículos de concentrados de rações).

Para administração oral na forma de soluções (a forma mais rapidamente disponível para absorção), emulsões, suspensões, pastas, géis, cápsulas, comprimidos, bolo, pós, grânulos, blocos de retenção no rúmen e de ração/água/para lamber, os compostos da invenção podem ser formula-  
25 dos com aglutinantes/agentes de enchimento conhecidos na área como sendo adequados para composições destinadas a administração oral, como açúcares e derivados de açúcares (por exemplo, lactose, sucrose, manitol, sorbitol), amido (por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata), celulose e derivados (por exemplo, metilcelulose, carboximetilcelulose, etilhidroxicelulose), derivados de proteínas (por exemplo, zeína, gelatina), e polímeros sintéticos (por exemplo, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona). Se desejado, podem ser adicionados lubrificantes (por e-  
30

xemplo, estearato de magnésio), agentes desintegrantes (por exemplo, polivinilpirrolidina reticulada, ágar, ácido algínico) e corantes ou pigmentos. Pastas e géis também contêm muitas vezes adesivos (por exemplo, acácia, ácido algínico, bentonita, celulose, goma de xantana, silicato de alumínio e magnésio coloidal) para ajudar a manter a composição em contacto com a cavidade oral e não ser facilmente ejetada.

Em uma modalidade, uma composição da presente invenção é formulada em um produto mastigável e/ou comestível (por exemplo, um petisco mastigável ou comprimido comestível). Esse produto terá, idealmente, um sabor, textura e/ou aroma do agrado do animal a ser protegido, de modo a facilitar a administração oral dos compostos da invenção.

Se as composições parasitocidas estiverem na forma de concentrados de rações, o veículo é tipicamente selecionado de rações de alto desempenho, cereais de rações ou concentrados de proteínas.

Essas composições contendo concentrados de rações podem compreender, para além dos ingredientes ativos parasitocidas, aditivos que promovem a saúde ou crescimento do animal, melhorando a qualidade da carne de animais para abate ou sendo úteis, de qualquer outro modo, para a criação de animais.

Estes aditivos podem incluir, por exemplo, vitaminas, antibióticos, quimioterapêuticos, agentes bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos e hormônios.

O composto da invenção também pode ser formulado em composições retais, como supositórios ou enemas de retenção, usando, por exemplo, bases convencionais para supositórios, como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

As formulações para o método desta invenção podem incluir um antioxidante, como BHT (hidroxitolueno butilado). O antioxidante está geralmente presente em quantidades de 0,1-5 por cento (peso/volume). Algumas das formulações requerem um solubilizador, como ácido oleico, para dissolver o agente ativo, em particular se for incluído espinosade. Agentes espalhantes comuns usados em estas formulações "pour-on" incluem miristato de

isopropila, palmitato de isopropila, ésteres de ácidos caprílico/cáprico de C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> álcoois graxos saturados, ácido oleico, éster de oleíla, oleato de etila, triglicerídeos, óleos de silicone e éter de metila de dipropileno glicol. As formulações "pour-on" para o método desta invenção são preparadas de acordo com técnicas conhecidas. Quando a formulação "pour-on" for uma solução, o parasiticida/inseticida será misturado com o portador ou veículo, usando aquecimento e agitação, se requerido. Ingredientes auxiliares ou adicionais podem ser adicionados à mistura de agente ativo e veículo, ou podem ser misturados com o agente ativo antes da adição do veículo. Formulações "pour-on" na forma de emulsões ou suspensões são preparadas de modo similar, usando técnicas conhecidas.

Podem ser empregues outros sistemas de distribuição para compostos farmacêuticos relativamente hidrofóbicos. Lipossomas e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos ou veículos de distribuição para fármacos hidrofóbicos. Adicionalmente, podem ser usados solventes orgânicos, como dimetilsulfóxido, se necessário.

A taxa de aplicação requerida para o controle eficaz de pragas invertebradas parasitárias (por exemplo, "quantidade eficaz do ponto de vista pesticida") irá depender de fatores tais como a espécie da praga invertebrada parasitária a é controlada, o ciclo de vida da praga, estágio da vida, o seu tamanho, localização, altura do ano, cultura ou animal hospedeiro, comportamento de nutrição, comportamento de acasalamento, umidade ambiente, temperatura, e similares. O profissional pode facilmente determinar a quantidade eficaz do ponto de vista pesticida necessária para o nível desejado de controle de pragas invertebradas parasitárias.

Em geral, para utilização veterinária, os compostos da invenção são administrados em uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida a um animal, em particular um animal homeotérmico, é protegido de pragas invertebradas parasitárias.

Uma quantidade eficaz do ponto de vista pesticida é a quantidade de ingrediente ativo necessário para alcançar um efeito observável de diminuição da ocorrência ou atividade da praga invertebrada parasitária alvo.

O versado na técnica apreciará que a dose eficaz do ponto de vista pesticida pode variar para os vários compostos e composições úteis para o método da presente invenção, o efeito e duração pesticidas desejados, a espécie alvo da praga invertebrada parasitária, o animal a ser protegido, o modo de aplicação e similares, e a quantidade necessária para alcançar um resultado particular pode ser determinada por meio de simples experimentação.

Para administração oral ou parenteral a animais, uma dose das composições da presente invenção administrada em intervalos adequados varia tipicamente desde cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 100 mg/kg, e de preferência desde cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 30 mg/kg de peso do corpo do animal.

Intervalos adequados para a administração das composições da presente invenção a animais variam desde cerca de diariamente até cerca de anualmente. São dignos de nota intervalos de administração variando desde cerca de semanalmente até cerca de uma vez em cada 6 meses. São dignos de nota particular intervalos de administração mensais (isto é, administração dos compostos ao animal uma vez ao mês).

Os Exemplos seguintes ilustram, mas não limitam, a invenção.

Em esta seção foram usadas as abreviaturas seguintes: s = singleto; s largo = singleto largo; d = duplete; dd = duplete duplo; dt = tripleto duplo; t = tripleto, tt = tripleto triplo, q = quarteto, sept = septeto; m = multipleto; Me = metila; Et = etila; Pr = propila; Bu = butila; P.f. = ponto de fusão; RT = tempo de retenção,  $[M+H]^+$  = massa molecular do cátion molecular,  $[M-H]^-$  = massa molecular do ânion molecular.

Os seguintes métodos de LC-MS foram usados para caracterizar os compostos:

**Método A**

| MS              | Espectrômetro de Massa ZQ da Waters (espectrômetro de massa de quadrupolo simples), método de ionização: eletropulverização, polaridade: ionização positiva, capilar (kV) 3,00, cone (V) 30,00, temperatura da fonte (°C) 100, temperatura de dessolvatação (°C) 250, fluxo de gás no cone (L/Hora) 50, fluxo de gás de dessolvatação (L/Hora) 400, intervalo de massas: 150 até 1000 Da.  |     |                   |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |
|-----------------|--|-----|-------------------|-----------------|----|----|-------------------|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|
| LC              | <p>HP 1100 HPLC da Agilent: desgaseificador de solvente, bomba quaternária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diodos.</p> <p>Coluna: Phenomenex Gemini C18, comprimento (mm) 30, diâmetro interno (mm) 3, dimensão das partículas (µm) 3, temperatura (°C) 60, intervalo de comprimentos de onda do DAD (nm): 200 até 500, gradiente de solvente: A = 0,05% v/v ácido fórmico em água e B = 0,04% v/v ácido fórmico em acetonitrila / metanol (4:1).</p> <table> <tr> <th>Tempo (minutos)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>Fluxo (mL/minuto)</th></tr> <tr> <td>0,0</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,0</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,9</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr> </table> |     |                   | Tempo (minutos) | A% | B% | Fluxo (mL/minuto) | 0,0 | 95 | 5,0 | 1,7 | 2,0 | 0,0 | 100 | 1,7 | 2,8 | 0,0 | 100 | 1,7 | 2,9 | 95 | 5,0 | 1,7 |
| Tempo (minutos) | A%   | B%  | Fluxo (mL/minuto) |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |
| 0,0             | 95   | 5,0 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |
| 2,0             | 0,0  | 100 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |
| 2,8             | 0,0  | 100 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |
| 2,9             | 95   | 5,0 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |

**Método B**

| MS              | Espectrômetro de Massa ZMD da Waters (espectrômetro de massa de quadrupolo simples), método de ionização: eletropulverização, polaridade: ionização positiva, capilar (kV) 3,00, cone (V) 30,00, extrator (V) 3,00, temperatura da fonte (°C) 150, temperatura de dessolvatação (°C) 320, fluxo de gás no cone (L/Hora) 50, fluxo de gás de dessolvatação (L/Hora) 400, intervalo de massas: 150 até 800 Da.   |     |                   |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
|-----------------|--|-----|-------------------|-----------------|----|----|-------------------|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|
| LC              | <p>Alliance 2795 LC HPLC da Waters: bomba quaternária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diodos.</p> <p>Coluna: Waters Atlantis dc18, comprimento (mm) 20, diâmetro interno (mm) 3, dimensão das partículas (µm) 3, temperatura (°C) 40, intervalo de comprimentos de onda do DAD (nm): 200 até 500, gradiente de solvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico em água e B = 0,1% v/v ácido fórmico em acetonitrila.</p> <table> <tr> <th>Tempo (minutos)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>Fluxo (mL/minuto)</th></tr> <tr> <td>0,0</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>5,0</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>5,6</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>6,0</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr> </table> |     |                   | Tempo (minutos) | A% | B% | Fluxo (mL/minuto) | 0,0 | 80 | 20 | 1,7 | 5,0 | 0,0 | 100 | 1,7 | 5,6 | 0,0 | 100 | 1,7 | 6,0 | 80 | 20 | 1,7 |
| Tempo (minutos) | A%   | B%  | Fluxo (mL/minuto) |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 0,0             | 80   | 20  | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 5,0             | 0,0  | 100 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 5,6             | 0,0  | 100 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 6,0             | 80   | 20  | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |



**Método C**

|                 |  |     |                   |  |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
|-----------------|--|-----|-------------------|--|-----------------|----|----|-------------------|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|
| MS              | Espectrômetro de Massa ZQ da Waters (espectrômetro de massa de quadrupolo simples), método de ionização: eletropulverização, polaridade: ionização positiva, capilar (kV) 3,00, cone (V) 30,00, extrator (V) 3,00, temperatura da fonte (°C) 100, temperatura de dessolvatação (°C) 200, fluxo de gás no cone (L/Hora) 200, fluxo de gás de dessolvatação (L/Hora) 250, intervalo de massas: 150 até 800 Da.   |     |                   |  |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| LC              | <p>HPLC Série 1100 da Agilent: bomba quaternária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diodos.</p> <p>Coluna: Waters Atlantis dc18, comprimento (mm) 20, diâmetro interno (mm) 3, dimensão das partículas (µm) 3, temperatura (°C) 40, intervalo de comprimentos de onda do DAD (nm): 200 até 500, gradiente de solvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico em água e B = 0,1% v/v ácido fórmico em acetonitrila.</p> <table><tr><td>Tempo (minutos)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Fluxo (mL/minuto)</td></tr><tr><td>0,0</td><td>90</td><td>10</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,5</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,9</td><td>90</td><td>10</td><td>1,7</td></tr></table> |     |                   |  | Tempo (minutos) | A% | B% | Fluxo (mL/minuto) | 0,0 | 90 | 10 | 1,7 | 5,5 | 0,0 | 100 | 1,7 | 5,8 | 0,0 | 100 | 1,7 | 5,9 | 90 | 10 | 1,7 |
| Tempo (minutos) | A%   | B%  | Fluxo (mL/minuto) |  |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 0,0             | 90   | 10  | 1,7               |  |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 5,5             | 0,0  | 100 | 1,7               |  |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 5,8             | 0,0  | 100 | 1,7               |  |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 5,9             | 90   | 10  | 1,7               |  |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |

**Método D**

|    |   |     |     |                   |
|----|---|-----|-----|-------------------|
| MS | Espectrômetro de Massa ZMD da Waters (espectrômetro de massa de quadrupolo simples), método de ionização: eletropulverização, polaridade: ionização positiva, capilar (kV) 3,00, cone (V) 30,00, extrator (V) 3,00, temperatura da fonte (°C) 150, temperatura de dessolvatação (°C) 320, fluxo de gás no cone (L/Hora) 50, fluxo de gás de dessolvatação (L/Hora) 400, intervalo de massas: 150 até 800 Da.                  |     |     |                   |
| LC | Alliance 2795 LC HPLC da Waters: bomba quaternária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diodos.<br>Coluna: Waters Atlantis dc18, comprimento (mm) 20, diâmetro interno (mm) 3, dimensão das partículas (µm) 3, temperatura (°C) 40, intervalo de comprimentos de onda do DAD (nm): 200 até 500, gradiente de solvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico em água e B = 0,1% v/v ácido fórmico em acetonitrila. |     |     |                   |
|    | Tempo (minutos)   | A%  | B%  | Fluxo (mL/minuto) |
|    | 0,0   | 80  | 20  | 1,7               |
|    | 2,5   | 0,0 | 100 | 1,7               |
|    | 2,8   | 0,0 | 100 | 1,7               |
|    | 2,9   | 80  | 20  | 1,7               |

**Método E**

| MS              | Espectrômetro de Massa ZQ da Waters (espectrômetro de massa de quadrupolo simples), método de ionização: eletropulverização, polaridade: ionização positiva, capilar (kV) 3,00, cone (V) 30,00, extrator (V) 3,00, temperatura da fonte (°C) 100, temperatura de dessolvatação (°C) 200, fluxo de gás no cone (L/Hora) 200, fluxo de gás de dessolvatação (L/Hora) 250, intervalo de massas: 150 até 800 Da.  |     |                   |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
|-----------------|---|-----|-------------------|-----------------|----|----|-------------------|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|
| LC              | <p>HPLC Série 1100 da Agilent: bomba quaternária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diodos.</p> <p>Coluna: Waters Atlantis dc18, comprimento (mm) 20, diâmetro interno (mm) 3, dimensão das partículas (µm) 3, temperatura (°C) 40, intervalo de comprimentos de onda do DAD (nm): 200 até 500, gradiente de solvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico em água e B = 0,1% v/v ácido fórmico em acetonitrila.</p> <table> <tr> <th>Tempo (minutos)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>Fluxo (mL/minuto)</th></tr> <tr> <td>0,0</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,5</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,9</td><td>80</td><td>20</td><td>1,7</td></tr> </table> |     |                   | Tempo (minutos) | A% | B% | Fluxo (mL/minuto) | 0,0 | 80 | 20 | 1,7 | 2,5 | 0,0 | 100 | 1,7 | 2,8 | 0,0 | 100 | 1,7 | 2,9 | 80 | 20 | 1,7 |
| Tempo (minutos) | A%  | B%  | Fluxo (mL/minuto) |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 0,0             | 80  | 20  | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 2,5             | 0,0   | 100 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 2,8             | 0,0   | 100 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |
| 2,9             | 80  | 20  | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |     |

**Método F**

| MS              | Espectrômetro de Massa ZQ da Waters (espectrômetro de massa de quadrupolo simples), método de ionização: eletropulverização, polaridade: ionização negativa, capilar (kV) 3,00, cone (V) 45,00, temperatura da fonte (°C) 100, temperatura de dessolvatação (°C) 250, fluxo de gás no cone (L/Hora) 50, fluxo de gás de dessolvatação (L/Hora) 400, intervalo de massas: 150 até 1000 Da.  |     |                   |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |     |    |   |     |
|-----------------|--|-----|-------------------|-----------------|----|----|-------------------|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|---|-----|
| LC              | <p>HP 1100 HPLC da Agilent: desgaseificador de solvente, bomba binária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diodos.</p> <p>Coluna: Phenomenex Gemini C18, comprimento (mm) 30, diâmetro interno (mm) 3, dimensão das partículas (µm) 3, temperatura (°C) 60, intervalo de comprimentos de onda do DAD (nm): 200 até 500, gradiente de solvente: A = 0,05% v/v ácido fórmico em água e B = 0,04% v/v ácido fórmico em acetonitrila / metanol (4:1).</p> <table> <tr> <th>Tempo (minutos)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>Fluxo (mL/minuto)</th></tr> <tr> <td>0,0</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,0</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,8</td><td>0,0</td><td>100</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>2,9</td><td>95</td><td>5,0</td><td>1,7</td></tr> <tr> <td>3,1</td><td>95</td><td>5</td><td>1,7</td></tr> </table> |     |                   | Tempo (minutos) | A% | B% | Fluxo (mL/minuto) | 0,0 | 95 | 5,0 | 1,7 | 2,0 | 0,0 | 100 | 1,7 | 2,8 | 0,0 | 100 | 1,7 | 2,9 | 95 | 5,0 | 1,7 | 3,1 | 95 | 5 | 1,7 |
| Tempo (minutos) | A%   | B%  | Fluxo (mL/minuto) |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |     |    |   |     |
| 0,0             | 95   | 5,0 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |     |    |   |     |
| 2,0             | 0,0  | 100 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |     |    |   |     |
| 2,8             | 0,0  | 100 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |     |    |   |     |
| 2,9             | 95   | 5,0 | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |     |    |   |     |
| 3,1             | 95   | 5   | 1,7               |                 |    |    |                   |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |     |     |     |    |   |     |

**Método G**

|                 |   |                 |                   |    |                   |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |
|-----------------|---|-----------------|-------------------|----|-------------------|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|
| MS              | Thermo Finnigan Surveyor MSQ PLUS (espectrômetro de massa de quadrupolo simples), método de ionização: Ionização Química, polaridade: ionização simultânea positiva e negativa, capilar (kV) 4,00, cone (V) 50,00, temperatura da fonte (°C) 350, intervalo de massas: 110 até 800 Da.  |                 |                   |    |                   |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |
| LC              | <p>Thermo Finnigan Surveyor LC: desgaseificador de solvente, bomba quaternária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diodos.</p> <p>Coluna: XTerra RP18, comprimento (mm) 50, diâmetro interno (mm) 4,6, dimensão das partículas (µm) 3,5, temperatura (°C) 30, intervalo de comprimentos de onda do DAD (nm): 200 até 400, gradiente de solvente: A = 0,05% v/v ácido fórmico em água e B = 0,05% v/v ácido fórmico em acetonitrila</p> <table><tr><td>Tempo (minutos)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>Fluxo (mL/minuto)</td></tr><tr><td>0,0</td><td>90,0</td><td>10,0</td><td>1,7</td></tr><tr><td>3,2</td><td>10,0</td><td>90,0</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,0</td><td>10,0</td><td>90,0</td><td>1,7</td></tr><tr><td>5,2</td><td>90,0</td><td>10,0</td><td>1,7</td></tr><tr><td>6,0</td><td>90,0</td><td>10,0</td><td>1,7</td></tr></table> | Tempo (minutos) | A%                | B% | Fluxo (mL/minuto) | 0,0 | 90,0 | 10,0 | 1,7 | 3,2 | 10,0 | 90,0 | 1,7 | 5,0 | 10,0 | 90,0 | 1,7 | 5,2 | 90,0 | 10,0 | 1,7 | 6,0 | 90,0 | 10,0 | 1,7 |
| Tempo (minutos) | A%  | B%              | Fluxo (mL/minuto) |    |                   |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |
| 0,0             | 90,0  | 10,0            | 1,7               |    |                   |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |
| 3,2             | 10,0  | 90,0            | 1,7               |    |                   |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |
| 5,0             | 10,0  | 90,0            | 1,7               |    |                   |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |
| 5,2             | 90,0  | 10,0            | 1,7               |    |                   |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |
| 6,0             | 90,0  | 10,0            | 1,7               |    |                   |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |     |      |      |     |

**Método H**

|                |  |
|----------------|--|
| HPLC<br>QUIRAL | <p>Alliance 2695 HPLC da Waters: desgaseificador de solvente, bomba binária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diodos.</p> <p>Coluna: Chiralpak IC, comprimento (mm) 250, diâmetro interno (mm) 4,6, dimensão das partículas (µm) 5, comprimento de onda (nm): 220 nm, temperatura (°C) 30, solvente: Álcool isopropílico isocrático: heptano 20:80, volume de injeção 50 µL, fluxo (mL/minuto) 1.</p> |
|----------------|--|

