



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

(11) PI 0821831-5 B1

(22) Data do Depósito: 16/12/2008

(45) Data de Concessão: 20/03/2018



(54) Título: BENZAMIDA IXOXAZOLINAS E MÉTODO PARA COMBATE E CONTROLE DE INSETOS, ÁCAROS, NEMATÓDEOS OU MOLUSCOS

(51) Int.Cl.: C07D 413/12; A01N 43/80

(30) Prioridade Unionista: 24/12/2007 GB 07 25219.0, 29/07/2008 GB 08 13849.7

(73) Titular(es): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

(72) Inventor(es): PETER RENOLD; WERNER ZAMBACH; PETER MAIENFISCH; MICHEL MUEHLLEBACH

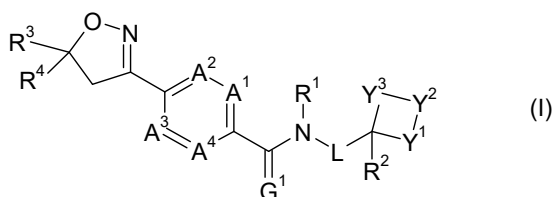
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**BENZAMIDA IXOXAZOLINAS E MÉTODO PARA COMBATE E CONTROLE DE INSETOS, ÁCAROS, NEMATÓDEOS OU MOLUSCOS**".

A presente invenção refere-se a certas benzamida isoxazolininas, a
5 processos e intermediários para sua preparação, a composições inseticidas, acaricidas, moluscicidas e nematicidas que as compreendam e a métodos de seu uso no combate a pragas de insetos, ácaros, moluscos e nematódeos.

Certos derivados de isoxazolina com propriedades inseticidas são descritos, por exemplo, na EP 1.731.512, US 2007/066617, JP 2007/
10 008914, JP 2007/016017, EP 1.932.836, JP 2007/106756, WO 07/070606, EP 1.975.149 e WO 07/075459.

Descobriu-se agora, surpreendentemente, que certas benzamida isoxazolininas têm propriedades inseticidas.

A presente invenção, portanto, apresenta um composto de fórmula (I)
15



em que

A¹, A², A³ e A⁴ são, independentemente entre si, C-H, C-R⁵, ou nitrogênio;

G¹ é oxigênio ou enxofre;

20 L é uma ligação simples, C₁-C₈alquila, C₁-C₈haloalquila, C₂-C₈alquenila, C₂-C₈haloalquenila, C₂-C₈alquinila, ou C₂-C₈haloalquinila;

R¹ é hidrogênio, C₁-C₈alquila, C₁-C₈alquilcarbonila, ou C₁-C₈alcoxycarbonila;

R² é hidrogênio, ou C₁-C₈alquila;

25 R³ é C₁-C₈haloalquila;

R⁴ é arila ou arila substituída por um a três R⁶, ou heterociclila ou heterociclila substituída por um a três R⁶;

Y¹, Y² e Y³ são, independentemente entre si, CR⁷R⁸, C=O,

$C=N-OR^9$, $N-R^9$, S , SO , SO_2 , $S=N-R^9$, ou $SO=N-R^9$, contanto que pelo menos um de Y^1 , Y^2 ou Y^3 não seja CR^7R^8 ;

5 cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila, C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 haloalquenila, C_2-C_8 alquinila, C_2-C_8 haloalquinila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 haloalcóxi, C_1-C_8 alcoxycarbonila, arila ou arila opcionalmente substituída por um a três R^{10} , ou heteroarila ou heteroarila opcionalmente substituída por um a três R^{10} , ou em que dois R^5 são adjacentes, os dois R^5 podem, juntamente com os átomos de carbono ao qual os dois R^5 estão ligados, formar um anel de 5 elementos, em que o a-
10 nel de 5 elementos é $-OCH=N-$, $-SCH=N-$, $-OCR^{10}=N-$, ou $-SCR^{10}=N-$;

cada R^6 é independentemente halogênio, ciano, nitro, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 haloalcóxi, ou C_1-C_8 alcoxycarbonila;

15 cada R^7 e R^8 é independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_8 alquila, ou C_1-C_8 haloalquila;

cada R^9 é independentemente hidrogênio, ciano, nitro, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila, C_1-C_8 alquilcarbonila, C_1-C_8 haloalquilcarbonila, C_1-C_8 alcoxycarbonila, C_1-C_8 haloalcoxycarbonila, C_1-C_8 alquilsulfonila, C_1-C_8 haloalquilsulfonila, aril- C_1-C_4 alquila ou aril- C_1-C_4 alquila em que a porção arila é substituída por um a três R^{11} , ou heteroaril- C_1-C_4 alquila ou heteroaril- C_1-C_4 alquila em que a porção heteroarila é substituída por um a três R^{11} ;

20 cada R^{10} é independentemente halogênio, ciano, nitro, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 haloalcóxi, ou C_1-C_8 alcoxycarbonila; e

25 cada R^{11} é independentemente halogênio, ciano, nitro, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 haloalcóxi, ou C_1-C_8 alcoxycarbonila; ou seu sal ou N-óxido.

30 Os compostos de fórmula (I) podem existir em diferentes isômeros geométricos ou ópticos ou formas tautoméricas. Esta invenção cobre todas esses isômeros e tautômeros e misturas dos mesmos em todas as proporções, assim como formas isotópicas, como compostos deuterizados.

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 $\text{LR}^2\text{Y}^1\text{Y}^3$ e podem existir como enantiômeros (ou como pares de diastereoisômeros) ou como misturas deles. Além disso, quando qualquer grupo Y é SO, os compostos da invenção são sulfóxidos, que também podem existir em duas formas enantioméricas.

Cada porção alquila, isoladamente ou como parte de um grupo maior (como alcóxi, alquilcarbonila, ou alcoxicarbonila) é uma cadeia linear 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 C₁ a C₆ alquila, mais preferivelmente C₁-C₄ e, o mais preferivelmente, grupos C₁-C₃ alquila.

Porções alquenila podem estar na forma de cadeias lineares ou ramificadas, e as porções alquenila, quando apropriado, podem ser de configuração (E) ou (Z). São exemplos vinila e alila. Os grupos alquenila são, de preferência, C₂-C₆, mais preferivelmente C₂-C₄ e, o mais preferivelmente, grupos C₂-C₃ alquenila.

Porções alquinila podem estar na forma de cadeias lineares ou ramificadas. São exemplos etinila e propargila. Os grupos alquinila são, de preferência, C₂-C₆, mais preferivelmente C₂-C₄ e, o mais preferivelmente, grupos C₂-C₃ alquinila.

O halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo.

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

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

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

No contexto do presente relatório, o termo "arila" refere-se a um

sistema de anel que pode ser mono-, bi- ou tricíclico. Exemplos desses anéis incluem fenila, naftalenila, antracenila, indenila ou fenantrenila. Um grupo arila preferido é o fenila.

O termo "heteroarila" refere-se a um sistema de anel aromático contendo pelo menos um heteroátomo e consistindo em um único anel ou em dois ou mais anéis fusionados. De preferência, anéis únicos conterão até três heteroátomos, e sistemas bicíclicos até quatro heteroátomos, que serão escolhidos, de preferência de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de grupos monocíclicos incluem piridila, piridazinila, 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. Preferem-se grupos heteroarila monocíclicos, piridila sendo o mais preferido.

O termo "heterociclila" é definido como incluindo heteroarila e, além disso, seus análogos insaturados ou parcialmente insaturados.

Valores preferidos são 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 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , e R^{11} , são, em qualquer combinação, conforme apresentados abaixo.