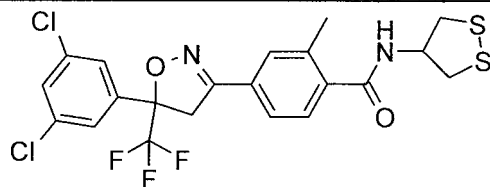
**Método J**

|                 |   |                 |                           |       |                           |   |     |   |      |     |   |     |      |     |   |     |      |     |     |   |      |
|-----------------|---|-----------------|---------------------------|-------|---------------------------|---|-----|---|------|-----|---|-----|------|-----|---|-----|------|-----|-----|---|------|
| MS              | Espetrômetro de Massa Waters ACQUITY SQD da Waters (Espe-<br>trômetro de massa de quadrupolo simples)<br>Método de ionização: Eletropulverização<br>Polaridade: íons positivos<br>Capilar (kV) 3,00, Cone (V) 20,00, Extrator (V) 3,00, Temperatura<br>da Fonte (°C) 150, Temperatura de Dessolvatação (°C) 400, Fluxo<br>de Gás no Cone (L/Hora) 60, Fluxo de Gás de Dessolvatação<br>(L/Hora) 700<br>Intervalo de massas: 100 até 800 Da<br>Intervalo de comprimentos de onda do DAD (nm): 210 até 400  |                 |                           |       |                           |   |     |   |      |     |   |     |      |     |   |     |      |     |     |   |      |
| LC              | Waters ACQUITY UPLC com as seguintes condições de gradiente<br>de HPLC<br>(Solvente A: Água/Metanol 9:1,0,1% ácido fórmico e Solvente B:<br>Acetonitrila, 0,1% ácido fórmico)<br><table><tr><td>Tempo (minutos)</td><td>A (%)</td><td>B (%)</td><td>Taxa de fluxo (mL/minuto)</td></tr><tr><td>0</td><td>100</td><td>0</td><td>0,75</td></tr><tr><td>2,5</td><td>0</td><td>100</td><td>0,75</td></tr><tr><td>2,8</td><td>0</td><td>100</td><td>0,75</td></tr><tr><td>3,0</td><td>100</td><td>0</td><td>0,75</td></tr></table><br>Tipo de coluna: Waters ACQUITY UPLC HSS T3; Comprimento da<br>coluna: 30 mm; Diâmetro interno da coluna: 2,1 mm; Dimensão<br>das Partículas: 1,8 micrômetros; Temperatura: 60°C. | Tempo (minutos) | A (%)                     | B (%) | Taxa de fluxo (mL/minuto) | 0 | 100 | 0 | 0,75 | 2,5 | 0 | 100 | 0,75 | 2,8 | 0 | 100 | 0,75 | 3,0 | 100 | 0 | 0,75 |
| Tempo (minutos) | A (%)   | B (%)           | Taxa de fluxo (mL/minuto) |       |                           |   |     |   |      |     |   |     |      |     |   |     |      |     |     |   |      |
| 0               | 100   | 0               | 0,75                      |       |                           |   |     |   |      |     |   |     |      |     |   |     |      |     |     |   |      |
| 2,5             | 0   | 100             | 0,75                      |       |                           |   |     |   |      |     |   |     |      |     |   |     |      |     |     |   |      |
| 2,8             | 0   | 100             | 0,75                      |       |                           |   |     |   |      |     |   |     |      |     |   |     |      |     |     |   |      |
| 3,0             | 100   | 0               | 0,75                      |       |                           |   |     |   |      |     |   |     |      |     |   |     |      |     |     |   |      |

**Método K**

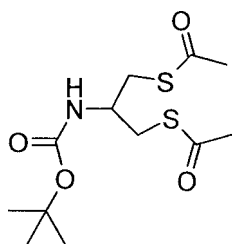
|                |  |
|----------------|--|
| HPLC<br>QUIRAL | <p>Alliance 2695 HPLC da Waters: desgaseificador de solvente, bomba binária, compartimento da coluna aquecido e detector de arranjo de diodos.</p> <p>Coluna: Chiralpak IB, comprimento (mm) 250, diâmetro interno (mm) 4,6, dimensão das partículas (µm) 5, comprimento de onda (nm): 270, temperatura (°C) 30, solvente: Álcool isopropílico isocrático: heptanos:dietilamina 30:70:0,1, volume de injeção 50 µL, fluxo (mL/minuto) 1.</p> |
|----------------|--|

Exemplo 1: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-[1,2]ditiolan-4-il-2-metil-benzamida (composto A1)



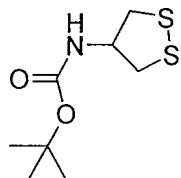
5

Etapa A: Éster de S-(3-acetilsulfanil-2-terc-butoxicarbonilamino-propila) do ácido tioacético



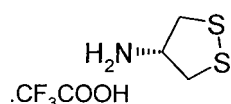
Éster de 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metanossulfonilóxi-propila do ácido metanossulfônico (*Synthesis* (1998), (8), 1113-1118) em dimetilformamida (5 mL) e tioacetato de potássio (685 mg) em dimetilformamida (5 mL) foram adicionados gota a gota. A reação foi agitada por uma noite à temperatura ambiente e então foi derramada em água. Precipitou um sólido amarelo-castanho, que foi filtrado e lavado com água, dando origem a 220 mg do produto do título. A fase aquosa foi extraída com éter de dietila, e a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada *in vacuo*, dando origem a mais 110 mg do produto do título.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 4,80 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 1,40 (s, 9H).

Etapa B: Éster de terc-butila do ácido [1,2]ditiolan-4-il-carbâmico



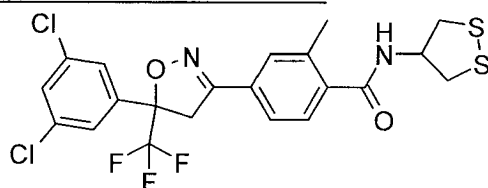
Uma solução de éster de S-(3-acetilsulfanil-2-terc-butoxicarbonilamino-propila) do ácido tioacético (330 mg) em etanol (5 mL) foi tratada com 2,5 mL de 1 N hidróxido de sódio por 1 hora à temperatura ambiente. O sólido amarelo passou a verde-castanho. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (25 mL) e depois uma solução aquosa de 0,1 M iodo (10 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e foi rapidamente esfriada por adição de solução 1 M de bissulfito de sódio. A camada orgânica foi separada, lavada com água, foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi evaporado *in vacuo*, dando origem ao produto do título (170 mg).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 5,00 (s largo, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,15 (d, 2H), 3,05 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa C: [1,2]Ditiolan-4-ilamina



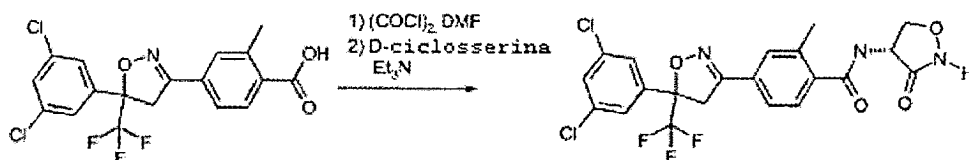
O grupo protetor BOC foi removido como descrito no Exemplo 3, etapa B, dando origem ao composto do título (sal do ácido trifluoroacético), que foi usado diretamente na etapa seguinte.

5 Etapa D: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-[1,2]ditiolan-4-il-2-metil-benzamida



O acoplamento de amida foi realizado como descrito no Exemplo 3, etapa C, dando origem ao composto do título na forma de um sólido (40 mg). P.f. 73°C; LCMS (Método F) 2,20 minutos, M-H 519/521. <sup>1</sup>H-RMN (CD-Cl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,50-7,30 (m, 6H), 6,20 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Exemplo 2: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto B1)



15

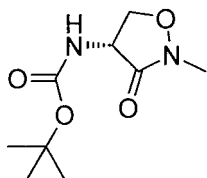
Cloreto de oxalila (0,122 mL) foi adicionado a uma solução de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (0,5 g) (preparado de acordo com WO 2009/080250) em dicloro-metano (3 mL). Após adição de duas gotas de *N,N*-dimetilformamida ("DMF"), a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 ho-  
20 ras. A mistura reacional foi concentrada, dando origem ao cloreto de ácido na forma de um sólido amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purifi-  
cação adicional.

D-ciclosserina (21 mg) foi adicionada a uma solução do cloreto  
25 de ácido (45 mg) e trietilamina (0,1 mL) em tolueno (2 mL). A mistura reacio-  
nal foi agitada a 50°C por 16 horas. A mistura reacional foi diluída com água

e acetato de etila e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água, foi seca em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente: diclorometano / metanol 5%), dando origem ao composto do título (28 mg) na forma de um sólido incolor. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,60 (s largo, 1H), 7,60-7,45 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm.

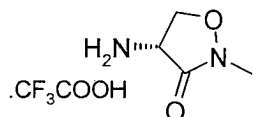
Exemplo 3: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-metil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto B2)

10 Etapa A: Éster de terc-butila do ácido ((R)-2-metil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico



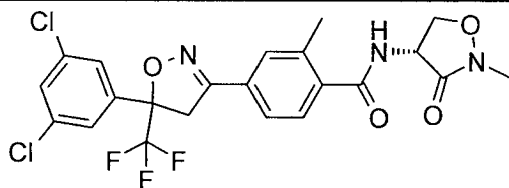
Éster de terc-butila do ácido (3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico (1,01 g, preparado a partir de (D)-ciclosserina como descrito em *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50(4) 554—557) foi dissolvido em dimetilformamida (5 mL), a solução foi esfriada para 0°C e 616 mg de t-butóxido de potássio foram adicionados em porções. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 1 hora, depois foram adicionados 710 mg de iodeto de metileno e a mistura reacional foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi derramada em água e extraída com éter de dietila. A fase orgânica foi então lavada várias vezes com água, foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi removido *in vacuo*. Obteve-se éster de terc-butila do ácido ((R)-2-metil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico bruto (140 mg) na forma de um sólido branco. LCMS (método A) 1,11 minutos, MH<sup>+</sup> 217; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,20 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa B: (R)-4-Amino-2-metil-isoxazolidin-3-ona



Éster de terc-butila do ácido ((R)-2-metil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico da etapa A (108 mg) foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e tratado com ácido trifluoroacético (0,2 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e o solvente foi removido *in vacuo*, dando origem a (R)-4-Amino-2-metil-isoxazolidin-3-ona (sal do ácido trifluoroacético), que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Etapa C: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-metil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida



A uma suspensão de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico (175 mg, preparado como descrito em WO2009/080250) em diclorometano (5 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (0,05 mL) e depois uma gota de dimetilformamida. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e 30 minutos, e o solvente foi evaporado *in vacuo*, dando origem a um sólido rosa (cloreto de ácido, 170 mg). O cloreto de ácido assim obtido foi dissolvido em diclorometano (2 mL) e a solução resultante foi adicionada gota a gota a uma solução de trietilamina (0,35 mL) e (R)-4-Amino-2-metil-isoxazolidin-3-ona (obtida na etapa B) em diclorometano (3 mL) à temperatura ambiente, sob argônio. A reação foi agitada por uma noite à temperatura ambiente, foi diluída com água, e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água, foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. Purificação por meio de Cromatografia de coluna (eluente ciclo-hexano / acetato de etila) proveu o composto do título na forma de um sólido (70 mg). P.f. 87°C; LCMS (Método A) 1,99 minutos,  $MH^+$  516/518.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 7,60-7,40 (m, 6H), 6,45 (m, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

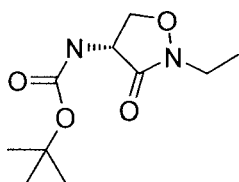
Os compostos seguintes foram preparados seguindo um método similar ao descrito no Exemplo 3: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-propargil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-



benzamida (composto B3) (usando brometo de propargila como agente alquilante na etapa A); 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-benzil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto B4) (usando brometo de benzila como agente alquilante na etapa A); 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2,2,2-trifluoroetil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto B5) (usando trifluorometanossulfonato de 2,2,2-trifluoroetila como agente alquilante na etapa A); 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((S)-2-metil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (Composto E1) (partindo de (S)-ciclosserina).

Exemplo 4: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto B6)

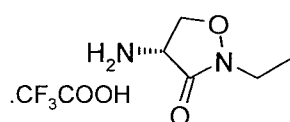
Etapa A: Éster de terc-butila do ácido ((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico



15

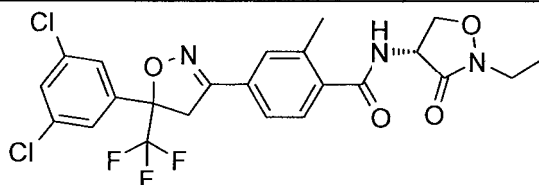
Éster de terc-butila do ácido (3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico (0,2 g, preparado a partir de (D)-ciclosserina como descrito em *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50(4) 554—557) foi dissolvido em acetonitrila (20 mL) e depois adicionaram-se carbonato de potássio (0,69 g), iodeto de potássio (0,175 g) e bromoetano (0,13 g). A reação foi aquecida, sob irradiação com micro-ondas, por 1 hora a 140°C. A mistura reacional foi submetida a partição entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina e depois foi seca em sulfato de sódio. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto bruto foi purificado por meio de Cromatografia de coluna (eluente ciclo-hexano / acetato de etila), dando origem a éster de terc-butila do ácido ((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico na forma de um sólido amarelo. LCMS (método A) 1,29 minutos,  $MH^+$  (-BOC) 131;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 5,10 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (m, 3H).

30 Etapa B: (R)-4-Amino-2-etil-isoxazolidin-3-ona



O grupo protetor BOC foi removido como descrito no Exemplo 3, etapa B, dando origem a (R)-4-amino-2-etil-isoxazolidin-3-ona (sal do ácido trifluoroacético), que foi usado diretamente na etapa seguinte.

5 Etapa C: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida



O acoplamento de amida foi realizado como descrito no Exemplo 3, Etapa C, dando origem ao composto do título na forma de um sólido (160  
10 mg). P.f. 140°C; LCMS (Método A) 2,05 minutos, M-H 528/530. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,60-7,40 (m, 6H), 6,45 (s largo, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,85 (dt, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,25 (m, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados seguindo um método  
15 similar ao descrito no Exemplo 1: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2-metoxietil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto B7) (usando 2-bromo-1-metóxi-etano como agente alquilante na etapa A); 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-butil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (com-  
20 posto B8) (usando brometo de butila como agente alquilante na etapa A); 4-[5-(3,4,5-Tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto C1), 4-[5-(3,5-Dicloro-4-bromo-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto C2); 4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-  
25 2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto C3); 4-[5-(3,5-trifluorometil-4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto C4); 4-[5-(3-cloro-5-

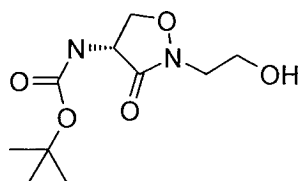
fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto C5); 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((S)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (Composto E2) (partindo de (S)-ciclosserina).

5 Quando esta reação foi conduzida para prover 4-[5-(3,4,5-Tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto C1), foi possível separar os dois diastereoisômeros por meio de precipitação após a manipulação. A mistura  
10 bruta foi agitada com éter dietílico e um sólido precipitou da solução. O sólido (enriquecido no diastereômero 1) foi analisado por HPLC quiral (método K): 9,72 minutos (93,8%), 16,6 minutos (06,17%). O filtrado (enriquecido no outro diastereômero) também foi analisado por meio de HPLC quiral (método K): 9,99 minutos (11,53%), 16,6 minutos (85,16 %).

De modo similar, quando esta reação foi conduzida para prover  
15 4-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto C3), foi possível separar os dois diastereoisômeros por meio de precipitação após a manipulação. A mistura bruta foi agitada com éter dietílico e um sólido precipitou da solução. O sólido (enriquecido no diastereômero 1) foi analisado por  
20 HPLC quiral (método K): 8,88 minutos (88,87%), 15,98 minutos (05,95%). O filtrado (enriquecido no outro diastereômero) também foi analisado por HPLC quiral (método K): 8,61 minutos (24,10%), 12,25 minutos (74,49 %).

Exemplo 5: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2-hidróxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto  
25 B9)

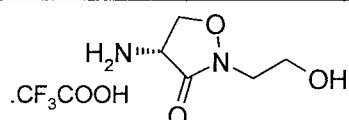
Etapa A: Éster de terc-butila do ácido ((R)-2-(hidróxi-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico



Éster de terc-butila do ácido (3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico  
30 (0,2 g, preparado a partir de (D)-ciclosserina como descrito em *Chem.*

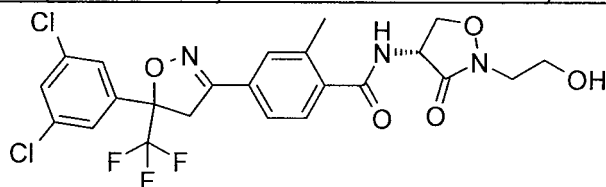
Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554—557) foi dissolvido em acetonitrila (20 mL) e depois adicionaram-se carbonato de potássio (0,69 g), iodeto de potássio (0,175 g) e 2-bromoetanol (0,137 g). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reacional foi submetida a partição entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água, solução salina, e então foi seca em sulfato de sódio. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto bruto foi purificado por meio de Cromatografia de coluna (eluente ciclohexano / acetato de etila), dando origem a éster de terc-butila do ácido ((R)-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico na forma de um sólido amarelo. LCMS (método A) 1,05 minutos,  $MH^+$  259;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 5,55 (s largo, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,20 (s largo, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (m, 3H).

Etapa B: (R)-4-Amino-2-(2-hidroxietil)-isoxazolidin-3-ona



O grupo protetor BOC foi removido como descrito no Exemplo 3, Etapa B, dando origem a (R)-4-amino-2-(2-hidroxietil)-isoxazolidin-3-ona (sal do ácido trifluoroacético), que foi usado diretamente na etapa seguinte.

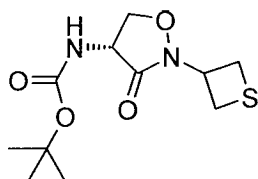
Etapa C: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida



O acoplamento de amida foi realizado como descrito no Exemplo 3, etapa C, dando origem ao composto do título na forma de um sólido (24 mg). P.f. 78°C; LCMS (Método A) 1,94 minutos, M-H 544/550.

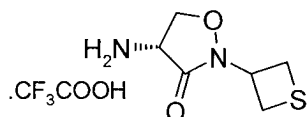
Exemplo 6: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(tietan-3-il)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto B10)

Etapa A: Éster de terc-butila do ácido ((R)-2-(tietan-3-il)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico



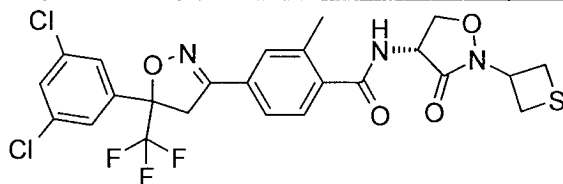
Uma solução de trifetilfosfina (0,79 g) em THF (22 mL) foi esfriada sob argônio para -10°C. Azodicarboxilato de dietila (DEAD, 1,57 g) foi adicionado gota a gota, depois tetan-3-ol (0,4 g) e éster de terc-butila do ácido (3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico (0,27 g, preparado a partir de (D)-ciclosserina como descrito em *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50(4) 554—557). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas, depois o solvente foi removido *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por meio de Cromatografia de coluna (eluente ciclo-hexano / acetato de etila), dando origem ao produto do título na forma de um sólido branco (51 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,45 (q, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Etapa B: (R)-4-Amino-2-(tietan-3-il)-isoxazolidin-3-ona



Usando o produto obtido na etapa A (43 mg), o grupo protetor BOC foi removido como descrito no Exemplo 3, etapa B, dando origem ao produto do título, que foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS (Método A) 0,17 minutos, M-H 175.

Etapa C: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(tietan-3-il)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida

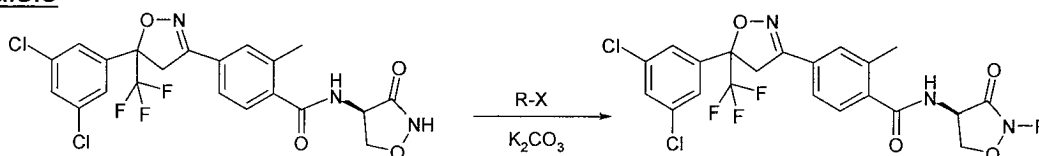


O acoplamento de amida foi realizado como descrito no Exemplo 3, etapa C, dando origem ao composto do título na forma de uma resina amarela (10 mg); LCMS (Método A) 2,13 minutos, M-H 573/574.

Os compostos seguintes foram preparados seguindo um método similar ao descrito no Exemplo 6: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-

di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(ciclobutil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto B11); 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(oxetan-3-il)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto B12).

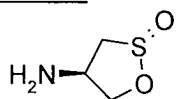
5 Exemplo 7: Método geral de preparação dos compostos da invenção em paralelo



A uma solução de 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (30  $\mu$ -mols) em *N,N*-dimetilformamida ("DMF") (0,5 mL) foi adicionada uma solução de um halogeneto de alquila de fórmula R-X (32  $\mu$ mol) em *N,N*-dimetilformamida ("DMF") (0,3 mL), seguido de adição de carbonato de potássio (80  $\mu$ mols). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. Em seguida, a mistura reacional foi separada por HPLC. Este método foi usado para preparar alguns compostos (Compostos N<sup>o</sup>s B13 até B29 da Tabela B) em paralelo.

Exemplo 8: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-oxo-2 $\lambda^4$ -[1,2]oxatiolan-4-il)-benzamida (composto A2)

20 Etapa A: Sal do ácido trifluoroacético de (R)-2-oxo-2 $\lambda^4$ -[1,2]oxatiolan-4-ilamina

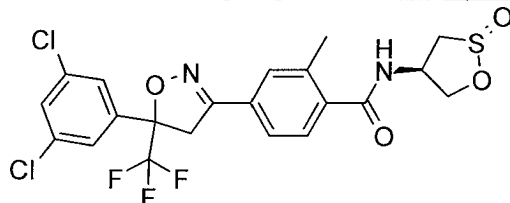


CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

Éster de terc-butila do ácido (2-oxo-2 $\lambda^4$ -[1,2]oxatiolan-4-il)-carbâmico (preparado em 3 etapas a partir de L-cistina de acordo com *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5408-5413) (345 mg) foi dissolvido em diclorometano (7,8 mL) e tratado com ácido trifluoroacético (0,36 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite e o solvente foi removido *in vacuo*, dando origem a (R)-2-Oxo-2 $\lambda^4$ -[1,2]oxatiolan-4-ilamina (sal do ácido trifluoroacético), que foi usado diretamente no etapa seguinte.

LCMS (Método E) 0,20 minutos, M+H 122.

Etapa B: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-oxo-2lambda\*4\*-[1,2]oxatiolan-4-il)-benzamida

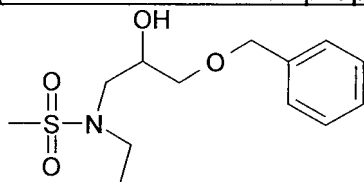


5 Cloreto de oxalila (0,027 mL) foi adicionado a uma solução de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (100 mg) (preparado de acordo com WO 2009/080250) em diclorometano (1,2 mL). Após adição de duas gotas de *N,N*-dimetilformamida ("DMF"), a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 ho-  
10 ras. A mistura reacional foi concentrada, dando origem ao cloreto de ácido na forma de um sólido amarelo, que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

A uma solução do cloreto de ácido em diclorometano adicionou-se trietilamina (0,074 mL), seguido de (R)-2-Oxo-2lambda\*4\*-[1,2]oxatiolan-  
15 4-ilamina (sal do ácido trifluoroacético) (59 mg). A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi rapidamente esfriada por meio de adição de água e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas. Purificação usando cromatografia de  
20 fase reversa proveu 16 mg de uma primeira mistura de 2 diastereômeros na forma de um óleo, seguido de 21 mg de uma segunda mistura de 2 diastereômeros diferentes na forma de um óleo. Fração 1: LCMS (Método F) 2,04 minutos, M-H 519/521. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,56-7,47 (m, 4H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 6,24-6,04 (m, 1H), 5,23-5,12 (m, 1H), 4,99  
25 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,09 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 2,50 (s, 3H). Fração 2: LCMS (Método) minutos, M-H 519/521. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,58-7,39 (m, 6H), 5,48-5,37 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,31 (d, 1H), 2,46 (s, 3H).

Exemplo 9: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-(2-etil-1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6\*-isotiazolidin-4-ilmetil)-2-metil-benzamida (composto D1)

Etapa A: N-(3-Benzilóxi-2-hidróxi-propil)-N-etil-metanossulfonamida

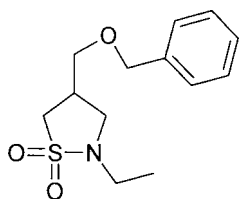


5

Trietilamina (0,043 mL, 0,1 equiv) foi adicionada a uma mistura de N-etilmetanossulfonamida (413 mg, 1,1 equiv) e 2-benziloximetiloxirano (500 mg, 3,04 mmols) preparado de acordo com (*J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7094-7100) em dioxano anidro (1 mL). A mistura reacional foi então aquecida para 50°C por uma noite. Como a reação não ficou completada, foi aquecida para 100°C por mais 5 horas (reação completada de acordo com TLC). Os voláteis foram então removidos *in vacuo*. Cromatografia rápida eluindo com ciclo-hexano/Acetato de etila (6/4 depois 1/1) proveu 836 mg (2,91 mmols, 96%). LCMS (Método E) 1,44 minutos, M+H 288. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,43-7,27 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 4,11-3,90 (m, 1H), 3,62-3,44 (m, 2H), 3,43-3,20 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 1,14-1,33 (m, 3H).

15

Etapa B: 1,1-Dióxido de 4-benziloximetil-2-etil-isotiazolidina



Cloreto de benzenossulfonila (0,41 mL, 1,1 equiv) foi adicionado a uma solução de N-(3-Benzilóxi-2-hidróxi-propil)-N-etil-metanossulfonamida (836 mg, 2,91 mmol) em piridina (5,8 mL). A mistura reacional foi então aquecida para 50°C por 24 horas. Adicionou-se acetato de etila e formou-se um precipitado (sal cloridrato de piridínio). Foi filtrado e o resíduo foi diluído em acetato de etila. A fase orgânica foi então lavada com 1 M HCl aquoso, água, solução aquosa de CuSO<sub>4</sub> e solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi então seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada.

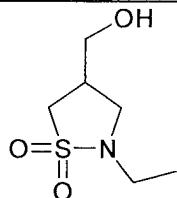
25

A uma solução do resíduo acima mencionado (2,61 mmols) em



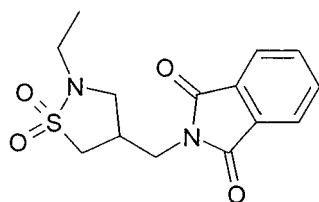
tetra-hidrofurano anidro a  $-78^{\circ}\text{C}$  adicionou-se *n*-BuLi (5,4 mL, 2,5 equiv). A mistura reacional foi então deixada aquecer para  $0^{\circ}\text{C}$  e foi agitada a esta temperatura por 2 horas. Foi rapidamente esfriada por meio da adição de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aquoso saturado. A mistura reacional foi então extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporadas. Cromatografia rápida eluindo com ciclo-hexano/Acetato de etila (7/3) proveu 274 mg (1,017 mmol, 40%). LCMS (Método E) 1,59 minutos,  $\text{M}+\text{H}$  270.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,40-7,27 (m, 5H), 4,60-4,45 (m, 2H), 3,54 (dd, 2H), 3,37-3,20 (m, 2H), 3,17-2,85 (m, 5H), 1,22 (t, 3H).

Etapa C: (2-Etil-1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6\*-isotiazolidin-4-il)-metanol



Uma mistura de 1,1-dióxido de 4-benziloximetil-2-etil-isotiazolidina (254 mg) e Pd/C (108 mg, 0,1 equiv) em metanol foi purgada com  $\text{H}_2$  e deixada com agitação sob uma atmosfera de  $\text{H}_2$  por 24 horas. Uma vez que LCMS indicou um estado completado, a mistura reacional foi filtrada em uma almofada de sílica (enxaguamento com MeOH). O filtrado foi evaporado e obtiveram-se 162 mg do álcool esperado. Era suficientemente puro para ser usado como tal na etapa seguinte. LCMS (Método E) 0,25 minutos,  $\text{M}+\text{H}$  170.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 3,8-3,70 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 2H), 3,20-3,01 (m, 4H), 2,94-2,78 (m, 1H), 1,24 (t, 3H).

Etapa D: 2-(2-Etil-1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6\*-isotiazolidin-4-ilmetil)-isoindol-1,3-diona



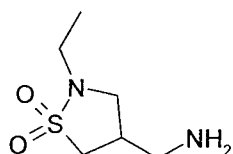
A uma solução agitada de ftalimida (133 mg, 1 equiv) em tetra-hidrofurano (4,5 mL) foi adicionada trifetilfosfina (237 mg, 1 equiv) e (2-Etil-1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6\*-isotiazolidin-4-il)-metanol (0,905 mmol). Esta solução

foi esfriada para 0°C para a adição gota a gota de azodicarboxilato de di-isopropila (0,18 mL, 1 equiv). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por um fim de semana. Então foi concentrada, e agitada em éter de dietila por 5 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo*. Cromatografia

5 rápida eluindo com ciclo-hexano/acetato de etila (7/3) proveu 261 mg (0,85 mmol, 94 %). LCMS (Método E) 1,40 minutos, M+H 309. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,93-7,84 (m, 2H), 7,83-7,72 (m, 2H), 3,89 (dd, 2H), 3,41-3,23 (m, 2H), 3,17-2,98 (m, 5H), 1,22 (t, 3H).

Etapa E: C-(2-Etil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-isotiazolidin-4-il)-metilamina

10



15

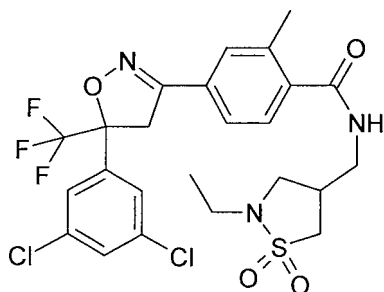
A uma solução de 2-(2-Etil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-isotiazolidin-4-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (261 mg, 0,85 mmol) em EtOH (4 mL) foi adicionada hidrazina mono-hidratada (0,165 mL, 4 equiv). A mistura reacional refluxiu por uma noite e formou-se uma goma branca. A mistura reacional foi filtrada

(enxaguamento várias vezes com EtOH) e o filtrado foi evaporado, dando origem a 81 mg da amina esperada contaminada por 10% de 2,3-Di-hidro-ftalazino-1,4-diona. Foi usada como tal na reação seguinte.

<sup>1</sup>H-RMN (MeOD, 400 MHz): 3,52-3,36 (m, 2H), 3,20-2,97 (m, 4H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,83-2,69 (m, 1H), 1,26 (t, 3H).

20

Etapa F: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-(2-etil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-isotiazolidin-4-ilmetil)-2-metil-benzamida



25

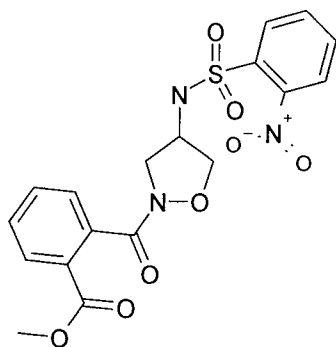
Cloreto de oxalila (0,027 mL) foi adicionado a uma solução de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (100 mg) (preparado de acordo com WO 2009/080250) em diclorometano (1,2 mL). Após adição de duas gotas de *N,N*-dimetilformamida

("DMF"), a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada, dando origem ao cloreto de ácido na forma de um sólido amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

- 5 A uma solução do cloreto de ácido em diclorometano adicionou-se trietilamina (0,037 mL), seguido de (C-(2-Etil-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-isotiazolidin-4-il)-metilamina (45 mg). A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi rapidamente esfriada por meio de adição de água e a mistura foi extraída com acetato de etila. As ca-
- 10 madas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas. Purificação usando cromatografia de fase reversa proveu 18 mg de uma mistura de dois diastereoisômeros na forma de um óleo. LCMS (Método D) 2,21 minutos, M+H 578/580. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,56-7,49 (m, 4 H), 7,47-7,40 (m, 2H), 6,23-6,32 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,74-3,53 (m, 3H), 3,46-3,27 (m, 2H), 3,17-3,00 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).
- 15

Exemplo 10: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-N-(2-etil-isoxazolidin-4-il)-2-metil-benzamida (composto A3)

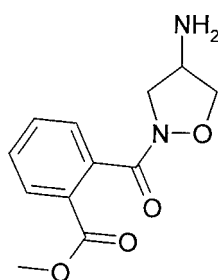
- Etapa A: Éster de metila do ácido 2-[4-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-isoxazolidino-2-carbonil]-benzoico
- 20



- Trietilamina (0,11 mL, 0,1 equiv) foi adicionada a uma mistura de N-hidroxiftalimida (1,13 g, 6,9 mmols) e 2-Bromometil-1-(2-nitro-benzenossulfonil)-aziridina (7,6 mmols, 1,1 equiv) (preparado de acordo com
- 25 *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1902-1904) em dioxano anidro (4,5 mL). A mistura reacional foi então aquecida para 50°C por um fim de semana. Depois adicionaram-se metanol (2,5 mL) e trietilamina (1,1 mL, 1 equiv) e a mistura

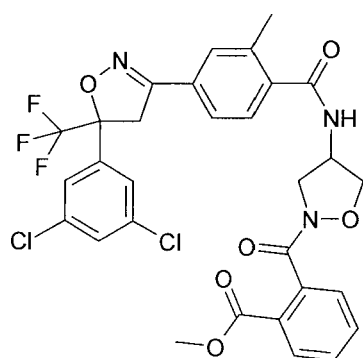
reacional foi aquecida a 50°C por mais 4 horas. Os voláteis foram então removidos *in vacuo*. Cromatografia rápida eluindo com ciclo-hexano/acetato de etila (1/1 depois 3/7) proveu 2,46 g do composto do título (5,67 mmols, 74%). LCMS (Método E) 1,55 minutos, M+H 435. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,21-8,11 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90-7,67 (m, 3H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,87-6,73 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 1H), 4,22-3,95 (m, 5H), 3,93-3,75 (m, 2H).

Etapa B: Éster de metila do ácido 2-(4-amino-isoxazolidino-2-carbonil)-benzoico



Uma solução de éster de metila do ácido 2-[4-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-isoxazolidino-2-carbonil]-benzoico (200 mg, 0,46 mmol) e PhSH (0,035 mL, 1,1 equiv) em acetonitrila (2,3 mL) sob argônio à t.a. foi tratada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95 mg, 1,5 equiv). A mistura reacional passou a amarelo brilhante. A reação foi deixada com agitação por uma noite. Uma vez que TLC indicou consumo completo do material de partida, os voláteis foram removidos *in vacuo*. Cromatografia de coluna rápida eluindo com diclorometano: metanol (9/1) proveu 85 mg da amina esperada (0,34 mmol, 74%). LCMS (Método E) 0,55 e 1,41 minutos, M+H 251. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,95 (d, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,51-7,36 (m, 2H), 4,17-3,92 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,80-3,55 (m, 2H), 2,04-1,75 (m, 2H).

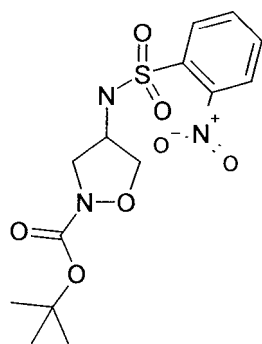
Passo C: Éster de metila do ácido 2-(4-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoilamino}-isoxazolidino-2-carbonil)-benzoico



Cloreto de oxalila (0,037 mL) foi adicionado a uma solução de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (135 mg) (preparado de acordo com WO 2009/080250) em diclorometano (1,6 mL). Após adição de duas gotas de *N,N*-dimetilformamida ("DMF"), a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada, dando origem ao cloreto de ácido na forma de um sólido amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 A uma solução do cloreto de ácido em diclorometano (3,2 mL) adicionou-se trietilamina (0,090 mL), seguido de Éster de metila do ácido 2-(4-amino-isoxazolidino-2-carbonil)-benzoico (85 mg). A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi rapidamente esfriada por meio de adição de água e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporadas. Cromatografia rápida eluindo com ciclo-hexano/EtOAc (1/1) proveu 187 mg da amina esperada na forma de uma mistura de diastereômeros (separáveis) (0,29 mmol, 90 %). LCMS (Método F) 2,11 e 2,15 minutos, M-H 648/650.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,96 (d, 1H), 7,81-7,68 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,60-7,42 (m, 8H), 5,39-5,42 (m, 1H), 4,57-4,43 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

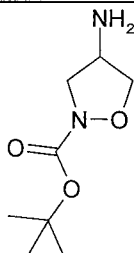
Passo D: Éster de terc-butila do ácido 4-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-isoxazolidino-2-carboxílico



Éster de metila do ácido 2-[4-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-isoxazolidino-2-carbonil]-benzoico (2,67 g, 6,14 mmol) foi suspenso em 20 mL de 2 M HCl aquoso e a mistura refluxiu por 48 horas. Então foi filtrada e os sólidos foram lavados com água. O filtrado foi depois evaporado e seco sob vácuo. O resíduo foi triturado em *i*-PrOH. O sólido foi filtrado e o filtrado foi evaporado. Este filtrado (177 mg) foi usado como tal sem purificação adicional. LCMS (Método E) 0,87 e 0,95 minutos, M+H 274.

Uma suspensão do resíduo acima mencionado em MeCN (30 mL) foi tratada com Et<sub>3</sub>N (3,62 mL, 4,2 equiv) e a mistura reacional ficou límpida. Depois adicionou-se Boc<sub>2</sub>O (2,01 g, 1,5 equiv) e a mistura reacional foi deixada com agitação sob argônio à t.a. por 36 horas. Foi rapidamente esfriada por meio da adição de água e foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporados. Cromatografia rápida eluindo com ciclo-hexano/acetato de etila (6/4) proveu 1,69 g (4,52 mmol, 74%). LCMS (Método D) 1,66 minutos, M+Na 396. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,18-8,13 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 8,85-7,74 (m, 2H), 5,78 (d, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,49 (dd, 1H), 1,49 (s, 9H).

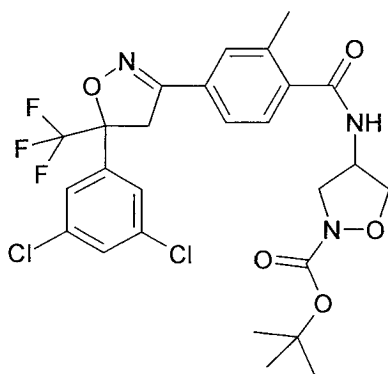
20 Passo E: Éster de terc-butila do ácido 4-amino-isoxazolidino-2-carboxílico



Uma solução de éster de terc-butila do ácido 4-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-isoxazolidino-2-carboxílico (694 mg, 1,86 mmol) e

PhSH (0,142 mL, 1,1 equiv) em MeCN (10 mL) sob argônio à temperatura ambiente foi tratada com  $K_2CO_3$  (386 mg, 1,5 equiv). A mistura reacional passou a amarelo brilhante. A reação foi deixada com agitação por uma noite. Uma vez que TLC indicou consumo completo do material de partida, os voláteis foram removidos *in vacuo*. Cromatografia de coluna rápida eluindo com diclorometano:metanol (10/0 depois 9/1) proveu 336 mg da amina do título (1,8 mmol, 96%).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 4,03-3,92 (m, 3H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 1,51 (s, 9H).

Passo F: Éster de terc-butila do ácido 4-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoilamino}-isoxazolidino-2-carboxílico



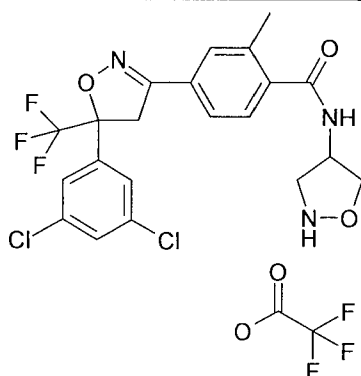
Cloreto de oxalila (0,020 mL) foi adicionado a uma solução de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (749 mg) (preparado de acordo com WO 2009/080250) em diclorometano (9 mL). Após adição de duas gotas de *N,N*-dimetilformamida ("DMF"), a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada, dando origem ao cloreto de ácido na forma de um sólido amarelo, que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

A uma solução do cloreto de ácido em diclorometano (18 mL) adicionou-se trietilamina (0,30 mL), seguido de Éster de terc-butila do ácido 4-amino-isoxazolidino-2-carboxílico (336 mg). A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi rapidamente esfriada por meio de adição de água e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina,

foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporadas. Cromatografia de coluna rápida eluindo com ciclo-hexano/EtOAc (1/1) proveu 197 mg da amina esperada na forma de uma mistura de diastereômeros.

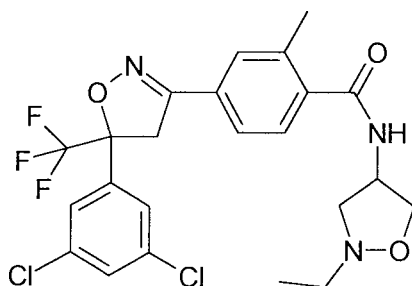
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,60-7,48 (m, 4H), 7,47-7,36 (m, 2H), 6,23-6,15 (m, 1H), 5,08-4,98 (m, 1H), 4,20-3,94 (m, 4H), 3,70 (d, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Etapa G: Sal do ácido trifluoroacético de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-isoxazolidin-4-il-2-metil-benzamida



A uma solução de éster de terc-butila do ácido 4-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoilamino}-isoxazolidino-2-carboxílico (198 mg, 0,34 mmol) em diclorometano (1,7 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,15 mL, 5 equiv). A mistura reacional tornou-se imediatamente preta. A mistura reacional foi deixada com agitação por 6 horas. Os voláteis foram então removidos *in vacuo*. Cromatografia de coluna rápida eluindo com acetato de etila/metanol (10/0 até 9/1) proveu 92 mg do composto esperado na forma de uma mistura de diastereômeros. LCMS (Método E) 1,93 minutos, M+H 488/490.