De preferência, no máximo dois de A^1 , A^2 , A^3 e A^4 são nitrogênio.

De preferência, A^1 é C-H ou C- R^5 , mais preferivelmente, A^1 é C- R^5 .

De preferência, A^2 é C-H ou C- R^5 , mais preferivelmente, A^2 é C-H.

De preferência, A^3 é C-H ou C- R^5 , mais preferivelmente, A^3 é C-H.

De preferência, A^4 é C-H ou C- R^5 , mais preferivelmente, A^4 é C-H.

De preferência, G^1 é oxigênio.

De preferência, L é uma ligação simples, C_1 - C_8 alquila, ou C_1 - C_8 haloalquila, mais preferivelmente uma ligação simples, ou C_1 - C_8 alquila, ainda mais preferivelmente uma ligação simples ou C_1 - C_2 alquila, ainda mais preferivelmente uma ligação simples ou metila, mais preferivelmente, uma ligação simples.

De preferência, R^1 é hidrogênio, metila, etila, metilcarbonila, ou metoxicarbonila, mais preferivelmente hidrogênio, metila ou etila, ainda mais

preferivelmente hidrogênio ou metila, mais preferivelmente, hidrogênio.

De preferência, R^2 é hidrogênio ou metila, mais preferivelmente, hidrogênio.

De preferência, R^3 é clorodifluorometila ou trifluorometila, mais preferivelmente, trifluorometila.

Em um grupo de compostos preferidos, R^4 é arila ou arila substituída por um a três R^6 , mais preferivelmente R^4 é fenila ou fenila substituída por um a três R^6 , ainda mais preferivelmente R^4 é fenila substituída por um a três R^6 , mais preferivelmente R^4 é 3,5-bis-(trifluorometil)-fenila, 3,5-dibromofenila, 3,5-dicloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 3-trifluorometil-fenila, ou 3,4,5-tricloro-fenila, ainda mais preferivelmente R^4 é 3,5-dibromo-fenila, 3,5-dicloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, ou 3,4,5-tricloro-fenila, mais preferivelmente, R^4 é 3,5-dicloro-fenila.

Em outro grupo preferido de compostos, R^4 é heterociclila ou heterociclila substituída por um a três R^6 , mais preferivelmente R^4 é heteroarila ou heteroarila substituída por um a três R^6 , ainda mais preferivelmente R^4 é piridila ou piridila substituída por um a três R^6 , mais preferivelmente, R^4 é piridila substituída por um a três R^6 .

De preferência, Y^1 , Y^2 e Y^3 são, independentemente entre si, CR^7R^8 , $C=O$, $C=N-OR^9$, $N-R^9$, S , SO , SO_2 , $S=N-R^9$, ou $SO=N-R^9$, contanto que um de Y^1 , Y^2 ou Y^3 não seja CR^7R^8 , mais preferivelmente Y^1 , Y^2 e Y^3 são, independentemente entre si, CR^7R^8 , $N-R^9$, S , SO , SO_2 , $S=N-R^9$, ou $SO=N-R^9$, contanto que um de Y^1 , Y^2 ou Y^3 não seja CR^7R^8 , ainda mais preferivelmente Y^1 , Y^2 e Y^3 são, independentemente entre si, CR^7R^8 , S , SO , ou SO_2 , contanto que um de Y^1 , Y^2 ou Y^3 não seja CR^7R^8 , mais preferivelmente, Y^2 é S , SO , ou SO_2 , e Y^1 e Y^3 são, independentemente entre si, CR^7R^8 .

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

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

De preferência, cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 haloalquila, C_2 - C_8 alquenila, C_2 - C_8 haloalquenila,

C₂-C₈alquinila, C₂-C₈haloalquinila, C₁-C₈alcóxi, C₁-C₈haloalcóxi, ou C₁-C₈alcoxicarbonila, mais preferivelmente halogênio, ciano, nitro, C₁-C₈alquila, C₁-C₈haloalquila, C₁-C₈alcóxi, C₁-C₈haloalcóxi, ou C₁-C₈alcoxicarbonila, ainda mais preferivelmente bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, ou metoxicarbonila, ainda mais preferivelmente bromo, cloro, flúor, nitro, ou metila, mais preferivelmente, cloro, flúor, ou metila.

De preferência, cada R⁶ é independentemente bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, ou metoxicarbonila, mais preferivelmente cloro, flúor, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, ou trifluorometóxi, mais preferivelmente, bromo, cloro, ou flúor.

De preferência, cada R⁷ e R⁸ é independentemente hidrogênio ou metila, mais preferivelmente, hidrogênio.

De preferência, cada R⁹ é independentemente hidrogênio, ciano, metila, trifluorometila, metilcarbonila, trifluorometilcarbonila, metoxicarbonila, trifluorometoxicarbonila, metilsulfonila, trifluorometilsulfonila, ou benzila ou benzila em que a porção fenila é substituída por um a três R¹⁰, mais preferivelmente, hidrogênio, metila, trifluorometila, ou benzila ou benzila, em que a porção fenila é substituída por um a três R¹⁰.

De preferência, cada R¹⁰ é independentemente bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, ou metoxicarbonila, mais preferivelmente cloro, flúor, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, ou trifluorometóxi, mais preferivelmente, bromo, cloro, ou flúor.

De preferência, cada R¹¹ é independentemente bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, ou metoxicarbonila, mais preferivelmente cloro, flúor, ciano, nitro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, ou trifluorometóxi, mais preferivelmente, bromo, cloro, ou flúor.

Uma modalidade preferida são compostos de fórmula (Ia) em que A¹ é C-R⁵, A², A³, e A⁴ são C-H, R⁴ é 3,5-dicloro-fenila, L é uma ligação,

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

Uma modalidade preferida são compostos de fórmula (Ia.A) em que A^1 é C-Br, A^2 , A^3 , e A^4 são C-H, R^4 é 3,5-dicloro-fenila, L é uma ligação, e G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido.

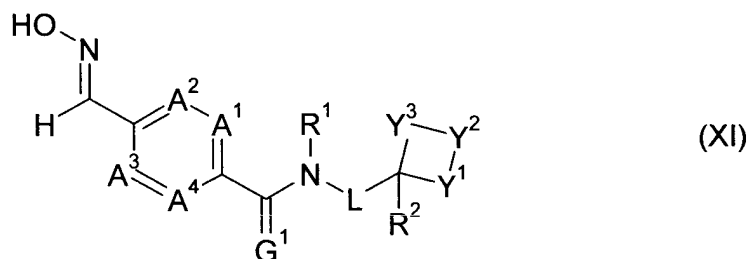
Uma modalidade preferida são compostos de fórmula (Ia.B) em que A^1 é C-CN, A^2 , A^3 , e A^4 são C-H, R^4 é 3,5-dicloro-fenila, L é uma ligação, e G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido.

Uma modalidade preferida são compostos de fórmula (Ia.C) em que A^1 é C-Me, A^2 , A^3 , e A^4 são C-H, R^4 é 3,5-dicloro-fenila, L é uma ligação, e G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido.

Uma modalidade preferida são compostos de fórmula (Ia.D) em que A^1 é C-CF₃, A^2 , A^3 , e A^4 são C-H, R^4 é 3,5-dicloro-fenila, L é uma ligação, e G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido.

Uma modalidade preferida são compostos de fórmula (Ib) em que A^1 é C-R⁵, A^2 , A^3 , e A^4 são C-H, R^4 é 3,5-dicloro-fenila, L é CH₂, e G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido.

Certos intermediários são novos e, como tal, formam um aspecto adicional da invenção. Um grupo de intermediários novos são compostos de fórmula (XI)

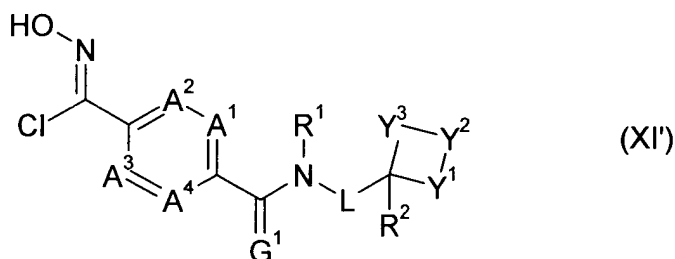


em que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L, R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A^1 ,

A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula

5 (XI')

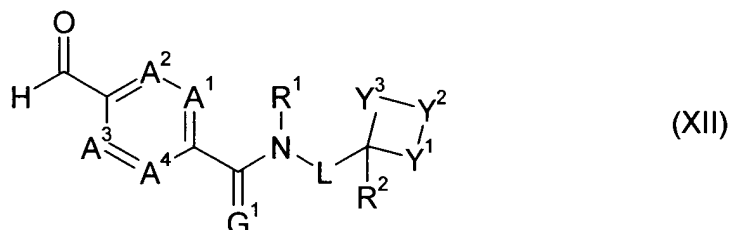


em que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

10

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula

(XII)

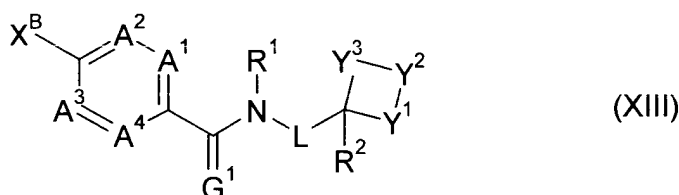


em que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

15

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula

(XIII)

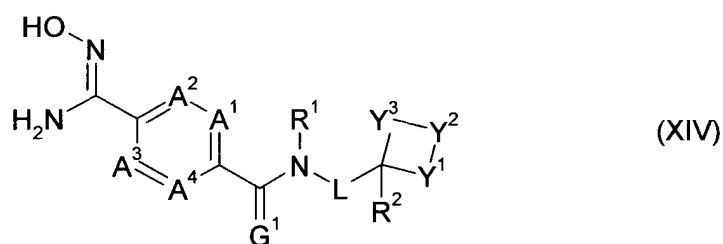


em que $A^1, A^2, A^3, A^4, G^1, L, R^1, R^2, Y^1, Y^2$ e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I) e X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo; ou seu sal ou N-óxido. As preferências para $A^1, A^2, A^3, A^4, G^1, L, R^1, R^2, Y^1, Y^2$ e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula (XIII) em que $A^1, A^2, A^3, A^4, G^1, L, R^1, R^2, Y^1, Y^2$ e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I) e X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo; ou seu sal ou N-óxido, contanto que o composto não seja 3-cloro-4-flúor-*N*-{1-[1-(4-metóxi-2,3-dimetilfenil)etil]-3-azetidil}-benzamida (CAS RN 1005461-02-8), 3-cloro-4-flúor-*N*-[{1-[1-(4-metóxi-2,3-dimetilfenil)etil]-3-azetidil}metil]-benzamida (CAS RN 1005471-81-7), 3-cloro-4-flúor-*N*-[{1-[1-(4-metóxi-2,3-dimetilfenil)propil]-3-azetidil}metil]-benzamida (CAS RN 1005472-44-5), ou 3-cloro-4-flúor-*N*-[{1-[1-(4-metóxi-2,3-dimetilfenil)metil]-3-azetidil}metil]-benzamida (CAS RN 1005472-60-5). As preferências para $A^1, A^2, A^3, A^4, G^1, L, R^1, R^2, Y^1, Y^2$ e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

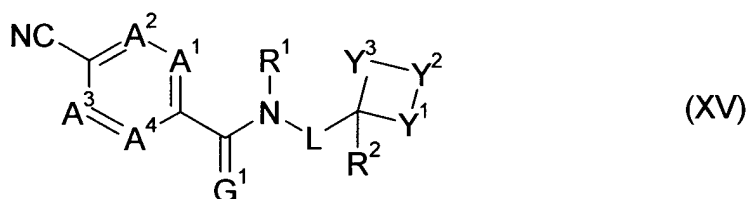
Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula (XIII) em que $A^1, A^2, A^3, A^4, G^1, L, R^1, R^2, Y^1, Y^2$ e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I) e X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo; ou seu sal ou N-óxido, contanto que, se um de Y^1, Y^2 e Y^3 for $N-R^9$, o Y^1, Y^2 e Y^3 restante não possa a) ambos serem CR^7R^8 , ou b) serem CR^7R^8 e $C=O$, respectivamente. As preferências para $A^1, A^2, A^3, A^4, G^1, L, R^1, R^2, Y^1, Y^2$ e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula (XIV)



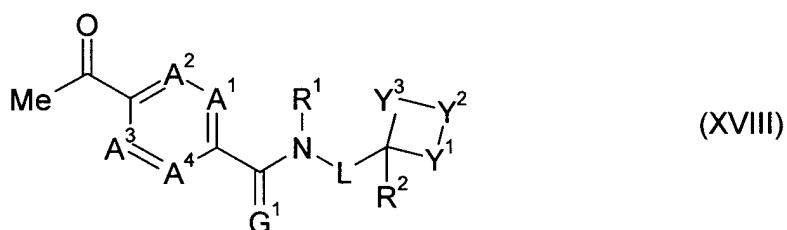
em que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula (XV)



em que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou 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 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

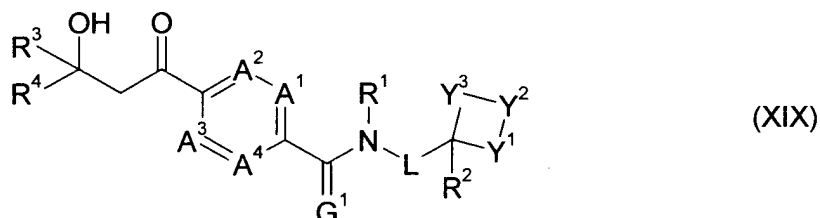
Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula (XVIII)



em que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou 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 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula

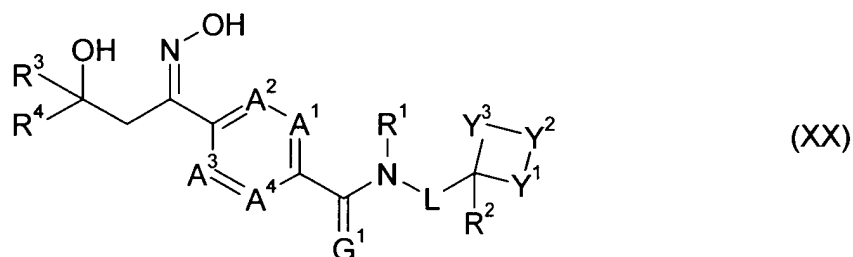
(XIX)



- em que A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² e Y³ são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² e Y³ são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula

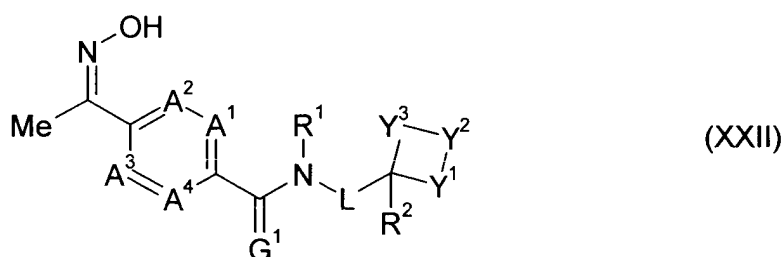
(XX)