Etapa H: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-(2-etil-isoxazolidin-4-il)-2-metil-benzamida



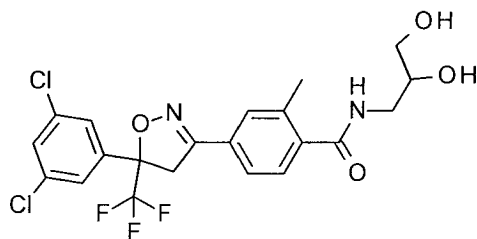
Sal do ácido trifluoroacético de 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-



trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-isoxazolidin-4-il-2-metil-benzamida bruto (0,16 mmol) foi dissolvido em MeOH (0,8 mL). Depois adicionou-se acetaldeído (0,090 mL, 10 equiv) a 0°C sob uma atmosfera de argônio. Após agitação por 1 hora a 0°C, adicionou-se NaBH<sub>3</sub>CN (20 mg, 2 equiv). A mistura reacional foi deixada com agitação por um fim de semana. Depois foi evaporada. Cromatografia de coluna rápida eluindo com acetato de etila/metanol (10/0 até 9/1) proveu 7,5 mg do composto esperado na forma de uma mistura de diastereômeros. LCMS (Método E) 2,02 minutos, M+H 516/518. <sup>1</sup>H-RMN (MeOD, 400 MHz): 7,70-7,53 (m, 5H), 7,52-7,37 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,40-4,22 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,83-3,62 (m, 1H), 3,29-2,52 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

Exemplo 11: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2-óxido-1,3,2-dioxatolan-2-ilo-4-il)metil]benzamida (Composto F5)

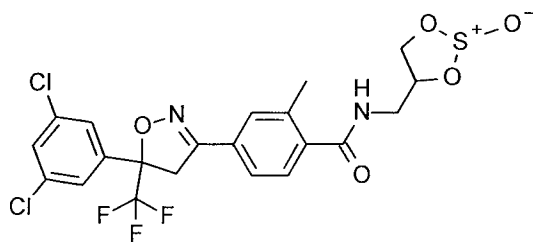
Etapa A: Preparação de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-(2,3-di-hidróxi-propil)-2-metilbenzamida



Uma solução de 10% Ácido sulfúrico (0,1 mL) e 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-ilmetil)-2-metilbenzamida (1 g, 1,9 mmol) em metanol (50 mL) foi agitada a 70°C por 4 horas. O solvente foi evaporado e a mistura bruta foi diluída com acetato de etila (100 mL), foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL X 2) e depois com água (50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio e concentrados *in vacuo*, dando origem ao composto do título na forma de um sólido (0,7 g). P.f. 98-98°C. LCMS (Método G) 3,65 minutos, MH<sup>+</sup> 491. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,37-7,49 (m, 6H), 6,59 (t, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

Etapa B: Preparação de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-

3-il]-2-metil-N-[(2-óxido-1,3,2-dioxatolan-2-ilo-4-il)metil]benzamida



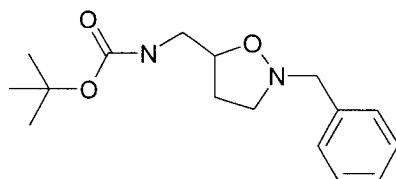
Uma solução de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-(2,3-di-hidróxi-propil)-2-metilbenzamida (100 mg, 0,2 mmol) em diclorometano (10 mL) foi esfriada para 0°C, tratada com Piridina (0,08 mL, 1,0 mmol) e cloreto de tionila (0,03, 0,4 mmol), e agitada por 6 horas. A mistura foi diluída com diclorometano (50 mL), foi neutralizada com 2 N ácido clorídrico e lavada com água (50 mL). A camada orgânica foi separada, foi seca em sulfato de sódio e concentrada, dando origem ao composto do título (65 mg) na forma de uma mistura de diastereoisômeros. Purificação por meio de HPLC preparativa proveu o diastereoisômero 1 (28 mg) e o diastereoisômero 2 (18 mg).

Diastereoisômero 1: LCMS (Método G) 4,07 minutos,  $MH^+$  536.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 7,37-7,50 (m, 6H), 6,26 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

Diastereoisômero 2: LCMS (Método G) 4,17 minutos,  $MH^+$  536.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 7,47-7,52 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

Exemplo 12: N-(2-Benzil-isoxazolidin-5-ilmetil)-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzamida (composto F1)

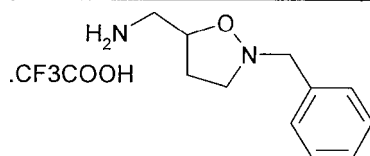
Passo A: Éster de terc-butila do ácido (2-benzil-isoxazolidin-5-ilmetil)-carbâmico



Seguindo o procedimento descrito em *Tetrahedron* 55, 1999, 4685-4698, N-BOC-alilamina (2 g) foi dissolvida em tolueno (130 mL) e eta-

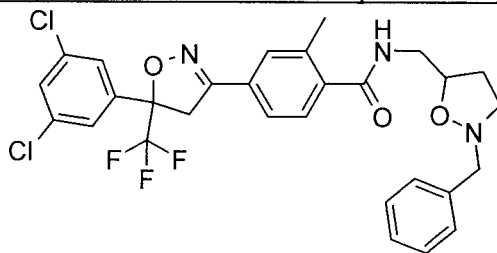
nol (45 mL) e depois adicionaram-se cloridrato de benzil-hidroxilamina (3,05 g), paraformaldeído (3,16 g) e trietilamina (1,93 g). A mistura reacional foi deixada com agitação à temperatura ambiente por 24 horas, depois o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo resultante foi diluído em acetato de etila e o sal cloridrato da trietilamina foi removido por meio de filtração. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna (acetato de etila / ciclo-hexano 1:1), dando origem ao composto do título na forma de um óleo incolor (4,37 g). LCMS (Método F) 1,53 minutos, M+H 293.

10 Passo B: C-(2-Benzil-isoxazolidin-5-il)-metilamina



Uma solução de éster de terc-butila do ácido (2-benzil-isoxazolidin-5-ilmetil)-carbâmico (Passo A, 0,5 g) em diclorometano (10 mL) foi tratada com ácido trifluoroacético (1,95 g). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e depois foi concentrada *in vacuo*, dando origem ao produto do título bruto que foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS (Método F) 0,20 minutos, M+H 194.

Passo C: N-(2-Benzil-isoxazolidin-5-ilmetil)-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzamida



20

A uma solução agitada de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (1,75 g) (preparado de acordo com WO 2009/080250) em acetonitrila (35 mL) e trietilamina (2,04 mL) adicionaram-se, sob atmosfera de nitrogênio, TBTU (1,61 g), AZA.HOBT (0,68 g) e C-(2-Benzil-isoxazolidin-5-il)-metilamina (etapa B, 1,61 g). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, depois foi

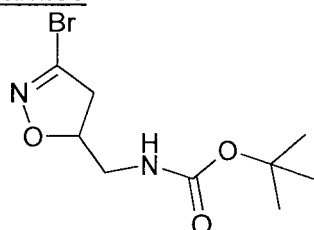
25

rapidamente esfriada por meio da adição de solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A mistura foi então extraída com acetato de etila, foi seca em sulfato de sódio, filtrada e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de Cromatografia de coluna (acetato de etila / ciclo-  
 5 hexano 1:1), dando origem ao composto do título na forma de um sólido branco (60 mg, mistura de diastereoisômeros). LCMS (Método F) 2,20 minutos, M+H 636/638.

O composto seguinte foi preparado seguindo um método similar ao descrito no Exemplo 12: N-(2-metil-isoxazolidin-5-ilmetil)-4-[5-(3,5-dicloro-  
 10 fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzamida (composto F2).

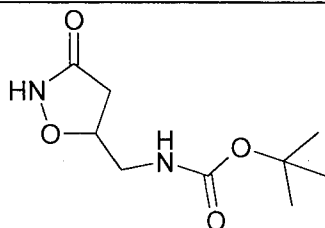
Exemplo 13: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[3-oxo-2-etil-isoxazolidin-5-ilmetil]-benzamida (composto F3)

Etapa A: Éster de terc-butila do ácido (3-bromo-4,5-di-hidro-isoxazol-5-ilmetil)-carbâmico  
 15



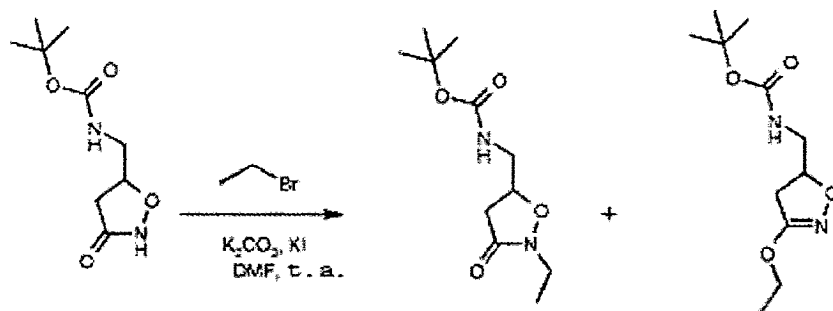
Seguindo o procedimento descrito em *Tetrahedron* 46, 1990, 1975-1986, N-BOC-alilamina (1,8 g) foi dissolvida em acetato de etila e tratada com hidrogenocarbonato de sódio (4,38 g) e dibromoformaldoxima  
 20 (2,55 g). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, depois foi derramada em água, extraída com acetato de etila, a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi removido *in vacuo*. Desse modo obteve-se o produto do título bruto na forma de um óleo incolor (3,16 g). LCMS (Método F) 1,48 minutos, M+H 179/181 (M-BOC).

25 Etapa B: Éster de terc-butila do ácido (3-oxo-isoxazolidin-5-ilmetil)-carbâmico



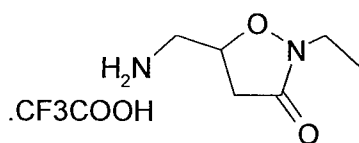
Seguindo o procedimento descrito em *Tetrahedron* 46, 1990, 1975-1986, o produto bruto obtido na etapa A (1,5 g) foi dissolvido em THF e tratado com 1 N hidróxido de sódio aquoso (150 mL) na presença de sulfato de tetrabutyl amônio (0,54 g). Após agitação por 24 horas à temperatura ambiente, adicionou-se de novo hidróxido de sódio aquoso (1 N, 50 mL) e a mistura reacional foi agitada por mais 48 horas a 60°C. A mistura reacional foi então esfriada para a temperatura ambiente, foi extraída com éter de di-  
 5 etila e o pH da camada aquosa foi ajustado para 1 por meio da adição de 2 N HCl. A camada aquosa foi depois extraída com acetato de etila, as camadas orgânicas foram combinadas, foram secas em sulfato de sódio e os solventes foram removidos *in vacuo*. Cromatografia de coluna (acetato de etila / ciclo-hexano 1:1) proveu o produto do título na forma de um sólido branco (220 mg). LCMS (Método F) 1,06 minutos, M+H 217. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4,90 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H),  
 10 1,50 (s, 9H).

Etapa C: Éster de terc-butila do ácido (2-etil-3-oxo-isoxazolidin-5-ilmetil)-carbâmico



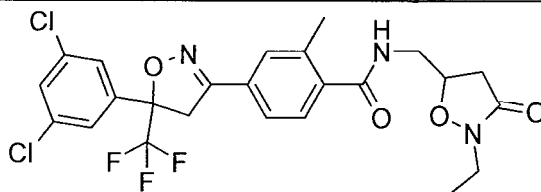
O produto obtido na etapa B (0,1 g) foi alquilado com bromoetano como descrito no Exemplo 4, etapa A, dando origem ao produto O-  
 20 alquilado (18 mg), <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4,90 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,35 (t, 3H); e ao produto N-alquilado do título (63 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4,85 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,60  
 25 (dd, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (t, 3H).

Etapa D: 5-Aminometil-2-etil-isoxazolidin-3-ona



Uma solução do produto obtido na etapa C em diclorometano (2 mL) foi tratada com ácido trifluoroacético (0,15 g). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e depois foi concentrada *in vacuo*, dando origem ao produto do título bruto que foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS (Método F) 0,18 minutos, M+H 145.

Etapa E: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[3-oxo-2-etil-isoxazolidin-5-ilmetil]-benzamida

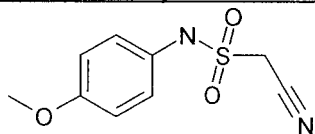


10 Ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (0,3 g) (preparado de acordo com WO 2009/080250) foi acoplado à amina obtida na etapa D (0,12 g) como descrito no Exemplo 12, etapa C, dando origem ao produto do título na forma de um sólido bege (62 mg, mistura de diastereoisômeros). LCMS (Método F) 2,02 minutos, M+H 542/544.

O composto seguinte foi preparado seguindo um método similar ao descrito no Exemplo 13: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[3-oxo-2-(1,1,1-trifluoroetil)-isoxazolidin-5-ilmetil]-benzamida (composto F4).

20 Exemplo 14: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-isotiazolidin-5-ilmetil]-2-metil-benzamida (composto F6)

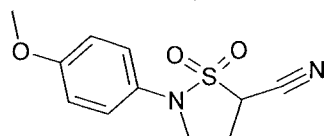
Etapa A: (4-Metóxi-fenil)-amida do ácido 2-nitrilo-etanossulfônico



25 A uma solução de para-anisidina (1,95 g) em acetonitrila (25 mL), a 15°C sob atmosfera de argônio, foi adicionada piridina (1,25 g) e de-

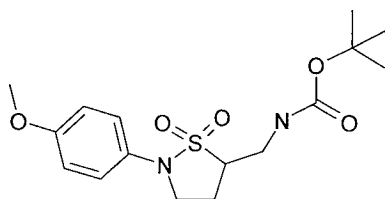
pois cloreto de cianometanossulfonila (2 g) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reacional foi derramada em 50 mL de água e o pH foi tornado básico por meio da adição de 1 N hidróxido de sódio aquoso. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, e depois foram concentradas *in vacuo*. Cromatografia de coluna (acetato de etila / ciclo-hexano 1:1) proveu o produto do título na forma de um sólido laranja (590 mg).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,30 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,70 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

10 Etapa B: 2-(4-Metóxi-fenil)-1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6\*-isotiazolidino-5-carbonitrila



A uma solução do composto obtido na etapa A (0,59 g) em dimetilformamida (40 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,1 g). Em seguida, uma solução de 1,2-dibromoetano (0,59 g) em dimetilformamida (25 mL) foi adicionada gota a gota a 55°C. A mistura reacional foi então agitada a 55°C por 2 horas, foi esfriada para a temperatura ambiente, derramada em 15 mL de água, e 2 N ácido clorídrico aquoso foi adicionado até é obtido pH ácido. A camada aquosa foi então extraída com diclorometano, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 2% ácido clorídrico aquoso, foram secas em sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. Cromatografia de coluna (acetato de etila / ciclo-hexano 7:3) proveu o produto do título na forma de um sólido bege (310 mg).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,25 (m, 1H), (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 5H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H).

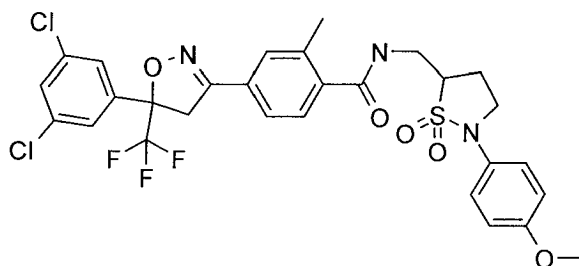
25 Etapa C: Éster de terc-butila do ácido [2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6\*-isotiazolidin-5-ilmetil]-carbâmico



A uma solução a 0°C do produto obtida na etapa B (500 mg) em

metanol (15 mL) adicionaram-se dicarbonato de di-terc-butila (807 mg) e cloreto de níquel(II) hexa-hidratado (90 mg). Boroidreto de sódio (490 mg) foi adicionado em porções. A mistura reacional foi deixada com agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se dietilenotriamina (190 mg), a mistura reacional foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente e depois o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo sólido púrpura foi diluído em acetato de etila e depois foi lavado com bicarbonato de hidrogênio aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. Purificação usando o Combi Flash200 proveu o produto do título na forma de um óleo castanho impuro (80 mg) que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Etapa D: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6\*-isotiazolidin-5-ilmetil]-2-metil-benzamida



O composto obtido na etapa C (94 mg) foi desprotegido e acoplado a ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (0,125 g) (preparado de acordo com WO 2009/080250) como descrito no Exemplo 4, etapas B e C, dando origem ao composto do título na forma de um sólido castanho (65 mg). LCMS (Método F) 2,02 minutos, M-H 654/655.

Os compostos seguintes foram preparados seguindo um método similar ao descrito no Exemplo 14: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,1-dioxo-1 $\lambda$ 6\*-isotiazolidin-5-ilmetil]-2-metil-benzamida (Composto F7).

Exemplo 15: Preparação de isômeros enantiomericamente puros de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-etil-3-



oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida

Ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparado como descrito em WO 2009/080250) foi separado por meio de HPLC preparativa de fase quiral (Coluna: CHIRAL-PAK® AD-H 5 µm; Fase Móvel: 80/20 Dióxido de Carbono/Etanol + 1% Dietilamina; Taxa de Fluxo: 120 mL/minuto; Detecção: 270 nm; Temperatura: 25°C; Pressão de Saída: 150 bars), dando origem a ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(*S*)-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico ( $\alpha_D$  +51,43°) e ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(*R*)-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico ( $\alpha_D$  -51,90°).

O acoplamento de amida a (*R*)-4-Amino-2-etil-isoxazolidin-3-ona e (*S*)-4-Amino-2-etil-isoxazolidin-3-ona usando o procedimento descrito no Exemplo 12, etapa C, proveu os 4 isômeros de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida:

4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(*S*)-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((*R*)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (Composto G1)  
HPLC Quiral (método H) RT 21,30 minutos, pureza 97%.

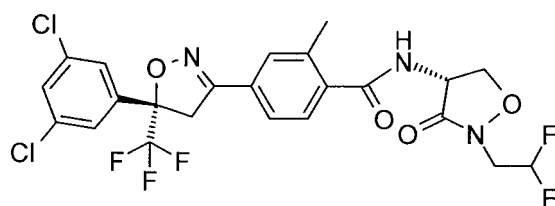
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(*R*)-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((*R*)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (Composto G2):  
HPLC Quiral (método H) RT 19,79, pureza 82%.

4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(*S*)-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((*S*)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (Composto G3):  
HPLC Quiral (método H) RT 21,11, pureza 91%.

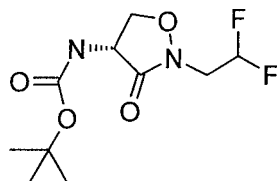
4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(*R*)-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((*S*)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (Composto G4):  
HPLC Quiral (método H) RT 17,07, pureza 95%.

Exemplo 16: 4-[(*S*)-5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-[(*R*)-2-(2,2-difluoro-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-2-metil-benzamida

(composto G6)

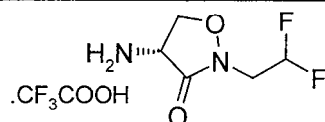


Etapa A: Éster de terc-butila do ácido [(R)-2-(2,2-difluoro-etil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-carbâmico



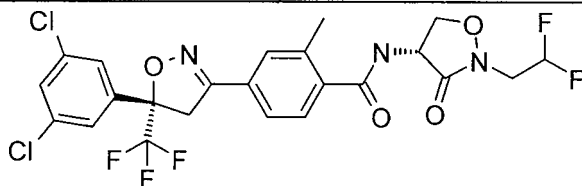
- 5 Como descrito no Exemplo 4, etapa A, éster de terc-butila do ácido (3-oxo-isoxazolidin-4-il)-carbâmico (0,30 g) foi alquilado com trifluorometanossulfonato de 2,2-difluoroetila (0,35 g), dando origem ao produto do título na forma de um sólido branco (138 mg); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 6,05 (tt, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,35 (dt, 2H), 4,20 (dd, 1H), 1,50 (s, 9H);
- 10 em conjunto com o produto O-alquilado (179 mg): <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,95 (tt, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,80-4,10 (m, 3H), 1,50 (s, 9H).

Etapa B: (R)-4-Amino-2-(2,2-difluoroetil)-isoxazolidin-3-ona



- 15 O grupo protetor BOC foi removido como descrito no Exemplo 4, etapa B, dando origem a (R)-4-amino-2-(2,2-difluoroetil)-isoxazolidin-3-ona (sal do ácido trifluoroacético), que foi usado diretamente no etapa seguinte.

Etapa C: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-(S)-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida



20

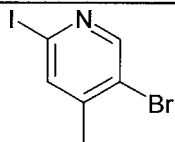
O acoplamento de amida foi realizado usando ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(S)-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (0,27 g, preparado de acordo com Exemplo 15) como descrito no Exemplo

12, etapa C. O composto do título foi obtido na forma de um sólido branco (158 mg). P.f. 77-78°C; LCMS (Método F) 2,09 minutos, M+H 564/566.

O composto seguinte foi preparado seguindo um método similar ao descrito no Exemplo 16: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-(S)-trifluorometil-4,5-di-  
5 hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (composto G5).

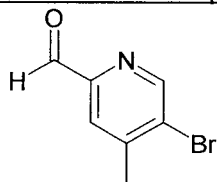
Exemplo 17: 6-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-4-metil-N-[(R)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoxazolidin-4-il]-nicotinamida (composto C6)

10 Etapa A: 5-Bromo-2-iodo-4-metil-piridina



A uma solução de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (2 g) em acetonitrila (40 mL), à temperatura ambiente sob argônio, adicionou-se iodeto de sódio (4,8 g) e depois cloreto de acetila (0,94 g). Após 3 horas de agitação à  
15 temperatura ambiente, o sólido branco formado foi removido por meio de filtração e o filtrado foi neutralizado com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de Cromatografia de coluna (acetato de etila / ciclo-hexano), dando origem ao produto do título na  
20 forma de um sólido castanho (2,04 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

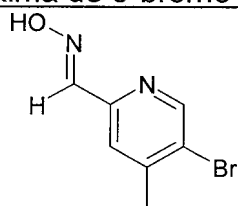
Passo B: 5-Bromo-4-metil-piridino-2-carbaldeído



Em um balão seco no forno, o composto obtido no Passo A (4,67  
25 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (22 mL). A solução foi esfriada para -15°C, depois brometo de isopropil magnésio (17,2 mL, solução 15% em THF) foi adicionado gota a gota a uma taxa para manter a temperatura interna entre -15°C e -10°C. A reação foi agitada a esta temperatura por 1 hora,

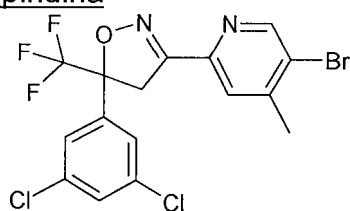
depois dimetilformamida anidra (1,8 mL) foi adicionada a uma taxa para manter a temperatura interna menor do que 0°C. A reação foi agitada a esta temperatura por 1 hora, então foi derramada em água e extraída com éter de dietila. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. O produto aldeído do título bruto (2,4 g, sólido castanho) foi usado como tal na etapa seguinte.