- em que A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² e Y³ são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² e Y³ são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula

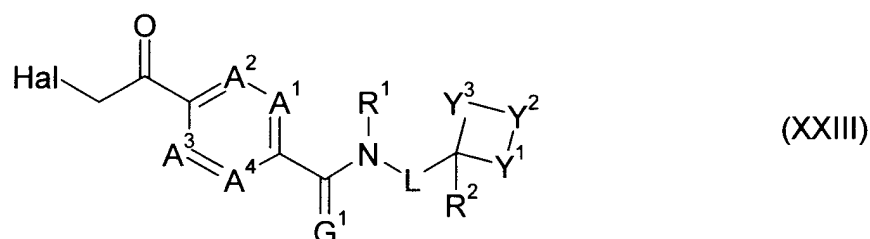
(XXII)



em que A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são conforme definidos para

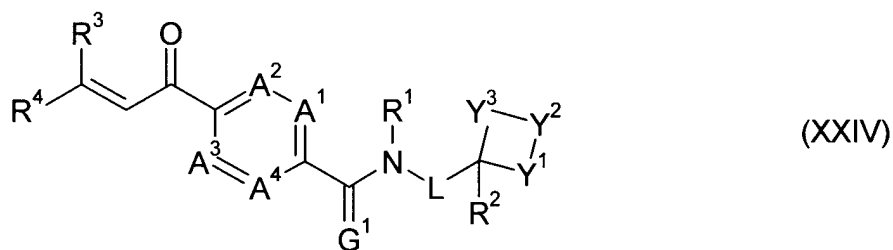
um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

5 Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula (XXIII)



em que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I) e Hal é um halogênio, como bromo ou cloro; ou 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 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

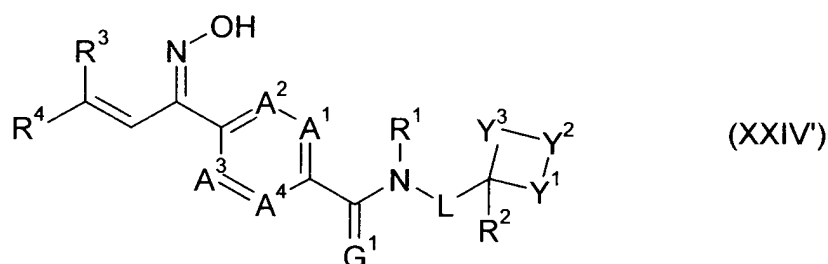
Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula (XXIV)



em que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um composto de fórmula (I).

Outro grupo de intermediários novos são compostos de fórmula (XXIV')

20 (XXIV')



em que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são conforme definidos para um composto de fórmula (I); ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de um
5 composto de fórmula (I).

Uma modalidade adicional desta invenção são compostos de fórmula (I') em que:

A^1 , A^2 , A^3 e A^4 são, independentemente entre si, C-H, C- R^5 , ou nitrogênio; G^1 é oxigênio ou enxofre;

10 L é uma ligação simples, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_2 - C_6 alquinila, ou C_2 - C_6 haloalquinila;

R^1 é hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alquilcarbonila, ou C_1 - C_6 alcoxycarbonila;

R^2 é hidrogênio, ou C_1 - C_6 alquila;

15 R^3 é C_1 - C_6 haloalquila;

R^4 é arila ou arila substituída por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, nitro, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, ou C_1 - C_6 alcoxycarbonila, ou heterociclila ou heterociclila substituída por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, nitro, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloal-
20 quila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, ou C_1 - C_6 alcoxycarbonila;

cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 haloalquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_2 - C_6 haloalquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, ou C_1 - C_6 alcoxycarbonila;

25 Y^1 , Y^2 e Y^3 são, independentemente entre si, CR^6R^7 , C=O, C=N- OR^8 , N- R^8 , S, SO, SO_2 , S=N- R^8 , ou SO=N- R^8 , contanto que pelo menos um de Y^1 , Y^2 ou Y^3 não seja CR^6R^7 ;

cada R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_6 alquila, ou C_1-C_6 haloalquila; e

cada R^8 é independentemente hidrogênio, ciano, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 alquilcarbonila, C_1-C_6 haloalquilcarbonila, C_1-C_6 alcóxicarbonila, C_1-C_6 haloalcóxicarbonila, C_1-C_6 alquilsulfonila, C_1-C_6 haloalquilsulfonila, aril- C_1-C_4 alquila, ou aril- C_1-C_4 alquila em que a porção arila é substituída por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, nitro, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, ou C_1-C_6 alcóxicarbonila, heteroaril- C_1-C_4 alquila, ou heteroaril- C_1-C_4 alquila, em que a porção heteroarila é substituída por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, nitro, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, ou C_1-C_6 alcóxicarbonila; ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 e Y^3 são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de compostos de fórmula (I).

Uma modalidade adicional desta invenção são compostos de fórmula (I'') em que:

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

G^1 é oxigênio ou enxofre;

L é uma ligação simples, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila, C_2-C_8 alquenila, C_2-C_8 haloalquenila, C_2-C_8 alquinila, ou C_2-C_8 haloalquinila;

R^1 é hidrogênio, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alquilcarbonila, ou C_1-C_8 alcóxicarbonila;

R^2 é hidrogênio, ou C_1-C_8 alquila;

R^3 é C_1-C_8 haloalquila;

R^4 é arila ou arila substituída por um a três R^6 , ou heterociclila ou heterociclila substituída por um a três R^6 ;

Y^1 , Y^2 e Y^3 são, independentemente entre si, CR^7R^8 , C=O, C=N-OR⁹, N-R⁹, S, SO, SO₂, S=N-R⁹, ou SO=N-R⁹, contanto que pelo menos um de Y^1 , Y^2 ou Y^3 não seja CR^7R^8 ;

cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, C_1-C_8 al-

quila, C₁-C₈haloalquila, C₂-C₈alquenila, C₂-C₈haloalquenila, C₂-C₈alquinila, C₂-C₈haloalquinila, C₁-C₈alcóxi, C₁-C₈haloalcóxi, C₁-C₈alcoxycarbonila, arila ou arila opcionalmente substituída por um a três R¹⁰, ou heteroarila ou heteroarila opcionalmente substituída por um a três R¹⁰;

5 cada R⁶ é independentemente halogênio, ciano, nitro, C₁-C₈ alquila, C₁-C₈haloalquila, C₁-C₈alcóxi, C₁-C₈haloalcóxi, ou C₁-C₈ alcoxycarbonila;

 cada R⁷ e R⁸ é independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₈alquila, ou C₁-C₈haloalquila;

10 cada R⁹ é independentemente hidrogênio, ciano, C₁-C₈alquila, C₁-C₈haloalquila, C₁-C₈alquilcarbonila, C₁-C₈haloalquilcarbonila, C₁-C₈ alcoxycarbonila, C₁-C₈haloalcoxycarbonila, C₁-C₈alquilsulfonila, C₁-C₈ haloalquilsulfonila, aril-C₁-C₄alquila ou aril-C₁-C₄alquila em que a porção arila é substituída por um a três R¹¹, ou heteroaril-C₁-C₄alquila ou heteroaril-C₁-C₄alquila em que a porção heteroarila é substituída por um a três R¹¹;

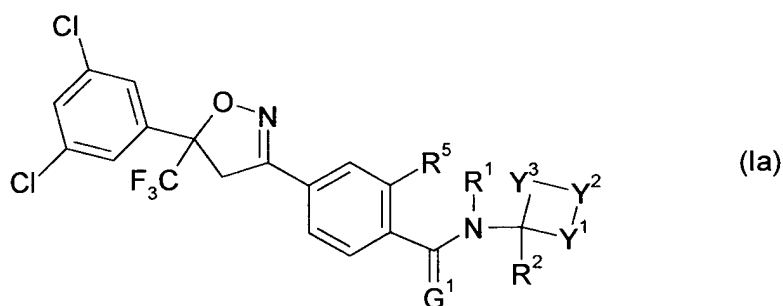
15 cada R¹⁰ é independentemente halogênio, ciano, nitro, C₁-C₈ alquila, C₁-C₈haloalquila, C₁-C₈alcóxi, C₁-C₈haloalcóxi, ou C₁-C₈ alcoxycarbonila; e

20 cada R¹¹ é independentemente halogênio, ciano, nitro, C₁-C₈ alquila, C₁-C₈haloalquila, C₁-C₈alcóxi, C₁-C₈haloalcóxi, ou C₁-C₈ alcoxycarbonila; ou seu sal ou N-óxido. As preferências para A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² e Y³ são as mesmas que as preferências apresentadas para os substituintes correspondentes de compostos de fórmula (I).

25 Os compostos na Tabela 1 à Tabela 32 abaixo ilustram os compostos da invenção.

Tabela 1:

A Tabela 1 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G¹ é oxigênio, R¹ é hidrogênio, R⁵ é bromo, Y² é C=O, e R², Y¹ e Y³ têm os valores relacionados na tabela abaixo.



Número do composto	R ²	Y ¹	Y ³
1.01	H	CH ₂	CH ₂
1.02	H	CH(Me)	CH ₂
1.03	H	C(Me) ₂	CH ₂
1.04	H	C(Me) ₂	C(Me) ₂
1.05	Me	CH ₂	CH ₂
1.06	Me	CH(Me)	CH ₂
1.07	Me	C(Me) ₂	CH ₂
1.08	Me	C(Me) ₂	C(Me) ₂

Tabela 2:

A Tabela 2 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G¹ é oxigênio, R¹ é hidrogênio, R⁵ é bromo, Y² é C=N-OMe, e R², Y¹ e Y³ têm os valores relacionados na Tabela 1.

5 Tabela 3:

A Tabela 3 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G¹ é oxigênio, R¹ é hidrogênio, R⁵ é bromo, Y² é N-Me, e R², Y¹ e Y³ têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 4:

10 A Tabela 4 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G¹ é oxigênio, R¹ é hidrogênio, R⁵ é bromo, Y² é N-CH₂-C₆H₅, e R², Y¹ e Y³ têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 5:

15 A Tabela 5 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G¹ é oxigênio, R¹ é hidrogênio, R⁵ é bromo, Y² é S, e R², Y¹ e Y³ têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 6:

A Tabela 6 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é bromo, Y^2 é SO, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

5 Tabela 7:

A Tabela 7 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é bromo, Y^2 é SO_2 , e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 8:

10 A Tabela 8 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é bromo, Y^2 é SONH, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 9:

15 A Tabela 9 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é ciano, Y^2 é C=O, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 10:

20 A Tabela 10 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é ciano, Y^2 é C=N-OMe, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 11:

A Tabela 11 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é ciano, Y^2 é N-Me, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

25 Tabela 12:

A Tabela 12 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é ciano, Y^2 é N-CH₂-C₆H₅, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 13:

30 A Tabela 13 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é ciano, Y^2 é S, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 14:

A Tabela 14 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é ciano, Y^2 é SO, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

5 Tabela 15:

A Tabela 15 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é ciano, Y^2 é SO_2 , e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 16:

10 A Tabela 16 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é ciano, Y^2 é SONH, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 17:

15 A Tabela 17 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é metila, Y^2 é C=O, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 18:

20 A Tabela 18 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é metila, Y^2 é C=N-OMe, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 19:

A Tabela 19 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é metila, Y^2 é N-Me, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

25 Tabela 20:

A Tabela 20 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é metila, Y^2 é N-CH₂-C₆H₅, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 21:

30 A Tabela 21 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é metila, Y^2 é S, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 22:

A Tabela 22 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é metila, Y^2 é SO, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

5 Tabela 23:

A Tabela 23 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é metila, Y^2 é SO_2 , e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 24:

10 A Tabela 24 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é metila, Y^2 é SONH, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 25:

15 A Tabela 25 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é trifluorometila, Y^2 é C=O, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 26:

20 A Tabela 26 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é trifluorometila, Y^2 é C=N-OMe, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 27:

A Tabela 27 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é trifluorometila, Y^2 é N-Me, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

25 Tabela 28:

A Tabela 28 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é trifluorometila, Y^2 é N-CH₂-C₆H₅, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 29:

30 A Tabela 29 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é trifluorometila, Y^2 é S, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 30:

A Tabela 30 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é trifluorometila, Y^2 é SO, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

5 Tabela 31:

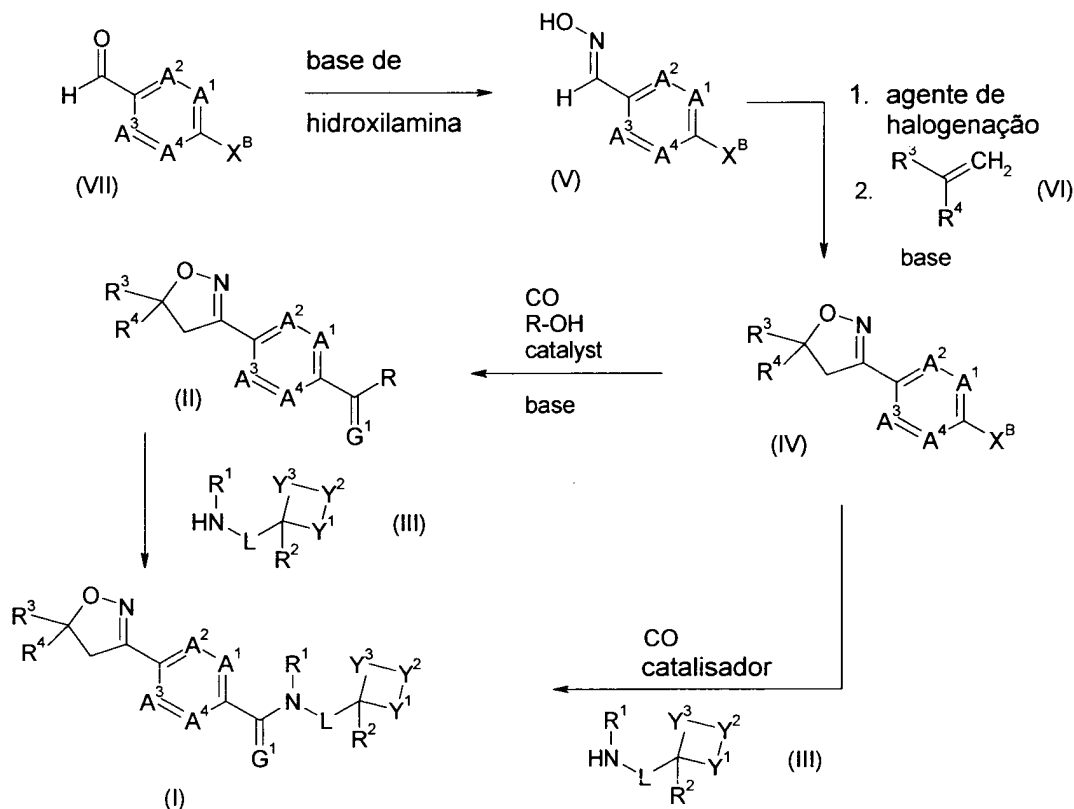
A Tabela 31 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é trifluorometila, Y^2 é SO_2 , e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Tabela 32:

10 A Tabela 32 apresenta 8 compostos de fórmula (Ia) em que G^1 é oxigênio, R^1 é hidrogênio, R^5 é trifluorometila, Y^2 é SONH, e R^2 , Y^1 e Y^3 têm os valores relacionados na Tabela 1.