Etapa C: Oxima de 5-bromo-4-metil-piridino-2-carbaldeído



A uma solução do composto obtido na etapa B (3,1 g) em EtOH (47,5 mL) e água (23 mL) adicionaram-se cloridrato de hidroxilamina (1,4 g) e acetato de sódio (1,9 g). A reação foi agitada por 15 minutos à temperatura ambiente. O sólido branco foi removido por meio de filtração e a solução foi concentrada *in vacuo*, dando origem ao produto do título bruto (2,2 g, sólido branco) que foi usado diretamente na etapa seguinte. LCMS (Método F) 2,09 minutos, M+H 564/566.

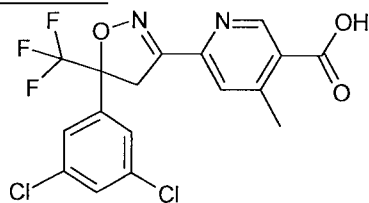
Etapa D: 5-Bromo-2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-4-metil-piridina



A uma solução do composto obtido na etapa C (2,2 g) em dimetilformamida (24 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (1,4 g) em três porções à temperatura ambiente sob argônio. A mistura reacional foi deixada com agitação por uma noite à temperatura ambiente, depois adicionou-se uma solução de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benzeno (2,7 g, preparado como descrito em WO 2009/080250) em DMF (6 mL), seguido de trietilamina (1,43 mL) em DMF (14 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, depois foi derramada em água gelada. Precipitou um sólido branco, que foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo, dando origem ao

produto do título (4,1 g).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,45 (s, 3H).

Etapa E: Ácido 6-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-4-metil-nicotínico



5

Em um balão de 300 mL foram carregados n-butanol (90 mL), acetato de paládio (38 mg) e n-butil-diadamantilfosfina (184 mg). Depois adicionaram-se tetrametilenodiamina (1,93 mL) e 5-bromo-2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-4-metil-piridina (7,5 g, obtido como descrito na etapa D).

10

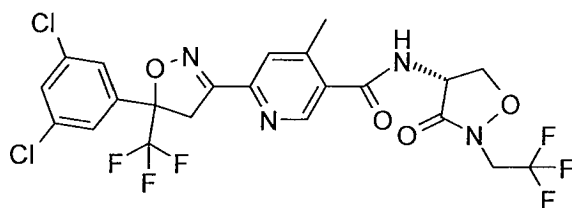
A reação foi realizada sob monóxido de carbono a 1,5 MPa (15 bar) à temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura reacional foi então diluída em tolueno e a suspensão foi filtrada em Celite e lavada com tolueno. O solvente foi removido sob pressão reduzida, dando origem a um óleo vermelho. O resíduo foi purificado por meio de Cromatografia de coluna (acetato de etila, ciclo-hexano), dando origem ao éster de butila do produto do título na forma de um líquido (3,45 g).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,25 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,80 (q, 2H), 1,50 (q, 2H), 1,00 (t, 3H). Este éster foi dissolvido em tetra-hidrofurano (8 mL), e hidróxido de sódio (0,58 g) em metanol (8 mL) e água (16 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, foi diluída com acetato de etila e acidificada com 1 N ácido clorídrico. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e depois concentradas *in vacuo*. O resíduo foi triturado em heptano e foi filtrado, dando origem ao produto do título na forma de um sólido bege (2 g). LCMS (Método F) 2,22 minutos, M+H 419/421.

15

20

25

Etapa F: 6-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-4-metil-N-[(R)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoxazolidin-4-il]-nicotinamida



O composto do título foi obtido por meio do acoplamento do ácido carboxílico obtido na etapa E (0,15 g) a (*R*)-4-Amino-2-(2,2,2-trifluoroetil)-isoxazolidin-3-ona (0,10 g, obtido como descrito no Exemplo 3 para a  
5 preparação do composto B5) como descrito no Exemplo 12, etapa C. O produto do título foi obtido na forma de um sólido branco (48 mg). P.f. 53-55°C. LCMS (Método F) 2,13 minutos, M+H 583/585.

O composto seguinte foi preparado seguindo um método similar ao descrito no

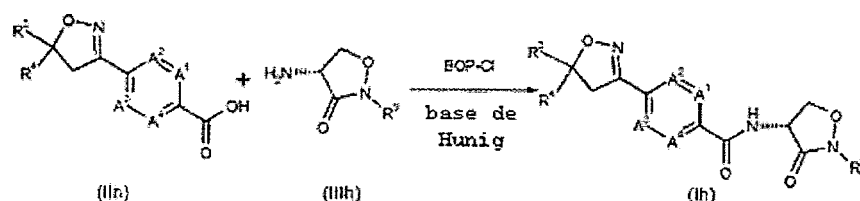
10 Exemplo 17: 6-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-4-metil-N-[(*R*)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoxazolidin-4-il]-nicotinamida (composto C7).

De modo similar, quando esta reação foi conduzida para prover 2-metil-N-[(*R*)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoxazolidin-4-il]-4-[5-(3,4,5-  
15 tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzamida (composto C8), foi possível separar os dois diastereoisômeros por meio de precipitação após a purificação por meio de Cromatografia de coluna. O produto obtido após Cromatografia de coluna foi então agitado com éter dietílico e um sólido precipitou da solução. O sólido (enriquecido em um diastereômero) foi  
20 analisado por HPLC quiral (método K): 8,90 minutos (91,02%), 11,97 minutos (08,98%). O filtrado (enriquecido no outro diastereômero) também foi analisado por HPLC quiral (método K): 8,66 minutos (17,50%), 11,02 minutos (69,38 %).

De modo similar, quando esta reação foi conduzida para prover  
25 4-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(*R*)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoxazolidin-4-il]-benzamida (composto C9), foi possível separar os dois diastereoisômeros por meio de precipitação após a purificação por meio de cromatografia de coluna. O resíduo foi agitado com éter dietílico e um sólido precipitou da solução. O sólido (en-

riquecido em um diastereômero) foi analisado por HPLC quiral (método K): 8,31 minutos (87,79%). O filtrado (enriquecido no outro diastereômero) também foi analisado por HPLC quiral (método K): 8,28 minutos (18,15%), 10,75 minutos (81,85 %).

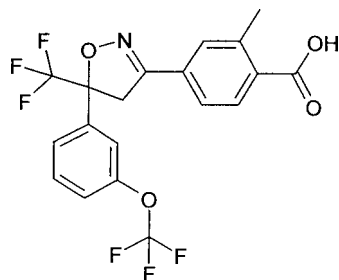
5 Exemplo 18: Método geral de preparação dos compostos da invenção em paralelo



A uma solução de um ácido benzoico de fórmula (IIh) (20  $\mu$ mol) em *N,N*-dimetilacetamida ("DMA") (0,4 mL) foram adicionadas sucessivamente uma solução de uma amina de fórmula (IIIh) (26  $\mu$ mols) em *N,N*-dimetilacetamida ("DMA") (0,4 mL), di-isopropiletilamina (Base de Hunig) (0,03 mL), e uma solução de cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfônico ("BOP-Cl") (10,2 mg) em *N,N*-dimetilacetamida ("DMA") (0,2 mL). A mistura reacional foi agitada a 90°C por 16 horas. A mistura reacional foi concentra-

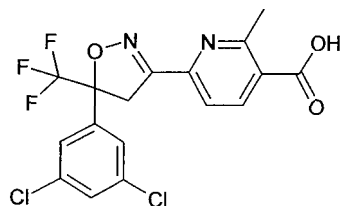
15 da e a mistura bruta foi redissolvida em acetonitrila / *N,N*-dimetilacetamida (4:1) (0,8 mL) e purificada por HPLC. Este método foi usado para preparar alguns compostos (Compostos N<sup>os</sup> H1 até H26 da Tabela H) em paralelo. Os ácidos carboxílicos de partida usados para a preparação de compostos da Tabela H foram obtidos como descrito nos Exemplos 19 até 31.

20 Exemplo 19: Ácido 2-metil-4-[5-(3-trifluorometóxi-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico



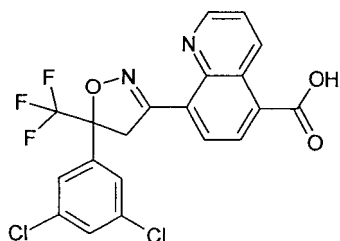
Este composto foi preparado seguindo uma via similar à descrita no Exemplo 24.

25 Exemplo 20: Ácido 6-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-

isoxazol-3-il]-2-metil-nicotínico

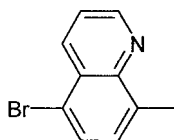
Este composto foi preparado a partir de 2,5-dibromo-6-metil-piridina seguindo uma via similar à descrita no Exemplo 17, etapas A-E.

5 Exemplo 21: Ácido 8-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-quinolino-5-carboxílico



O produto do título foi preparado a partir de 5-bromo-quinolino-8-carbaldeído usando a mesma via sintética descrita no Exemplo 17, etapas C-E.

5-Bromo-quinolino-8-carbaldeído foi preparado do modo seguinte:

Etapa A: 5-Bromo-8-metil-quinolina

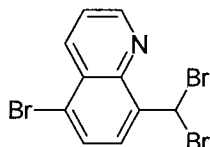
15 Uma solução de 5-Bromo-2-metilanilina (7,44 g), glicerol (7,4 g), nitrobenzeno (4,9 g) em 75% ácido sulfúrico (20 mL) foi aquecida a 150°C por 3 horas. A solução foi esfriada para 0°C e depois foi cuidadosamente neutralizada com hidróxido de sódio aquoso. A mistura reacional tornou-se em uma goma escura e foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina saturada, depois foram secas com sulfato de sódio e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por meio de Cromatografia de coluna (diclorometano), dando origem ao composto do título na forma de um sólido (6 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,91 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,7

20



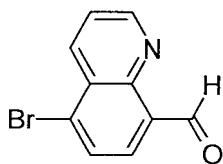
(m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 2,72 (s, 3H).

Etapa B: 5-Bromo-8-dibromometil-quinolina



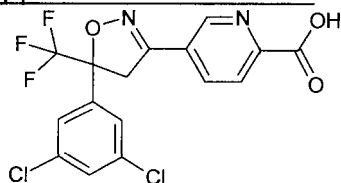
Dibromação por meio de radicais foi realizada, usando um método padrão, a partir do composto obtido no Passo A (4,4 g), N-bromo-succinimida (8,9 g) em tetraclorometano (200 mL) no refluxo por 12 horas na presença de peróxido de dibenzoíla (245 mg). No final da reação, a succinimida foi removida por filtração, o solvente foi removido *in vacuo*, e o produto bruto foi usado como tal no etapa seguinte. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,90 (m, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (m, 1H).

Etapa C: 5-Bromo-quinolino-8-carbaldeído



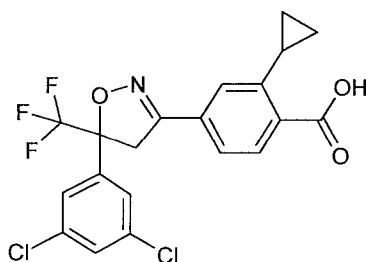
A hidrólise do composto dibromo obtido usando o método descrito na etapa B (9 g) foi efetuada em acetona (138 mL) e água (23 mL) na presença de nitrato de prata (9,7 g) no escuro à temperatura ambiente por 5 horas. Os sais de prata foram removidos por meio de filtração em uma almofada de Celite. O filtrado foi diluído com acetato de etila (150 mL), foi transferido para um funil separador, depois foi lavado sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL), água (3x50 mL), e solução salina (50 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, foi filtrada, e evaporada sob pressão reduzida, dando origem ao produto do título (4,70 g) na forma de um sólido amarelo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 11,4 (s, 1H, CHO), 9,05 (m, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,60 (m, 1H).

Exemplo 22: Ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-piridino-2-carboxílico



Este composto foi preparado a partir de éster de metila do ácido 5-formil-piridino-2-carboxílico usando a síntese padrão descrita em WO 2009/080250. Éster de metila do ácido 5-formil-piridino-2-carboxílico foi sintetizado por meio de formilação redutiva de éster de metila do ácido 5-bromo-piridino-2-carboxílico usando as condições descritas em "Angewandte Chemie", Edição Internacional (2006), 45(1), 154-158.

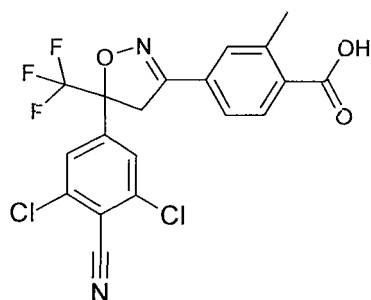
Exemplo 23: Ácido 2-ciclopropil-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico



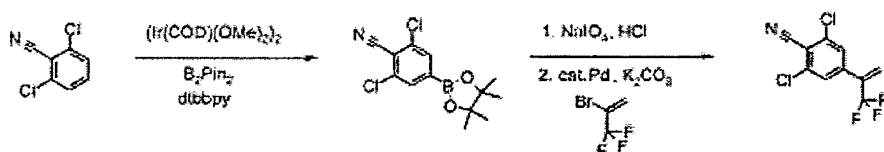
Este ácido foi preparado a partir do éster de metila do ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico (Exemplo 27) do modo seguinte:

Uma solução de ácido ciclopropil borônico (0,67 g), éster de metila do ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico (3 g) e Cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (210 mg) foram adicionados de modo sequencial a tolueno desgaseificado (38 mL). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente, depois adicionou-se uma solução aquosa desgaseificada 2 N de fosfato de potássio (7 mL) e a mistura resultante foi aquecida a 110°C por uma noite. A mistura reacional foi filtrada em Hyflo e a solução resultante foi concentrada *in vacuo*, dando origem a um óleo amarelo que foi derramado em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, foi seca em sulfato de sódio, e os solventes foram evaporados *in vacuo*. O produto foi usado como tal na etapa de saponificação, como descrito no Exemplo 17, Passo E, dando origem ao composto ácido do título (2,5 g) na forma de um sólido amarelo. LCMS (Método F) 2,15 minutos, M-H 442/444.

Exemplo 24: Ácido 2-metil-4-[5-(4-ciano-3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico



### Etapas A-C: Preparação de 2,6-Dicloro-4-(1-trifluorometil-vinil)-benzonitrila



#### Etapas A

- 5 A uma solução de Bis(1,5-ciclooctadieno)dimetoxidi-irídio (35 mg) em hexano (10 mL) sob argônio foi adicionada 4,4'-Di-terc-butil-2,2'-bipiridina (110 mg). A esta suspensão castanho escuro foi adicionado pina-
- col diborano (2,23 g) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 5 minutos. A esta solução adicionou-se 2,6-Dicloro-benzonitrila (1 g) e a mistu-
- 10 ra foi aquecida a 50°C por 22 horas. A solução foi então filtrada em uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi depois dissolvido com acetato de etila e foi extraído com cloreto de amônio saturado. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca em sulfato de sódio e concentra-
- da. O resíduo foi usado como tal na reação seguinte.

#### 15 Etapas B

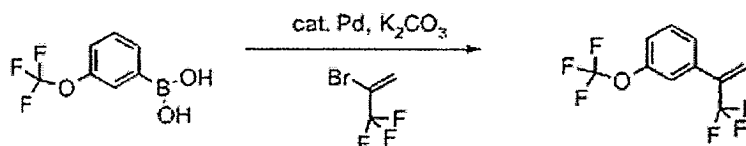
- A uma solução de 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrila bruta (2,32 g) em uma mistura 4:1 de THF/H<sub>2</sub>O (63 mL) adicionou-se periodato de sódio (5,01g). A solução foi agitada por 30 minutos. Adicionou-se à suspensão ácido clorídrico aquoso (1 N,
- 20 5,5 mL) à temperatura ambiente. A solução foi adicionalmente agitada à temperatura ambiente por 6 horas, depois adicionaram-se água e éter de dietila e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi usado como tal na reação seguinte.

Etapa C

A uma solução de 2,6-dicloro-4-(ácido borônico)-benzonitrila bruta (1,2 g) em uma mistura 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O (27 mL) foram adicionados 2-Bromo-3,3,3-trifluoro-propeno (1,2 mL), carbonato de potássio (1,54 g), e  
 5 depois 1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)-imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paládio (438 mg). A mistura reacional foi agitada a 60°C por 3 horas. A solução foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e depois foi filtrada em uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi então dissolvido com éter de dietila, foi extraído com água, seco  
 10 em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel, dando origem a 2,6-Dicloro-4-(1-trifluorometilvinil)-benzonitrila (1,37 g). <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -64,65 ppm.

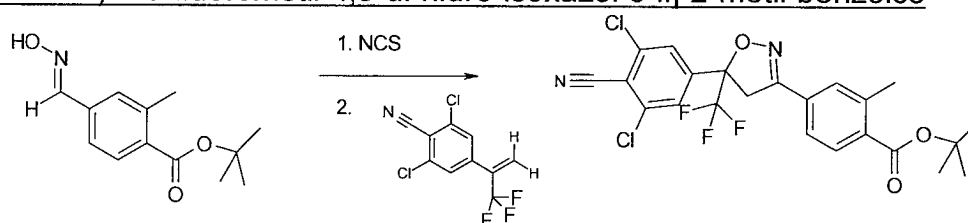
De modo similar obteve-se 1-Cloro-3-trifluorometil-5-(1-trifluorometilvinil)-benzeno. <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -63,00 e -65,04 ppm.

15 De modo similar obteve-se 1-Bromo-3-cloro-5-(1-trifluorometilvinil)-benzeno. <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -64,95 ppm.

Passo D: Preparação de 1-Trifluorometóxi-3-(1-trifluorometilvinil)-benzeno

A uma solução de Ácido 3-trifluorometóxi-benzenoborônico (2,5  
 20 g) em uma mistura 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O (36 mL) adicionaram-se 2-Bromo-3,3,3-trifluoro-propeno (3,1 mL), carbonato de potássio (3,35 g), e depois Dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (169 mg). A mistura reacional foi agitada a 60°C por 7 horas. A solução foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e depois foi filtrada em uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi depois dissolvido com acetato de etila, foi extraído com  
 25 água, seco em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel, dando origem a 1-Trifluorometóxi-3-(1-trifluorometilvinil)-benzeno (1,23 g). <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): - 57,87 e - 64,94 ppm.

Etapa E: Preparação de éster de terc-butila do ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-ciano-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico



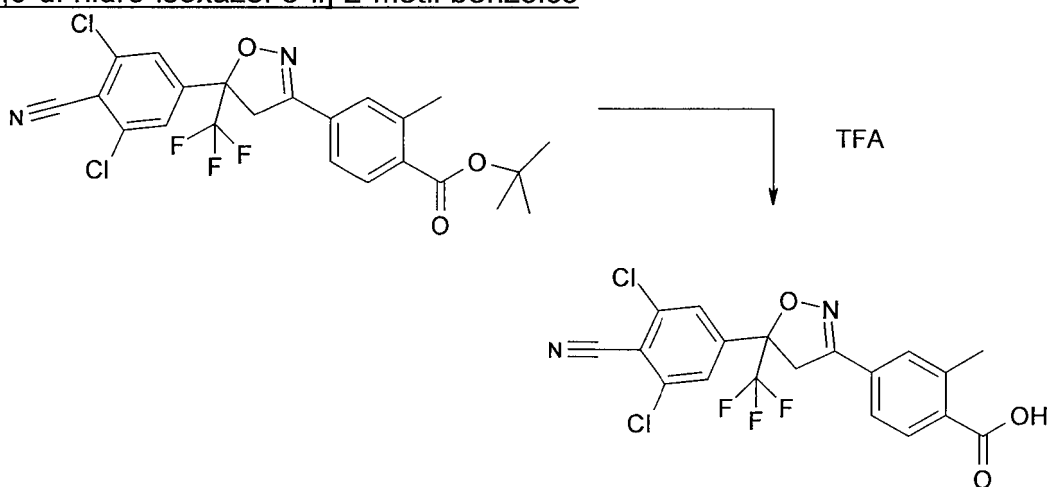
A uma solução de éster de terc-butila do ácido 4-(hidroxiimino-  
 5 metil)-2-metil-benzoico (1,47 g) em *N,N*-dimetilformamida (13 mL) foi adicionada *N*-clorossuccinimida ("NCS") (832 mg). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-se mais *N*-clorossuccinimida ("NCS") (850 mg) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução de 2,6-Dicloro-4-(1-trifluorometil-vinil)-benzonitrila  
 10 (1,37 g) e trietilamina (0,72 mL) em *N,N*-dimetilformamida (13 mL) foi adicionada gota a gota à mistura reacional. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas. Adicionaram-se água e acetato de etila e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água, foi seca em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel, dando origem a Éster de terc-butila do ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-ciano-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (0,902 g).  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): -78,93 ppm.

De modo similar, Éster de terc-butila do ácido 4-[5-(3-bromo-5-cloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico foi obtido quando 1-Bromo-3-cloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benzeno foi usado como reagente.  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): -79,49 ppm.

De modo similar, éster de terc-butila do ácido 4-[5-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico foi obtido quando 1-Cloro-3-trifluorometil-5-(1-trifluorometil-vinil)-benzeno foi usado como reagente.  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): -62,83 e -79,59 ppm.

De modo similar, Éster de terc-butila do ácido 2-metil-4-[5-trifluorometil-5-(3-trifluorometóxi-fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico foi obtido quando 1-Trifluorometóxi-3-(1-trifluorometil-vinil)-benzeno foi usado como reagente.  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): - 57,87 e -79,85 ppm.