Os compostos da invenção podem ser preparados por vários métodos conforme mostrados nos Esquemas 1 a 7.

15

Esquema 1

1) Compostos de fórmula (I) em que G^1 é oxigênio, podem ser preparados por reação de um composto de fórmula (II) em que G^1 é oxigênio-

nio e R é OH, C₁-C₆alcóxi ou Cl, F ou Br, com uma amina de fórmula (III) conforme mostrado no Esquema 1. Quando R é OH, essas reações normalmente são realizadas na presença de um agente de acoplamento, como N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida ("DCC"), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida ("EDC") ou cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfônico ("BOP-Cl"), na presença de uma base, e opcionalmente na presença de um catalisador nucleofílico, como hidroxibenzotriazol ("HOBT"). Quando R é Cl, essas reações normalmente são realizadas na presença de uma base, e opcionalmente na presença de um catalisador nucleofílico. Alternativamente, 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 hidrogênio carbonato de sódio. Quando R é C₁-C₆alcóxi, às vezes é possível converter o éster diretamente na amida por aquecimento do éster e amina juntos 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 realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C, de preferência de 15°C a 30°C, em particular à temperatura ambiente. Aminas de fórmula (III) são conhecidas na literatura ou podem ser preparadas usando-se métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

2) Haletos ácidos de fórmula (II), em que G¹ é oxigênio e R é Cl, F ou Br, podem ser preparados a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (II), em que G¹ é oxigênio e R é OH, sob condições padronizadas, como tratamento com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila. Um solvente preferido é diclorometano. A reação é realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C, de preferência de 15°C a 30°C, em particular à temperatura ambiente.

3) Ácidos carboxílicos de fórmula (II), em que G¹ é oxigênio e R é OH, podem ser formados a partir de ésteres de fórmula (II), em que G¹ é oxigênio e R é C₁-C₆alcóxi. É sabido por aqueles versados na técnica que há muitos métodos para a hidrólise desses ésteres dependendo da natureza do grupo alcóxi. Um método amplamente usado para se conseguir essa

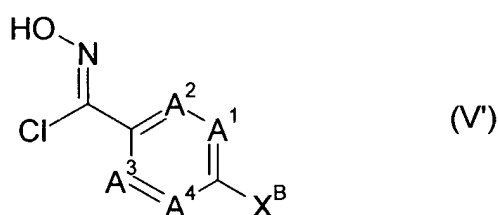
transformação é o tratamento do éster com um hidróxido alcalino, como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, em um solvente, como etanol ou tetra-hidrofurano, na presença de água. Outro é o tratamento do éster com um ácido, como ácido trifluoroacético, em um solvente, como diclorometano, seguido pela adição de água. A reação é realizada a uma temperatura de 0°C a 150°C, de preferência de 15°C a 100°C, em particular a 50°C.

4) Compostos de fórmula (II), em que G^1 é oxigênio e R é C_1-C_6 alcóxi, podem ser preparados por reação de um composto de fórmula (IV) em que X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, com monóxido de carbono e um álcool de fórmula R-OH, como etanol, na presença de um catalisador, como dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), e uma base, como piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina ("DMAP") ou di-isopropiletilamina (base de Hunig). A reação é realizada a uma temperatura de 50°C a 200°C, de preferência de 100°C a 150°C, em particular a 115°C. A reação é realizada a uma pressão de 5 a 20 MPa (50 a 200 bar), de preferência de 10 a 15 MPa (100 a 150 bar), em particular a 12 MPa (120 bar).

5) Alternativamente, compostos de fórmula (I), em que G^1 é oxigênio, podem ser preparados por reação de um composto de fórmula (IV) em que X^B é um grupo removível, 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), 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 realizada a uma temperatura de 50°C a 200°C, de preferência de 100°C a 150°C. A reação é realizada a uma pressão de 5 a 20 MPa (50 a 200 bar), de preferência de 10 a 15 MPa (100 a 150 bar).

6) Compostos de fórmula (IV) em que X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, podem ser preparados por reação

de uma oxima de fórmula (V) em que X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, e um composto vinílico de fórmula (VI) em uma reação de duas etapas. Na primeira etapa, a oxima de fórmula (V) é reagida com um agente de halogenação, por exemplo, uma succinimida, como *N*-clorossuccinimida ("NCS"), na presença de um solvente adequado, por exemplo, um solvente polar, como *N,N*-dimetilformamida. A primeira etapa é realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C, de preferência de 15°C a 30°C, em particular à temperatura ambiente.



Na segunda etapa, o intermediário cloro hidróxi imina de fórmula (V') é reagido com o composto vinílico de fórmula (VI) na presença de uma base, por exemplo, uma base orgânica, como trietilamina, ou uma base inorgânica, como hidrogênio carbonato de sódio, na presença de um solvente adequado, por exemplo, um solvente polar, como *N,N*-dimetilformamida ou isopropanol. É possível conduzir essas duas etapas separadamente e, opcionalmente, isolar o intermediário cloro hidróxi imina (vide Exemplo I12 e Exemplo I13) ou, mais convenientemente, conduzir essas duas etapas sucessivamente em um recipiente de reação, sem isolamento do intermediário (vide Exemplo I3). A segunda etapa é realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C, de preferência de 15°C a 30°C, em particular à temperatura ambiente. Compostos vinílicos de fórmula (VI) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

7) Compostos de fórmula (V) em que X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, podem ser preparados por reação de um aldeído de fórmula (VII) em que X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, com uma hidroxilamina, como cloridrato de hidroxilamina. Essas reações são realizadas na presença de uma base, por exemplo, uma base orgânica, como trietilamina ou acetato de sódio, ou uma

base inorgânica, como hidrogênio carbonato de sódio, opcionalmente na presença de um solvente, por exemplo, um álcool, como metanol ou etanol, ou água, ou misturas dos mesmos. A reação é realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C, de preferência de 15°C a 30°C, em particular à temperatura ambiente. Aldeídos de fórmula (VII) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

8) Compostos de fórmula (I) em que G^1 é oxigênio e um de Y^1 , Y^2 e Y^3 é SO ou SO₂ e os Y^1 , Y^2 e Y^3 restantes são independentemente CR⁷R⁸, podem ser preparados a partir de um composto de fórmula (I) em que G^1 é oxigênio e um de Y^1 , Y^2 e Y^3 é S (ou SO) e os Y^1 , Y^2 e Y^3 restantes são independentemente CR⁷R⁸, por tratamento com um reagente de oxidação, como permanganato de potássio, ácido 3-cloroperoxibenzóico ("MCP-BA"), periodato de sódio/óxido de rutênio(II), peróxido de hidrogênio, oxona e hipoclorito de sódio. Um equivalente de reagente de oxidação é requerido para converter um sulfeto em um sulfóxido, ou um sulfóxido em uma sulfona. Dois equivalentes de reagente de oxidação são requeridos para converter um sulfeto em uma sulfona. Solventes preferidos são tetra-hidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etila, tolueno, diclorometano e água, ou misturas dos mesmos. A reação é opcionalmente realizada na presença de uma base, por exemplo, um carbonato, como hidrogênio carbonato de sódio. A reação é realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C, de preferência de 15°C a 30°C, em particular à temperatura ambiente. Alternativamente, essas transformações podem ser realizadas com uma amina de fórmula (III) ou com uma forma protegida de uma amina de fórmula (III). Para grupos protetores adequados para aminas, vide, por exemplo, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edição, P. G. M. Wuts, T. W. Greene, outubro de 2006.