Etapa F: Preparação de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-ciano-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico



A uma solução de Éster de terc-butila do ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-ciano-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (763 mg) em diclorometano (9 mL) adicionou-se ácido trifluorometilacético ("TFA") (0,9 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 20 horas. Adicionou-se acetato de etila e a mistura foi lavada com água, foi seca em sulfato de sódio e concentrada, dando origem a ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-ciano-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico. <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -78,91 ppm.

De modo similar, Ácido 4-[5-(3-bromo-5-cloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico foi obtido quando Éster de terc-butila do ácido 4-[5-(3-bromo-5-cloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico foi usado como material de partida. <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -79,46 ppm.

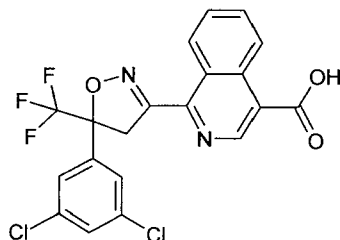
De modo similar, Ácido 4-[5-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico foi obtido quando Éster de terc-butila do ácido 4-[5-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico foi usado como material de partida. <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -62,84 e -79,56 ppm.

De modo similar, Ácido 2-metil-4-[5-trifluorometil-5-(3-trifluorometóxi-fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico foi obtido quando éster de terc-butila do ácido 2-metil-4-[5-trifluorometil-5-(3-trifluorometóxi-fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico foi usado como material de partida.

fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico foi usado como material de partida.

$^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): - 57,87 e -79,83 ppm.

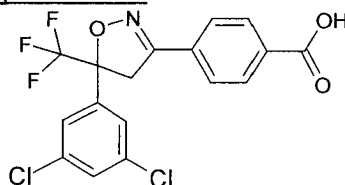
Exemplo 25: Ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-isoquinolino-4-carboxílico



5

O produto do título foi preparado a partir de 4-bromo-1-metil-isoquinolina seguindo uma via similar à descrita no Exemplo 21.

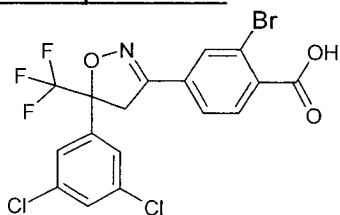
Exemplo 26: Ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico



10

Este composto foi preparado como descrito em WO 2005/085216.

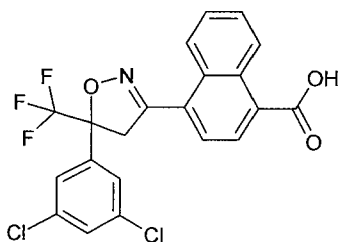
Exemplo 27: Ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico



15

Este composto foi preparado como descrito em WO 2009/080250.

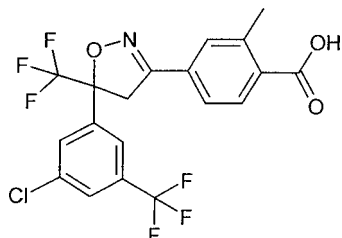
Exemplo 28: Ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico



20

Este composto foi preparado como descrito em WO 2010/025998.

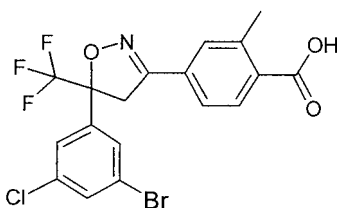
Exemplo 29: Ácido 2-metil-4-[5-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico



5

Este composto foi preparado seguindo uma via similar à descrita no Exemplo 24.

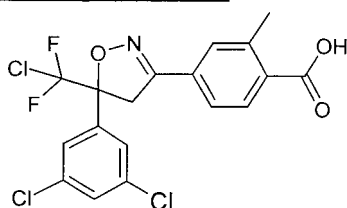
Exemplo 30: Ácido 2-metil-4-[5-(3-cloro-5-bromo-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico



10

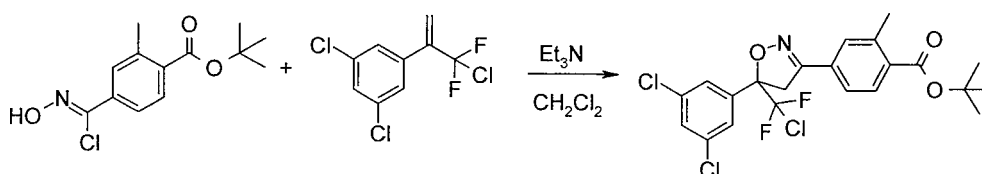
Este composto foi preparado seguindo uma via similar à descrita no Exemplo 24.

Exemplo 31: Ácido 2-metil-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-clorodifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzoico



15

Passo A: Preparação de éster de terc-butila do ácido 4-[5-(cloro-difluorometil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico



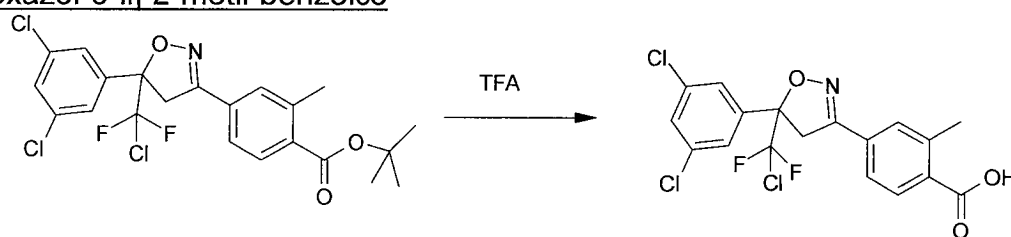
A uma solução de éster de 4-[cloro(hidróxi-imino)metil]-2-(trifluorometil)-terc-butila do ácido benzoico (preparado de acordo com WO

20



2009/080250) (1,25 g) e 1,3-dicloro-5-[1-(cloro-difluoro-metil)-vinil]-benzeno (1,19 g) (preparado de acordo com WO 2005/085216) em diclorometano (30 mL) adicionou-se trietilamina (1,9 mL). A mistura reacional foi filtrada em um tampão de sílica e foi concentrada, dando origem a (1,95 g) éster de terc-butila do ácido 4-[5-(cloro-difluoro-metil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (1,69 g), que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

Etapa B: Ácido 4-[5-(Cloro-difluoro-metil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico



10

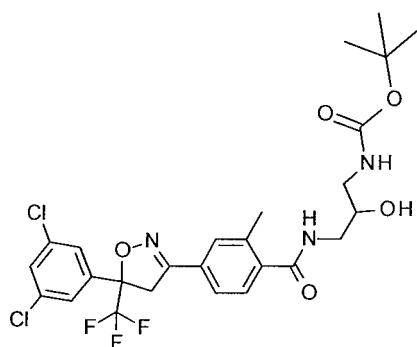
A uma solução de éster de terc-butila do ácido 4-[5-(cloro-difluoro-metil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (1,95 g) em diclorometano (20 mL) adicionou-se ácido trifluorometilacético ("TFA") (3 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. O diclorometano foi removido por meio de destilação. O resíduo foi purificado em sílica-gel (eluente: acetato de etila / heptano, gradiente desde 1:1 até 1:0), dando origem a Ácido 4-[5-(cloro-difluoro-metil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (1,37 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,10 (d, 1H), 7,65-7,45 (m, 5H), 4,15 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 2,70 (s, 3H).

20

Exemplo 32: Preparação de éster de *terc*-butila do ácido carbâmico do ácido (5{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoilamino}-metil-2-oxo-[1,2,3]oxatiazolidino-3-carboxílico (Composto F8)

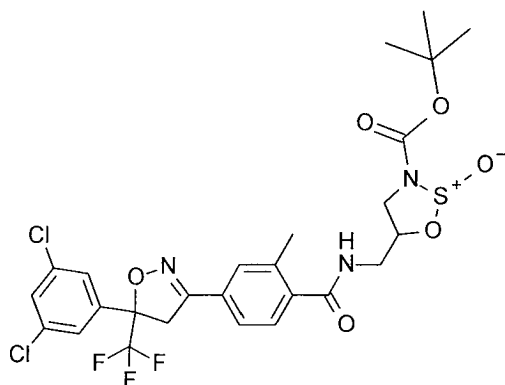
Etapa A: Preparação de éster de *terc*-butila do ácido (3{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoilamino}-2-hidróxi-propil)-carbâmico

25



Cloreto de oxalila (0,9 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (0,9 g) em diclorometano (20 mL) e 1 gota de N,N-dimetilformamida e o sistema foi agitado à temperatura ambiente sob nitrogênio por 6 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em acetonitrila (50 mL), foi tratado com uma solução de éster de terc-butila do ácido (3-amino-2-hidróxi-propil)-carbâmico (0,8 g) (*J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 236-246), e uma solução de trietilamina (0,9 mL) em acetonitrila (50 mL) e foi agitado por 16 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 50:50), dando origem ao composto do título (0,51 g). LCMS (Método G) 4,00 minutos,  $MH^+$  590.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 7,42-7,51 (m, 6H), 6,77 (m, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

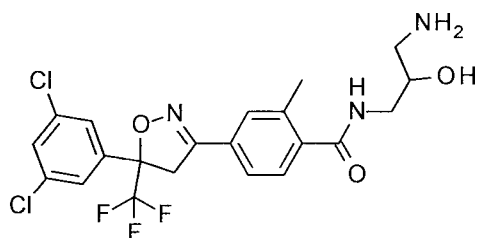
Etapa B: Preparação de éster de terc-butila do ácido carbâmico do ácido (5{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoilamino}-metil-2-oxo-[1,2,3]oxatiazolidino-3-carboxílico



Uma solução de éster de terc-butila do ácido (3{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoilamino}-2-hidróxi-propil)-carbâmico (150 mg) em diclorometano (10 mL) foi esfriada para 0°C, tratada com piridina (0,16 mL) e cloreto de tionila (0,04 mL) e agitada por 2 horas. A mistura foi diluída com diclorometano (50 mL), foi neutralizada com 2 N ácido clorídrico e lavada com água (50 mL). A camada orgânica foi separada, foi seca em sulfato de sódio e concentrada. Purificação por meio de cromatografia em sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 40:60) proveu o composto do título (50 mg). LCMS (Método G) 4,29 minutos, MH<sup>+</sup> 636. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,13-7,59 (m, 6H), 5,15 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,94-4,23 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Exemplo 33: Preparação de 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-oxo-[1,2,3]oxatiazolidin-5-ilmetil)-benzamida  
(Composto F9)

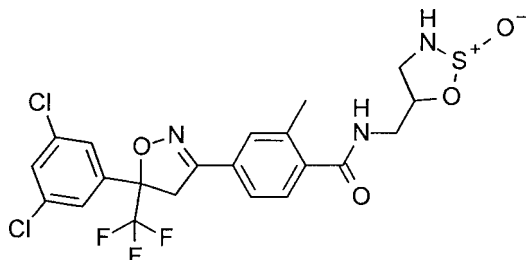
Etapas A: Preparação de N-(3-amino-2-hidróxi-propil)-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzamida



Uma solução de éster de terc-butila do ácido (3{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoilamino}-2-hidróxi-propil)-carbâmico (0,2 g) em diclorometano (10 mL) foi esfriada para 0°C, tratada com ácido trifluoroacético (0,5 mL) e agitada por 10 horas. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo* e foi diluída com diclorometano (50 mL), foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e finalmente com água (2 x 20 mL). A camada orgânica foi separada, foi seca em sulfato de sódio e concentrada, dando origem ao composto do título (0,13 g). LCMS (Método G) 2,84 minutos, MH<sup>+</sup> 490. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,05 (t, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,80 (s largo, 2H), 7,59 (m, 4H),

7,48 (d, 1H), 4,36 (dd, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

Etapa B: Preparação de 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-oxo-[1,2,3]oxatiazolidin-5-ilmetil)-benzamida



5

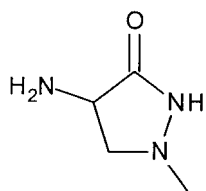
Uma solução de N-(3-amino-2-hidróxi-propil)-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzamida (0,2 g) em diclorometano (10 mL) foi esfriada para 0°C, foi tratada com piridina (0,32 mL) e cloreto de tionila (0,06 mL), e agitada por 4 horas. A mistura foi diluída com diclorometano (50 mL), foi neutralizada com 2 N ácido clorídrico, e lavada com água (50 mL). A camada orgânica foi separada, foi seca em sulfato de sódio e concentrada. Purificação por meio de cromatografia em sílica-gel (eluente hexano/acetato de etila 40:60) proveu o composto do título (20 mg). LCMS (Método G) 3,88 minutos, (M-H)<sup>-</sup> 534. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,45-7,52 (m, 6H), 6,50 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,51 (m, 3H), 2,46 (s, 3H).

10

15

Exemplo 34: Preparação de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-(1-metil-3-oxo-pirazolidin-4-il)-benzamida (Composto A4)

Etapa A: Preparação de 4-amino-1-metil-pirazolidin-3-ona



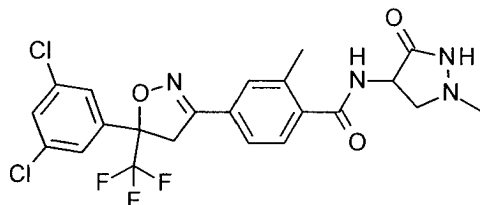
20

Uma solução de 4-benziloxycarbonilamino-1-metil-pirazolidin-3-ona (240 mg, 1 mmol) (*Tetrahedron* **1998**, 44(1), 3231-3240) em metanol (50 mL) foi tratada com 10% Pd/C (24 mg) e foi hidrogenada à pressão de 0,3 MPa (3 bar) por 3 horas. A suspensão foi filtrada em Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, dando origem ao composto do título (110

25

mg). LCMS (Método G) 0,42 minutos,  $(M-H)^+$  116.  $^1H$ -RMN (MeOD, 400 MHz): 2,96 (t, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,72 (t, 1H), 3,85 (s largo, 2H).

Etapa B: Preparação de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-(1-metil-3-oxo-pirazolidin-4-il)-benzamida

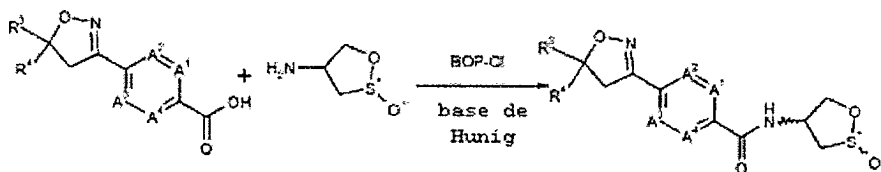


5

Cloreto de oxalila (0,18 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (0,398 g) em diclorometano (10 mL) e 1 gota de N,N-dimetilformamida e o sistema foi agitado à temperatura ambiente sob nitrogênio por 6 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (30 mL), foi tratado com uma solução de 4-amino-1-metil-pirazolidin-3-ona (0,11 g), uma solução de trietilamina (0,5 mL) em tetra-hidrofurano (20 mL), e agitado por 16 horas sob nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel (eluente he-xano/acetato de etila 60:40), dando origem a 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-N-(1-metil-3-oxo-pirazolidin-4-il)-benzamida na forma de um sólido composto que é uma mistura de diastereômeros (5 mg).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ): 2,42 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,55 (t, 1H), 3,71 (dd, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 5,13 (m, 1H), 6,29 (largo, d, 1H), 7,4-7,6 (m, 6H).

20

Exemplo 35: Preparação de compostos da invenção em paralelo

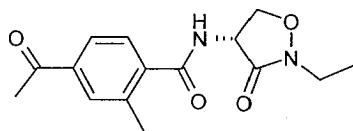


Seguindo o procedimento geral descrito no Exemplo 18, vários compostos de fórmula (Ij) foram preparados em paralelo (compostos J1-J32 na Tabela J). Em cada caso foram separados dois diastereoisômeros, denominados A e B na Tabela J.

25

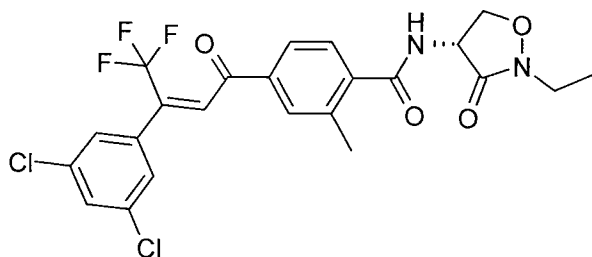
Exemplo 36: Preparação de 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoil]-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-2-metil-benzamida

Etapa A: 4-Acetil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-2-metil-benzamida



- 5 A uma suspensão de ácido 4-acetil-2-metil-benzoico (1 g, preparado como descrito em WO2009001942) em diclorometano (200 mL) e dime-
- tilformamida (0,2 mL), sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente, foi
- adicionado gota a gota cloreto de oxalila (0,53 mL), depois a mistura resul-
- 10 tante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente até à dissolução do sólido. O solvente foi removido *in vacuo*, dando origem a cloreto do ácido 4-
- acetil-2-metil-benzoico bruto. A uma solução de (R)-4-amino-2-etil-
- isoxazolidin-3-ona (1,64 g, Exemplo 4, Passo B) em diclorometano seco (10
- mL) foi adicionada gota a gota, à temperatura ambiente, trietilamina (5 mL).
- A solução do cloreto de ácido em diclorometano (5 mL) foi adicionada gota a
- 15 gota à temperatura ambiente. A mistura resultante foi deixada com agitação
- por 4 horas à temperatura ambiente, depois foi rapidamente esfriada com
- água. A fase orgânica foi lavada com solução 1 N de ácido clorídrico aquoso.
- A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi removido
- sob pressão reduzida, dando origem a um resíduo que foi purificado por
- 20 meio de cristalização a partir de éter de dietila, provendo um sólido bege (1
- g). LCMS (Método A) 1,23 minutos, (M+H)<sup>+</sup> 291. HPLC Quiral (método H)
- 30,18 minutos (98,99%), 33,62 minutos (1,01%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400
- MHz): 1,20 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,85
- (m, 1H), 5,0 (t, 1H), 6,45 (s largo, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70-7,90 (m, 2H).

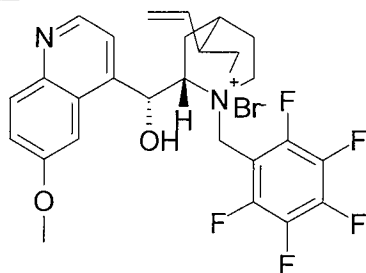
- 25 Etapa B: 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoil]-N-((R)-2-etil-3-oxo-
- isoxazolidin-4-il)-2-metil-benzamida



A uma solução de 4-Acetil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-2-metil-benzamida (1 g) em 1,2-dicloroetano (5 mL) adicionaram-se 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (0,92 g), carbonato de potássio (0,48 g), e trietilamina (35 mg). A mistura foi aquecida a 100°C por uma noite, foi esfria-  
 5 da para a temperatura ambiente, depois foi submetida a partição entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e os solventes foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi purificado por meio de Cromatografia de coluna (acetato de etila / ciclo-hexano) para pro-  
 10 ver o composto do título na forma de um sólido amarelo (1 g). LCMS (Método A) 2,02 minutos,  $(M+H)^+$  515/517.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz): mistura 83:17 de diastereoisômeros ((E) e (Z)). Isômero maioritário: 1,25 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (t, 1H), 6,35 (d largo, 1H), 7,15-7,65 (m, 6H), Isômero minoritário: 1,25 (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,70  
 15 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (t, 1H), 6,40 (d largo, 1H), 7,15-7,65 (m, 6H).

Exemplo 37: Preparação assimétrica de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida

20 EtapA: Preparação do catalisador: brometo de 2,3,4,5,6-pentafluorofenil-metil quinínio

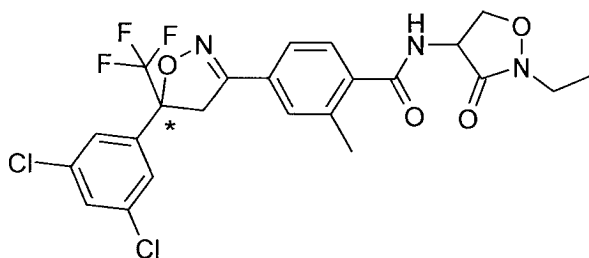


Uma solução de 1-bromometil-2,3,4,5,6-pentafluorobenzeno (0,52 g) e quinina (0,5 g) em tolueno (9 mL) foi aquecida a 80°C por 18 ho-  
 25 ras. A mistura reacional foi derramada em éter de dietila e então foi filtrada, dando origem ao produto do título na forma de um sólido branco (0,90 g). P.f. 162-165°C (decomposto). LCMS (método G) 1,08 minutos,  $M^+$  505;  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8,78 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,39 (dd,

1H), 7,18 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,41 (m, 1H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -132,67 (s, 1F), -146,60 (s, 2F), -158,28 (s, 2F).

Os dois catalisadores brometo de 3,4,5-trimetoxibenzil quinínio e brometo de antracenil-metil di-hidroquinínio foram preparados de modo similar.

Etapa B: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida



Uma solução pré-esfriada de 5 M hidróxido de sódio (0,09 mL) foi adicionada a uma solução de hidroxilamina (50% em água, 0,024 mL) a 5°C (banho de gelo). A solução foi agitada por 15 minutos a 5°C e então foi adicionada a uma solução vigorosamente agitada de 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoíl]-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-2-metil-benzamida (100 mg) e brometo de antracenil-metil quinínio (20 mg) (Etapa A) em dicloroetano (1 mL) esfriado em um banho de gelo-acetona. A mistura foi rapidamente agitada a 0°C por 4 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, foi passada em um cartucho de separação de fases Isolute e concentrada *in vacuo*, restando um óleo amarelo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente: heptano / acetato de etila 5%), dando origem ao composto do título (9 mg). O produto foi analisado por meio de HPLC quiral (método H): 18,7 minutos (42,5%), 19,6 minutos (24,2%), 21,4 minutos (8,5 %), 22,8 minutos (24,8%).