9) Compostos de fórmula (I), em que G^1 é oxigênio e um de Y^1 , Y^2 e Y^3 é SO=N-R⁹ e os Y^1 , Y^2 e Y^3 restantes são independentemente CR⁷R⁸, podem ser preparados a partir de um composto de fórmula (I) em que G^1 é oxigênio e um de Y^1 , Y^2 e Y^3 é S=N-R⁹ e os Y^1 , Y^2 e Y^3 restantes

são independentemente CR^7R^8 , por tratamento com um reagente de oxidação, como permanganato de potássio, ácido 3-cloroperoxibenzóico ("MCP-BA"), periodato de sódio/óxido de rutênio(II), peróxido de hidrogênio, oxona e hipoclorito de sódio. Um equivalente de reagente de oxidação é requerido para converter uma sulfilimina em uma sulfoximina. Solventes preferidos são tetra-hidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etila, tolueno, diclorometano e água, ou misturas dos mesmos. A reação é opcionalmente realizada na presença de uma base, por exemplo, um carbonato, como hidrogênio carbonato de sódio. A reação é realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C, de preferência de 15°C a 30°C, em particular à temperatura ambiente. Alternativamente, essa transformação pode ser realizada com uma amina de fórmula (III) ou com uma forma protegida de uma amina de fórmula (III). Para grupos protetores adequados para aminas, vide, por exemplo, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edição, P. G. M. Wuts, T. W. Greene, October 2006.

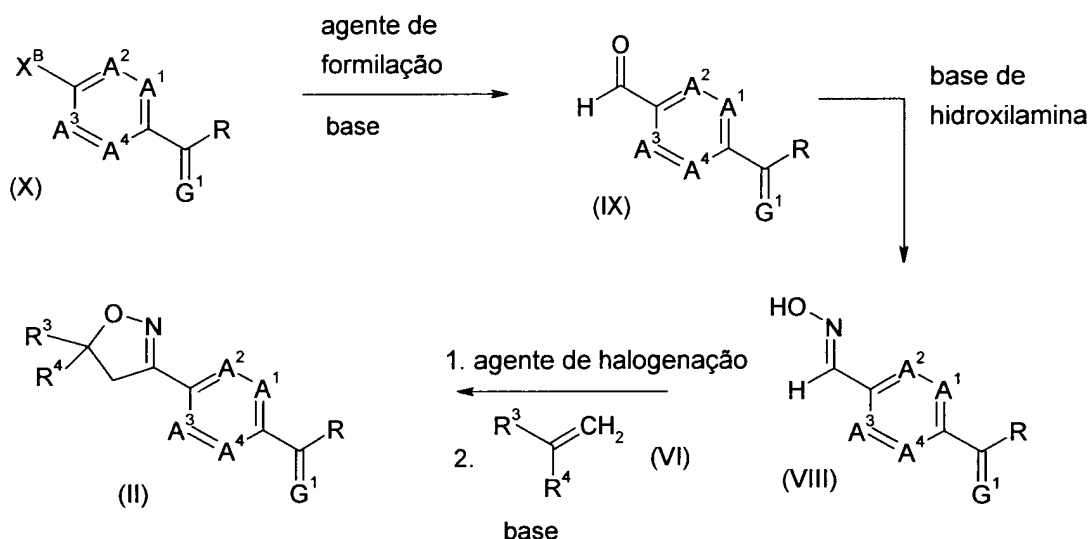
10) Compostos de fórmula (I), em que G^1 é oxigênio e um de Y^1 , Y^2 e Y^3 é $S=N-R^9$ ou $SO=N-R^9$ e os Y^1 , Y^2 e Y^3 restantes são independentemente CR^7R^8 , podem ser preparados a partir de um composto de fórmula (I) em que G^1 é oxigênio e um de Y^1 , Y^2 e Y^3 é S ou SO, respectivamente, e os Y^1 , Y^2 e Y^3 restantes são independentemente CR^7R^8 , por tratamento com um reagente, como azida de sódio em ácido sulfúrico, O-mesitilenossulfonil-hidroilamina ("MSH"), ou métodos catalisador por metal como $R^9N_3/FeCl_2$, $PhI=N-R^9/CuOTf$, $PhI=N-R^9/Cu(OTf)_2$, $PhI=N-R^9/CuPF_6$, $PhI(OAc)_2/R^9-NH_2/MgO/Rh_2(OAc)_4$ ou oxaziridinas (por exemplo, éster terc-butílico de ácido 3-(4-ciano-fenil)-oxaziridina-2-carboxílico). Um equivalente de reagente é requerido para converter um sulfóxido em uma sulfoximina, ou um sulfeto em uma sulfilimina. Alternativamente, essas transformações podem ser realizadas com uma amina de fórmula (III) ou com uma forma protegida de uma amina de fórmula (III). Para grupos protetores adequados para aminas, vide, por exemplo, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edição, P. G. M. Wuts, T. W. Greene, October 2006.

11) Compostos de fórmula (I), em que G^1 é enxofre, podem ser

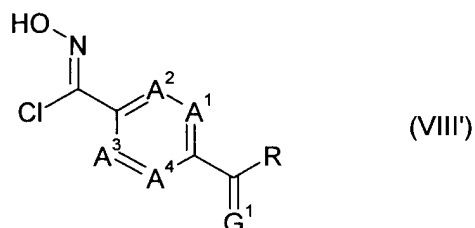
preparados por tratamento de um composto de fórmula (II), em que G^1 é oxigênio e R é OH , C_1 - C_6 alcóxi ou Cl , F ou Br , com um reagente de tio-transferência, como reagente de Lawesson ou pentassulfeto de fósforo antes da elaboração em compostos de fórmula (I), conforme descrito em 1).

5

Esquema 2



12) Alternativamente, compostos de fórmula (II) em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, como metóxi ou *terc*-butóxi, podem ser preparados por reação de uma oxima de fórmula (VIII) em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, como metóxi ou *terc*-butóxi, com um agente de halogenação seguido por um composto vinílico de fórmula (VI) e base conforme mostrado no Esquema 2, em uma reação de duas etapas conforme descrito em 6). O intermediário de fórmula (VIII') em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, como metóxi ou *terc*-butóxi, pode ser opcionalmente isolado (vide Exemplo I12).