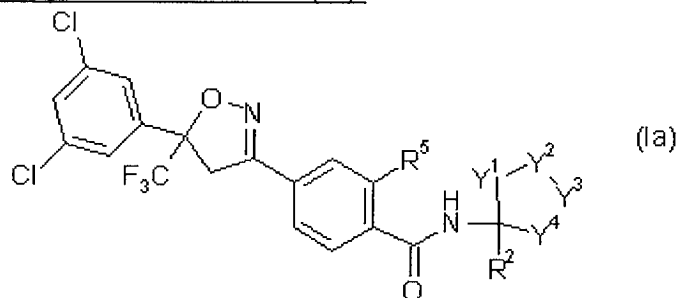
De modo similar, usando brometo de 3,4,5-trimetoxibenzil quinínio como catalisador, foi obtido o seguinte razão de isômeros (38 mg): 18,5 minutos (14,9%), 19,5 minutos (35,9%), 21,2 minutos (12,5 %), 22,7 minutos



(36,7%).

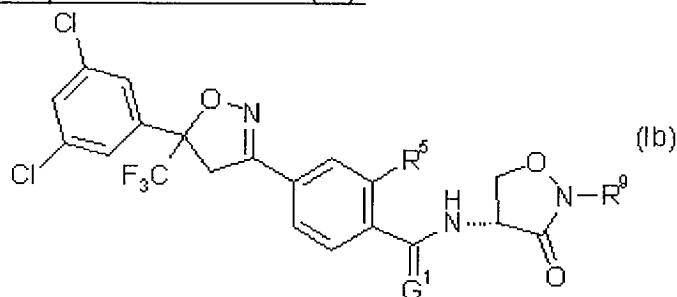
De modo similar, usando brometo de 2,3,4,5,6-pentafluorofenil-metil quinínio como catalisador, foi obtido o seguinte razão de isômeros (23 mg): 18,6 minutos (16,8%), 19,6 minutos (38,0%), 21,3 minutos (9,2 %), 22,7 minutos (36,0%).

Tabela A: Compostos de fórmula (Ia):



| Comp N° | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup>  | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | Y <sup>4</sup>  | R <sup>2</sup> | Método LCMS        | RT (minutos) | espectro de massa |
|---------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|--------------|-------------------|
| A1      | Me             | CH <sub>2</sub> | S              | S              | CH <sub>2</sub> | H              | F                  | 2,20         | 519/521           |
| A2      | Me             | CH <sub>2</sub> | S(O)           | O              | CH <sub>2</sub> | H              | F                  | 2,04         | 519/521           |
| A3      | Me             | CH <sub>2</sub> | O              | N-Et           | CH <sub>2</sub> | H              | E                  | 2,02         | 516/518           |
| A4      | Me             | CH <sub>2</sub> | N-Me           | N-H            | C(O)            | H              | RMN ver Exemplo 34 |              |                   |

Tabela B: Compostos de fórmula (Ib):

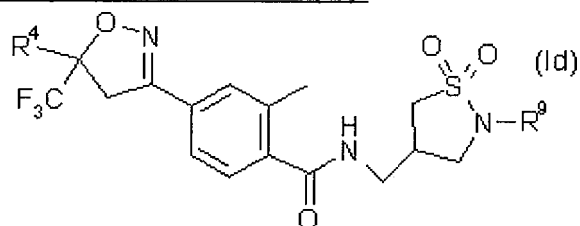


| Comp N° | R <sup>5</sup> | G <sup>1</sup> | R <sup>9</sup>                  | Método LCMS | RT (minutos) | espectro de massa |
|---------|----------------|----------------|---------------------------------|-------------|--------------|-------------------|
| B1      | Me             | O              | H                               | F           | 1,99         | 500/502           |
| B2      | Me             | O              | CH <sub>3</sub>                 | A           | 1,99         | 516/518           |
| B3      | Me             | O              | propargila                      | A           | 2,06         | 538/540           |
| B4      | Me             | O              | benzila                         | F           | 2,17         | 590/592           |
| B5      | Me             | O              | 2,2,2-trifluoroetila            | F           | 2,11         | 582/584           |
| B6      | Me             | O              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F           | 2,05         | 528/530           |
| B7      | Me             | O              | 2-metoxietila                   | F           | 2,02         | 558/560           |

| Comp N° | R <sup>5</sup> | G <sup>1</sup> | R <sup>9</sup>                           | Método LCMS | RT (minutos) | espectro de massa |
|---------|----------------|----------------|--|-------------|--------------|-------------------|
| B8      | Me             | O              | n-butila                                 | F           | 2,14         | 556/558           |
| B9      | Me             | O              | 2-hidroxietila                           | F           | 1,94         | 544/546           |
| B10     | Me             | O              | tietan-3-ila                             | F           | 2,13         | 572/574           |
| B11     | Me             | O              | ciclobutila                              | F           | 2,16         | 554/556           |
| B12     | Me             | O              | oxetan-3-ila                             | F           | 2,06         | 556/558           |
| B13     | Me             | O              | 3-metil-but-2-enila                      | J           | 2,04         | 570,29            |
| B14     | Me             | O              | 4-nitro-benzila                          | J           | 1,90         | 637,28            |
| B15     | Me             | O              | 1,1,1-trifluoropropan-3-ila              | J           | 1,96         | 598,24            |
| B16     | Me             | O              | 4-fluoro-benzila                         | J           | 2,04         | 610,27            |
| B17     | Me             | O              | 1,1,1-trifluorobutan-4-ila               | J           | 2,01         | 612,27            |
| B18     | Me             | O              | 2-cianoetila                             | J           | 1,80         | 555,24            |
| B19     | Me             | O              | 2,6-difluoro-benzila                     | J           | 2,04         | 628,29            |
| B20     | Me             | O              | ciclopropilmetila                        | J           | 1,95         | 556,3             |
| B21     | Me             | O              | 2-[1,3]dioxan-2-il-etila                 | J           | 1,88         | 616,3             |
| B22     | Me             | O              | 5-trifluorometil-furan-2-ilmetila        | J           | 2,07         | 650,24            |
| B23     | Me             | O              | 2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetila | J           | 1,85         | 611,32            |
| B24     | Me             | O              | ciclobutilmetila                         | J           | 2,05         | 570,29            |
| B25     | Me             | O              | 3-cianopropila                           | J           | 1,82         | 569,27            |
| B26     | Me             | O              | tetra-hidro-piran-2-ilmetila             | J           | 1,96         | 600,33            |
| B27     | Me             | O              | 3-fenil-propila                          | J           | 2,14         | 620,33            |
| B28     | Me             | O              | but-2-inila                              | J           | 1,92         | 554,25            |
| B29     | Me             | O              | ciclo-hexilmetila                        | J           | 2,18         | 598,34            |
| B30     | Me             | O              | (propan-2-ona O-metil-oxima)-1-ila       | J           | 1,93         | 587,26            |

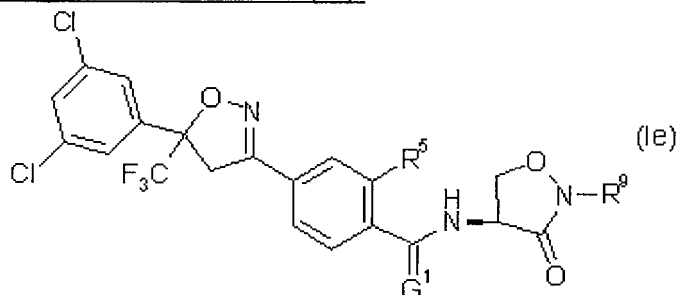


Tabela D: Compostos de fórmula (Id):



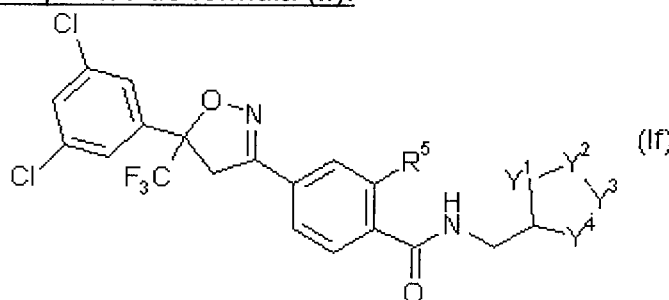
| Comp N° | R <sup>4</sup>      | R <sup>9</sup> | Método LCMS | RT (minutos) | espectro de massa |
|---------|---------------------|----------------|-------------|--------------|-------------------|
| D1      | 3,5-tricloro-fenila | etila          | D           | 2,21         | 578/580           |

Tabela E: Compostos de fórmula (Ie):



| Comp N° | R <sup>5</sup> | G <sup>1</sup> | R <sup>9</sup>                  | Método LCMS | RT (minutos) | espectro de massa |
|---------|----------------|----------------|---------------------------------|-------------|--------------|-------------------|
| E1      | Me             | O              | CH <sub>3</sub>                 | F           | 1,98         | 514/516           |
| E2      | Me             | O              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | F           | 2,06         | 528/530           |

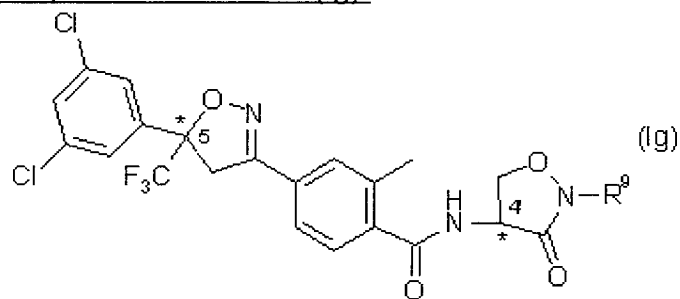
5 Tabela F: Compostos de fórmula (If):



| Comp N° | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup>  | Y <sup>2</sup>  | Y <sup>3</sup>                    | Y <sup>4</sup> | Método LCMS | RT (minutos) | espectro de massa |
|---------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|-------------|--------------|-------------------|
| F1      | Me             | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | N-CH <sub>2</sub> Ph              | O              | F           | 2,20         | 590/591           |
| F2      | Me             | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | N-CH <sub>3</sub>                 | O              | F           | 1,80         | 514/516           |
| F3      | Me             | CH <sub>2</sub> | C(O)            | N-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | O              | F           | 2,02         | 542/544           |
| F4      | Me             | CH <sub>2</sub> | C(O)            | N-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | O              | F           | 2,11         | 596/598           |
| F5      | Me             | CH <sub>2</sub> | O               | S(O)                              | O              | G           | 4,07         | 536               |

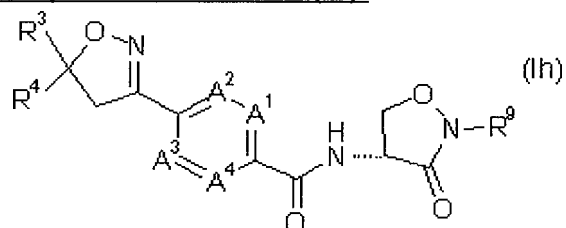
| Comp N° | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup>  | Y <sup>2</sup>        | Y <sup>3</sup>          | Y <sup>4</sup>  | Método LCMS | RT (minutos) | espectro de massa |
|---------|----------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|-------------|--------------|-------------------|
| F6      | Me             | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub>       | N-(4-metóxi-fenil)      | SO <sub>2</sub> | F           | 2,02         | 654/655           |
| F7      | Me             | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub>       | N-(2,2,2-trifluoroetil) | SO <sub>2</sub> | F           | 2,41         | 630/632           |
| F8      | Me             | CH <sub>2</sub> | N-CO <sub>2</sub> tBu | S(O)                    | O               | G           | 4,29         | 636               |
| F9      | Me             | CH <sub>2</sub> | NH                    | S(O)                    | O               | G           | 3,88         | 534               |

Tabela G: Compostos de fórmula (Ig):



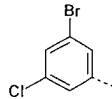

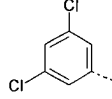

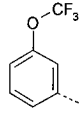

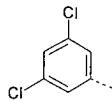

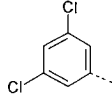

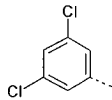
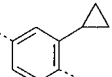
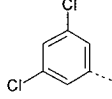

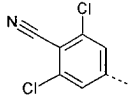
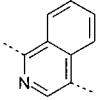
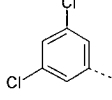

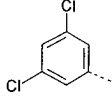
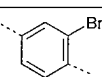
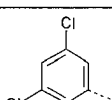

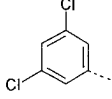

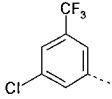

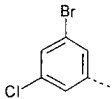


| Comp N° | Estereo-química em C-5 | Estereo-química em C-4 | R <sup>9</sup>         | Método HPLC | RT (minutos) | espectro de massa |
|---------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------|--------------|-------------------|
| G1      | (S)                    | (R)                    | etila                  | H           | 21,3         | -                 |
| G2      | (R)                    | (R)                    | etila                  | H           | 19,8         | -                 |
| G3      | (S)                    | (S)                    | etila                  | H           | 21,1         | -                 |
| G4      | (R)                    | (S)                    | etila                  | H           | 17,1         | -                 |
| G5      | (S)                    | (R)                    | 2,2,2 - trifluoroetila | F           | 2,25         | 582/584           |
| G6      | (S)                    | (R)                    | 2,2 -difluoroetila     | F           | 2,09         | 564/566           |

Tabela H: Compostos de fórmula (Ih):



| Comp<br>Nº |  | R <sup>4</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>9</sup>                  | Méto-<br>do<br>LCMS | RT<br>(minu-<br>tos) | MH <sup>+</sup> |
|------------|--|----------------|-----------------|---------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------|
| H1         |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,78                 | 546,31          |
| H2         |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,85                 | 530,64          |
| H3         |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,92                 | 567,25          |
| H4         |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,85                 | 517,24          |
| H5         |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,94                 | 556,27          |
| H6         |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,75                 | 555,26          |
| H7         |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 2                    | 567,25          |
| H8         |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,82                 | 516,26          |
| H9         |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,9                  | 594,14          |
| H10        |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,97                 | 566,27          |
| H11        |  |                | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,89                 | 564,28          |

| Comp<br>N° |    | R <sup>4</sup>  | R <sup>3</sup>    | R <sup>9</sup>                  | Méto-<br>do<br>LCMS | RT<br>(minu-<br>tos) | MH <sup>+</sup> |
|------------|---|---|-------------------|---------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------|
| H12        |    |    | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,89                 | 574,19          |
| H13        |    |    | CClF <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | J                   | 1,9                  | 546,23          |
| H14        |    |    | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 1,95                 | 677,26          |
| H15        |    |    | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 1,88                 | 600,28          |
| H16        |    |    | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 1,95                 | 585,24          |
| H17        |   |   | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 2,02                 | 621,25          |
| H18        |  |  | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 1,95                 | 571,22          |
| H19        |  |  | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 2,03                 | 610,25          |
| H20        |  |  | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 1,85                 | 609,21          |
| H21        |  |  | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 1,93                 | 569,83          |
| H22        |  |  | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 1,99                 | 648,15          |
| H23        |  |  | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 2,05                 | 620,25          |
| H24        |  |  | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 1,98                 | 618,26          |
| H25        |  |  | CF <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J                   | 1,98                 | 628,2           |

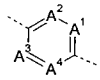
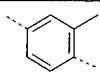
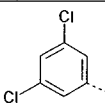
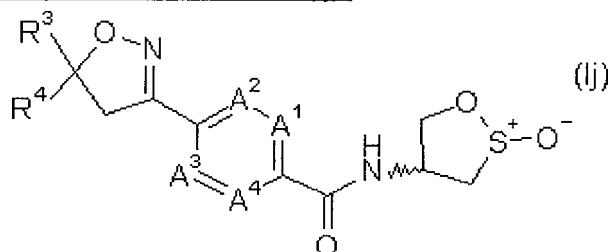
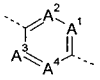
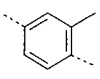
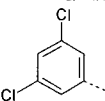
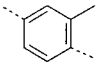
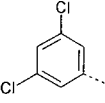
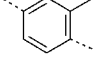
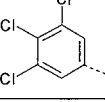
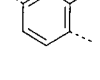
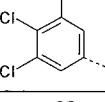
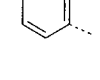
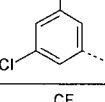
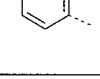
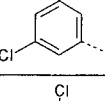
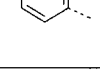
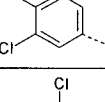
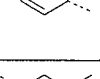
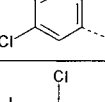

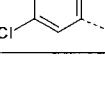
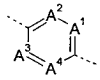
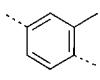
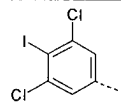
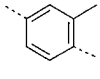
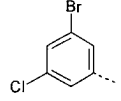
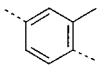
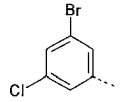
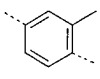
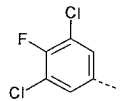
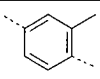
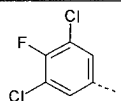
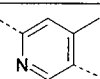
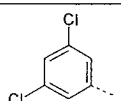
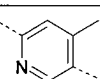
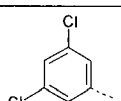
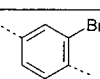
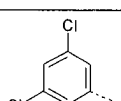
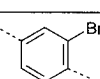
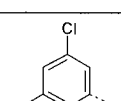
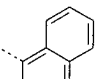
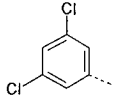
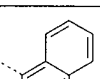
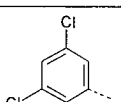
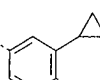
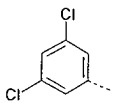
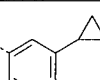
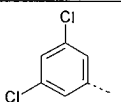
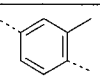
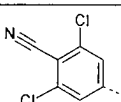
| Comp N° |  | R <sup>4</sup>  | R <sup>3</sup>    | R <sup>9</sup>                  | Método LCMS | RT (minutos) | MH <sup>+</sup> |
|---------|---|---|-------------------|---------------------------------|-------------|--------------|-----------------|
| H26     |  |  | CClF <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | J           | 2            | 600,22          |



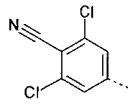

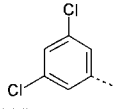

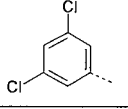

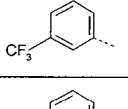

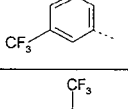

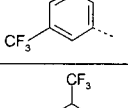

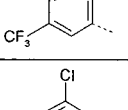

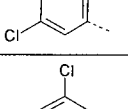

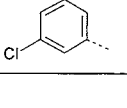
Tabela J: Compostos de fórmula (Ij):



| Comp N° |    | R <sup>4</sup>  | R <sup>3</sup>    | Diastereoisômero | Método LCMS | RT (minutos) | MH <sup>+</sup> |
|---------|---|---|-------------------|------------------|-------------|--------------|-----------------|
| J1      |   |   | CClF <sub>2</sub> | A                | J           | 1,82         | 537,23          |
| J2      |  |  | CClF <sub>2</sub> | B                | J           | 1,88         | 537,14          |
| J3      |  |  | CF <sub>3</sub>   | A                | J           | 1,9          | 555,13          |
| J4      |  |  | CF <sub>3</sub>   | B                | J           | 1,95         | 555,15          |
| J5      |  |  | CF <sub>3</sub>   | A                | J           | 1,82         | 555,22          |
| J6      |  |  | CF <sub>3</sub>   | B                | J           | 1,86         | 555,22          |
| J7      |  |  | CF <sub>3</sub>   | A                | J           | 1,91         | 599,13          |
| J8      |  |  | CF <sub>3</sub>   | B                | J           | 1,95         | 599,17          |
| J9      |  |  | CF <sub>3</sub>   | A                | J           | 1,9          | 647,07          |



| Comp<br>Nº |    | R <sup>4</sup>  | R <sup>3</sup>  | Diaste-<br>reoisô-<br>mero | Método<br>LCMS | RT (mi-<br>nutos) | MH <sup>+</sup> |
|------------|---|---|-----------------|----------------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| J10        |    |    | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,95              | 647,09          |
| J11        |    |    | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,82              | 565,14          |
| J12        |    |    | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,86              | 565,14          |
| J13        |    |    | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,82              | 539,19          |
| J14        |    |    | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,86              | 539,16          |
| J15        |   |   | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,75              | 522,19          |
| J16        |  |  | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,78              | 522,19          |
| J17        |  |  | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,82              | 585,12          |
| J18        |  |  | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,87              | 585,09          |
| J19        |  |  | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,9               | 557,15          |
| J20        |  |  | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,94              | 557,2           |
| J21        |  |  | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,86              | 547,21          |
| J22        |  |  | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,92              | 547,2           |
| J23        |  |  | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,68              | 546,18          |

| Comp<br>Nº |    | R <sup>4</sup>  | R <sup>3</sup>  | Diaste-<br>reoisô-<br>mero | Método<br>LCMS | RT (mi-<br>nutos) | MH <sup>+</sup> |
|------------|---|---|-----------------|----------------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| J24        |    |    | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,72              | 546,18          |
| J25        |    |    | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,77              | 507,16          |
| J26        |    |    | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,81              | 507,15          |
| J27        |    |    | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,66              | 521,26          |
| J28        |    |    | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,71              | 520,72          |
| J29        |   |   | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,85              | 589,24          |
| J30        |  |  | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,89              | 589,23          |
| J31        |  |  | CF <sub>3</sub> | A                          | J              | 1,86              | 575,16          |
| J32        |  |  | CF <sub>3</sub> | B                          | J              | 1,91              | 575,15          |

### Exemplos biológicos

Este Exemplo ilustra as propriedades pesticidas/inseticidas de compostos de fórmula (I).

Foram realizados testes do modo seguinte:

5

*Spodoptera littoralis* (curuquerê do algodoeiro egípcio):

Discos de folhas de algodão foram colocados em ágar em uma placa de microtítulo de 24 poços e foram pulverizados com soluções de teste a uma taxa de aplicação de 200 ppm. Após a secagem, os discos de folhas foram infestados com 5 larvas L1. As amostras foram checadas quanto à mortalidade, comportamento de nutrição, e regulação do crescimento 3 dias após o tratamento (DAT).

10

Os compostos seguintes proveram pelo menos 80% de controle

de *Spodoptera littoralis*:

- A1, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, e H26.

*Heliothis virescens* (Lagarta da maçã):

- Ovos (0-24 horas de idade) foram colocados em uma placa de microtítulo de 24 poços com dieta artificial e foram tratados com soluções de teste a uma taxa de aplicação de 200 ppm (concentração no poço 18 ppm) por pipetagem. Após um período de incubação de 4 dias, as amostras foram checadas quanto à mortalidade dos ovos, mortalidade das larvas, e regulação do crescimento.

Os compostos seguintes proveram pelo menos 80% de controle de *Heliothis virescens*:

- A1, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, J10, e J16.

*Plutella xylostella* (Traça das crucíferas):

- Uma placa de microtítulo (PMT) de 24 poços com dieta artificial foi tratada com soluções de teste a uma taxa de aplicação de 200 ppm (concentração no poço 18 ppm) por pipetagem. Após a secagem, as PMT's foram infestadas com larvas L2 (7-12 por poço). Após um período de incubação de 6 dias, as amostras foram checadas quanto à mortalidade das larvas e regulação do crescimento.

Os compostos seguintes proveram pelo menos 80% de controle de *Plutella xylostella*:

- A1, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, J1, J10, e J13.

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

Uma placa de microtítulo (PMT) de 24 poços com dieta artificial foi tratada com soluções de teste a uma taxa de aplicação de 200 ppm (concentração no poço 18 ppm) por pipetagem. Após a secagem, as PMT's foram infestadas com larvas L2 (6-10 por poço). Após um período de incubação de 5 dias, as amostras foram checadas quanto à mortalidade das larvas e regulação do crescimento.

Os compostos seguintes proveram pelo menos 80% de controle de *Diabrotica balteata*:

A1, A3, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, J4, e J20.

*Myzus persicae* (Pulgão verde), teste sistêmico:

Raízes de plântulas de ervilha, infestadas com uma população de afídeos de idades mistas, são colocadas diretamente nas soluções de teste a uma taxa de aplicação de 12,5 ppm. Seis dias após a introdução, as amostras são checadas quanto à mortalidade e efeitos especiais na planta. Os compostos seguintes proveram pelo menos 80% de controle de *Myzus persicae*:

A3, B2, B3, B5, B6, B7, B8, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, G1, G3, G5, G6, H1, H5, H6, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H18, H19, H20, H24, H25, e H26.

*Thrips tabaci* (Tripes da cebola):

Discos de folhas de girassol foram colocados em ágar em uma placa de microtítulo de 24 poços e foram pulverizados com soluções de teste a uma taxa de aplicação de 200 ppm. Após a secagem, os discos de folhas foram infestados com uma população de afídeos de idades mistas. Após um período de incubação de 7 dias, as amostras foram checadas quanto à mortalidade.

Os compostos seguintes proveram pelo menos 80% de controle de *Thrips tabaci*:

A1, A3, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5,

C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26, J3, J6, J8, J10, J19, e J20.

*Tetranychus urticae* (Ácaro-aranha de duas manchas):

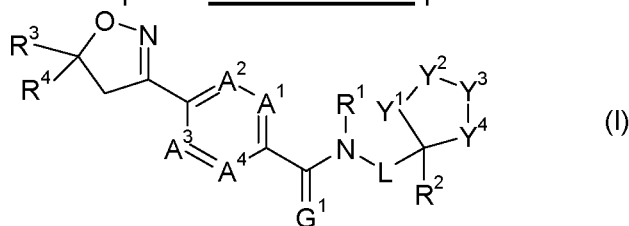
- 5 Discos de folhas de feijão em ágar em placas de microtítulo de 24 poços foram pulverizados com soluções de teste a uma taxa de aplicação de 200 ppm. Após a secagem, os discos de folhas são infestados com populações de ácaros de idades mistas. Oito dias depois, os discos são checados quanto à mortalidade dos ovos, mortalidade das larvas, e mortalidade dos
- 10 adultos.

Os compostos seguintes proveram pelo menos 80% de controle de *Tetranychus urticae*:

- A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, D1, E1, E2, F1, F2, F3, F4, F5, F6, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, e H26.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por ter a fórmula (I):

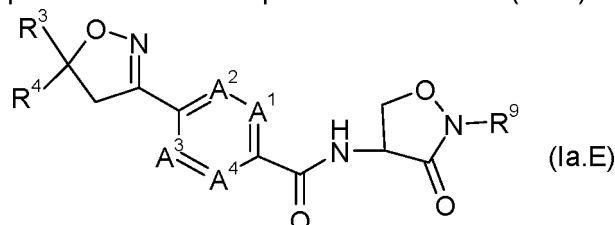


na qual

- 5                   A<sup>1</sup> é C-R<sup>5</sup>;  
                     A<sup>2</sup> é C-H ou nitrogênio;  
                     A<sup>3</sup> é C-H ou nitrogênio;  
                     A<sup>4</sup> é C-H;  
                     G<sup>1</sup> é oxigênio;  
                     L é uma ligação simples ou CH<sub>2</sub>;  
 10                  R<sup>1</sup> é hidrogênio;  
                     R<sup>2</sup> é hidrogênio;  
                     R<sup>3</sup> é clorodifluormetila ou trifluormetila;  
                     R<sup>4</sup> é fenila ou fenila substituída por um até três R<sup>6</sup>;  
                     R<sup>5</sup> é, bromo, cloro, flúor, ciclopropila, metila ou trifluormetila; ou  
 15                  A<sup>2</sup> é C-R<sup>5</sup> e o R<sup>5</sup> sobre o átomo de carbon adjacente junto forma  
                     uma ponte –CH=CH-CH=CH- ou uma ponte –N=CH-CH=CH-;  
                     cada R<sup>6</sup> é, independentemente, bromo, cloro, flúor, ciano, trifluor-  
                     metila ou metóxi;  
                     Y<sup>1</sup> é CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Y<sup>2</sup> é O, Y<sup>3</sup> é N-R<sup>9</sup> e Y<sup>4</sup> é C=O;  
 20                  R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são hidrogênio;  
                     R<sup>9</sup> é, independentemente, hidrogênio, propargila, benzila, metila,  
                     etila, 2,2,-difluoretila, 2,2,2-trifluoretila, 2-metoxietila, n-butila, 2-hidroxietil ti-  
                     etan-3il, ciclobutila, oxetan-3ila, 3-metil-but-2-enila, 4-nitro-benzila, 1,1,1-triflu-  
                     orpropan-3-il, 4-fluor-benzila, 1,1,1-trifluoributan-4-il, 2-cianoetil, 2,6-difluori-  
 25                  benzil, ciclopropilmetil, 2-[1,3]dioxan-2-il-etil, 5-trifluormetil-furan-2-il-metil,  
                     2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol-4-il-metil, ciclobutilmetil, 3-cianopropil, tetrahydro-  
                     piran-2-ilmetil, 3-fenil-propil, but-2-inil, ciclohexilmetil, (propan-2-ona, O-metil-  
                     oxima)-1-il;

ou um sal ou *N*-óxido do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato do composto ser um composto de fórmula (Ia.E):



3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracteri-**  
 5 **zado** pelo fato de A<sup>1</sup> ser C-R<sup>5</sup>, A<sup>2</sup> ser C-H, A<sup>3</sup> ser C-H, A<sup>4</sup> ser C-H.

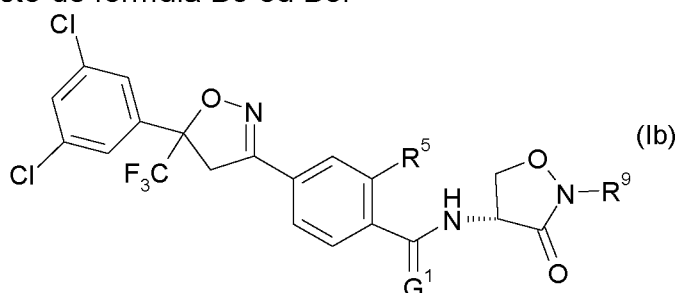
4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de R<sup>4</sup> ser fenila substituída por um até três R<sup>6</sup>.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de R<sup>5</sup> ser bromo, cloro, ciclopropila, metila ou  
 10 trifluormetila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de R<sup>6</sup> ser, independentemente, bromo, cloro ou trifluormetila.

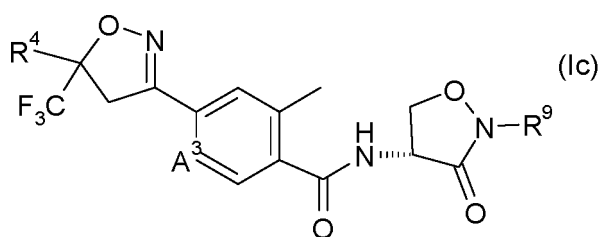
7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de R<sup>9</sup> ser metila, etila ou trifluoretila.  
 15

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser um composto de fórmula B5 ou B6:



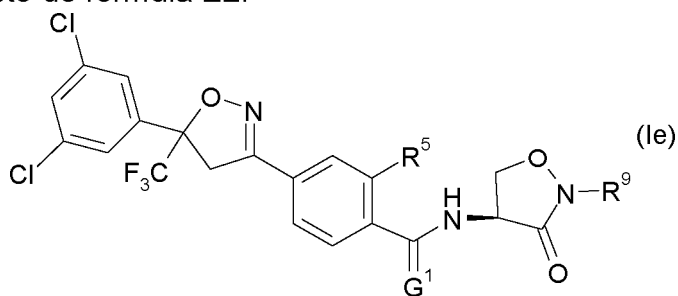
| Composto No. | R <sup>5</sup> | G <sup>1</sup> | R <sup>9</sup>                  |
|--------------|----------------|----------------|---------------------------------|
| B5           | Me             | O              | 2,2,2- trifluoroetila           |
| B6           | Me             | O              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |

ou um composto de fórmula C1, C2, C3, C4, C5, C8 ou C9:



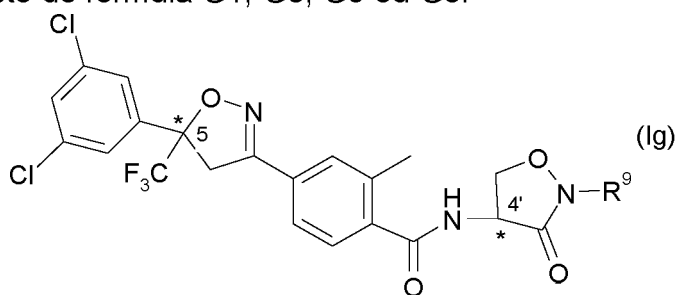
| Composto No. | R <sup>4</sup>                    | A <sup>3</sup> | R <sup>9</sup>        |
|--------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------|
| C1           | 3,4,5- tricloro-fenil             | CH             | etila                 |
| C2           | 3,5-dicloro-4-bromo-fenil         | CH             | etila                 |
| C3           | 3,5-dicloro-4-fluoro-fenil        | CH             | etila                 |
| C4           | 3,5-trifluorometil-4-cloro-fe-nil | CH             | etila                 |
| C5           | 3-cloro-5-fluoro-fenil            | CH             | etila                 |
| C8           | 3,4,5-tricloro-fenil              | CH             | 2,2,2-trifluoroetila  |
| C9           | 3,5-dicloro-4-fluoro-fenil        | CH             | 2,2,2- trifluoroetila |

ou um composto de fórmula E2:



| Composto No. | R <sup>5</sup> | G <sup>1</sup> | R <sup>9</sup>                  |
|--------------|----------------|----------------|---------------------------------|
| E2           | Me             | O              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |

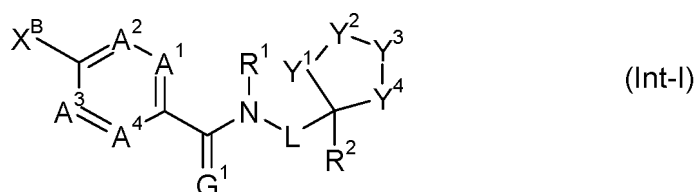
ou um composto de fórmula G1, G3, G5 ou G6:





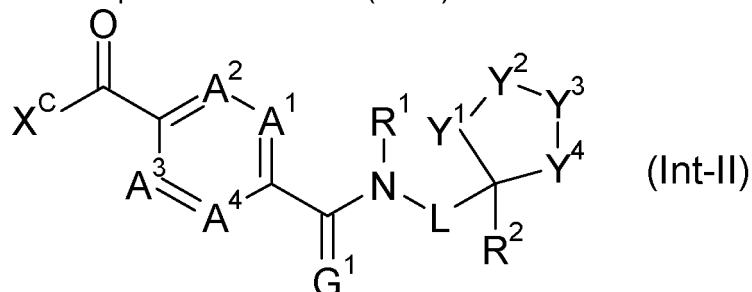
| Composto No. | Estereoquímica em C-5 | Estereoquímica em C-4 | R <sup>9</sup>        |
|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| G1           | (S)                   | (R)                   | etila                 |
| G3           | (S)                   | (S)                   | etila                 |
| G5           | (S)                   | (R)                   | 2,2,2- trifluoroetila |
| G6           | (S)                   | (R)                   | 2,2- difluoroetila    |

9. Composto **caracterizado** por ter a fórmula (Int-I):



em que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são como definidos para um composto de fórmula (I) em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e X<sup>B</sup> é bromo ou X<sup>B</sup> é ciano, formila, CH=N-OH ou acetila; ou um sal ou *N*-óxido do mesmo; ou

um composto de fórmula (Int-II):



em que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> são como definidos para um composto de fórmula (I) em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e X<sup>C</sup> é CH<sub>2</sub>-halogênio, CH=C(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, ou CH<sub>2</sub>C(OH)(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, em que R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são como definidos para um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8; ou um sal ou *N*-óxido do mesmo.

10. Método para combater e/ou controlar uma praga de animal invertebrado **caracterizado** por compreender aplicar na praga, em um *locus* da praga, ou em uma planta suscetível ao ataque pela praga, uma quantidade pesticidamente eficaz de um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em que o método não é um método para tratar humanos ou animais.

11. Composição **caracterizada** por compreender uma quantidade pesticidamente eficaz de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

12. Produto de combinação **caracterizado** por compreender uma  
 5 quantidade pesticidamente eficaz de um componente A e uma quantidade pesticidamente eficaz de componente B, em que o componente A é um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e o composto B é

a) Piretroides selecionados a partir de permetrina, cipermetrina,  
 10 fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, gama cihalotrina, bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, piretrina natural, tetrametrina, S-bioaletrina, fenflutrina, praletrina ou carboxilato de 5-benzil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil- 3-(2-oxotiolan-3-ilidenometil)ciclopropano;

b) Organofosfatos selecionados a partir de profenofos, sulprofos,  
 15 acefato, metil paration, azinfos-metila, demeton-s-metila, heptenofos, tiometon, fenamifos, monocrotofos, profenofos, triazofos, metamidofos, dimetoato, fosfamidon, malation, clorpirifos, fosalona, terbufos, fensulfotion, fonofos, forato, foxim, pirimifos-metila, pirimifos-etila, fenitrothion, fostiazato ou diazinon;

c) Carbamatos (incluindo carbamatos de arila) selecionados a  
 20 partir de pirimicarbe, triazamato, cloetocarbe, carbofuran, furatiocarbe, etiofencarbe, aldicarbe, tiofurox, carbossulfan, bendiocarbe, fenobucarbe, propoxur, metomila ou oxamila;

d) Benzoil ureias selecionados a partir de diflubenzuron, triflumuron, hexaflumuron, flufenoxuron, lufeneron ou clorfluazuron;

25 e) Compostos orgânicos de estanho selecionados a partir de cihexatin, óxido de fenbutatin ou azociclotin;

f) Pirazóis selecionados a partir de tebufenpirad e fenpiroximato;

g) Macrólidos selecionados a partir de abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina, espinosade, azadiractina ou espinetoram;  
 30

i) Compostos organoclorados selecionados a partir de endossulfan, alfa-endossulfan), hexacloreto de benzeno, DDT, clordane ou dieldrin;

- j) Amidinas selecionadas a partir de clordimeform ou amitraz;
- k) Agentes fumigantes selecionados a partir de cloropirrina, dicloropropano, brometo de metila ou metam;
- l) Compostos neonicotinoides selecionados a partir de imidacloprida, tiacloprida, acetamiprida, nitenpiram, dinotefuran, tiametoxam, clotianidina, nitiazina ou flonicamida;
- m) Diacil-hidrazinas selecionadas a partir de tebufenozida, cromafenozida ou metoxifenozida;
- n) Éteres de difenila selecionados a partir de diofenolan ou piroxifen;
- o) Indoxacarbe;
- p) Clorfenapir;
- q) Pimetrozina;
- r) Espirotetramat, espiroclorfenol ou espiromesifeno;
- s) Diamidas selecionados a partir de flubendiamida, clorantraniliprol ou ciantraniliprol;
- t) Sulfoxaflor; ou
- u) Metaflumizona;
- v) Fipronil e Etiprol;
- w) Pirifluquinazon;
- x) buprofezina;
- y) 4-[(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-(2,2-difluor-etil)-amino]-5H-furan-2-ona; e
- compostos fungicidas selecionados a partir de (E)-*N*-metil-2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metóxi-iminoacetamida (SSF-129), 4-bromo-2-ciano-*N,N*-dimetil-6-trifluorometilbenzimidazol-1-sulfonamida,  $\alpha$ -[*N*-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]- $\gamma$ -butirolactona, 4-cloro-2-ciano-*N,N*-dimetil-5-*p*-tolilimidazol-1-sulfonamida (IKF-916, ciamidazossulfamida), 3,5-dicloro-*N*-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), *N*-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsililtiofeno-3-carboxamida (MON65500), *N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenóxi)propionamida (AC382042), *N*-(2-metóxi-5-piridil)-ciclopropano carboxamida, acibenzolar (CGA245704) (por

exemplo, acibenzolar-S-metila), alanicarbe, aldimorfe, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bentiavalicarbe, biloxazol, bitertanol, bixafen, blasticidina S, boscalide, bromuconazol, bupirinato, captafol, captana, carbendazim, cloridrato de carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, cinometionato, clorotalonil, clorozolinato, clozilacon, compostos contendo cobre, como oxicloreto de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre e mistura Bordeaux, ciclufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, debacarbe, 1,1'-dióxido de dissulfureto de di-2-piridila, diclofluanida, diclomezina, dicloran, dietofencarbe, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiofosfato de O,O-di-iso-propil-S-benzila, dimefluazol, dimetconazol, dimetomorfe, dimetirimol, diniconazol, dinocap, ditianon, cloreto de dodecil dimetil amônio, dodemorfe, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etirimol, etil-(Z)-N-benzil-N-([metil(metil-tioetilidenoamino-oxicarboxil)amino]tio)-β-alaninato, etridiazol, famoxadona, fenamidona (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida (KBR2738), fenciclonil, fenpropidina, fenpropimorfe, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopiram, fluoxastrobina, fluorimidaz, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, fluxapiraxade, folpet, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidróxi-isoxazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarbe (SZX0722), carbamato de isopropanil butila, isoprotilano, isopirazam, casugamicina, cresoxim-metila, LY186054, LY211795, LY248908, mancozebe, mandipropamida, manebe, mefenoxam, metalaxil, mepanipirim, mepronil, metalaxil, metconazol, metiram, metiram-zinco, metominostrobin, miclobutanil, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrofen-isopropila, nuarimol, ofurace, compostos de organomercúrio, oxadixil, oxassulfuron, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazato, penconazol, pencicuron, penflufeno, pentiopirade, óxido de fenazina, fosetil-Al, ácidos de fósforo, ftaleta, picoxistrobina (ZA1963), polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarbe, propiconazol, propinebe, ácido propiônico, protioconazol, pirazofos, pirifenox, pirimetanil, piraclostro-

bina, piroquilon, piroxifur, pirrolnitrina, compostos de amônio quaternário, quinometionato, quinoxifeno, quintozene, sedaxano, sipconazol (F-155), pentaclorofenato de sódio, espiroxamina, estreptomicina, enxofre, tebuconazol, tecloftalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metila, tiram, timibenconazol, tolclofos-metila, tolilfluanida, triadimefon, triadimenol, triazbutil, triazóxido, triciclazol, tridemorfe, trifloxistrobina (CGA279202), triforina, triflumizol, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolina, zinebe e ziram, (4'-Metilsulfanil-bifenil-2-il)-amida do ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico, (2-Diclorometileno-3-etil-1-metil-indan-4-il)-amida do ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico, e [2-(2,4-Dicloro-fenil)-2-metóxi-1-metil-etil]-amida do ácido 1,3-dimetil-4H-pirazol-4-carboxílico.