15

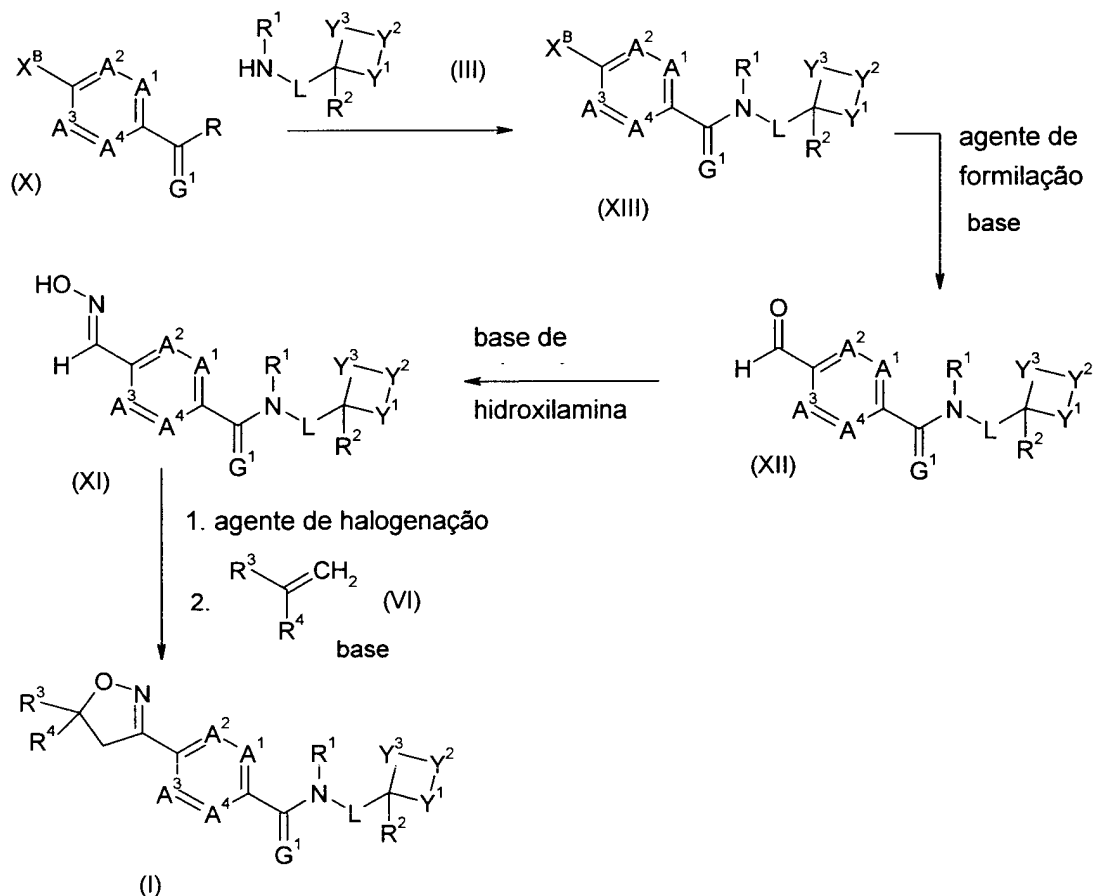
13) Compostos de fórmula (VIII) em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, como metóxi ou *terc*-butóxi, podem ser preparados por reação de um aldeído de fórmula (IX) em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, por

exemplo, metóxi ou *terc*-butóxi, com uma hidroxilamina, como cloridrato de hidroxilamina, conforme descrito em 7).

14) Compostos de fórmula (IX) em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, como metóxi ou *terc*-butóxi, podem ser preparados por reação de um composto de fórmula (X) em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, por exemplo, metóxi ou *terc*-butóxi, e X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, com um agente de formilação, como *N,N*-dimetilformamida. Essas reações são realizadas na presença de uma base, por exemplo, uma base de lítio, como *n*-butil lítio, na presença de um solvente adequado, por exemplo, um solvente polar, como tetra-hidrofurano ou um excesso de *N,N*-dimetilformamida. Compostos de fórmula (X) em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, como metóxi ou *terc*-butóxi, são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

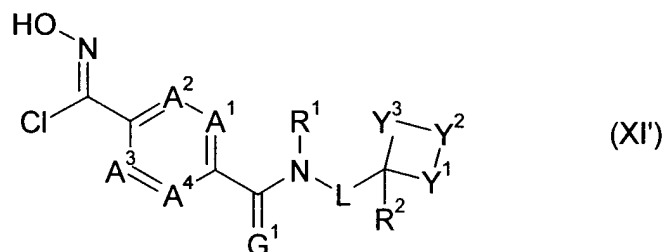
15

Esquema 3



15) Alternativamente, compostos de fórmula (I) em que G^1 é oxi-

gênio, podem ser preparados por reação de uma oxima de fórmula (XI), em que G^1 é oxigênio, com um agente de halogenação seguido por um composto vinílico de fórmula (VI) e base conforme mostrado no Esquema 3, em uma reação de duas etapas conforme descrito em 6). O intermediário de fórmula (XI') em que G^1 é oxigênio, pode ser opcionalmente isolado.

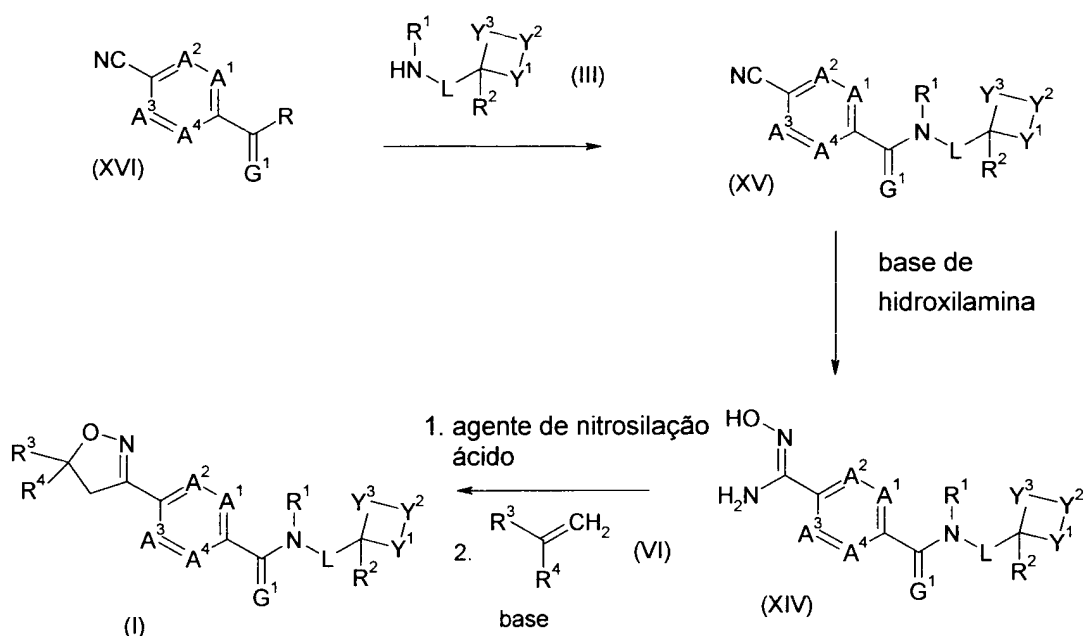


16) Compostos de fórmula (XI), em que G^1 é oxigênio, podem ser preparados por reação de um aldeído de fórmula (XII) em que G^1 é oxigênio, com uma hidroxilamina, como cloridrato de hidroxilamina conforme descrito em 7).

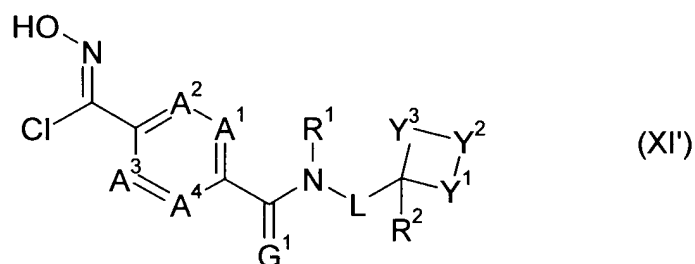
10 17) Compostos de fórmula (XII), em que G^1 é oxigênio, podem ser preparados por reação de um composto de fórmula (XIII) em que G^1 é oxigênio e X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, com um agente de formilação, como *N,N*-dimetilformamida, conforme descrito em 13).

15 18) Compostos de fórmula (XIII) em que G^1 é oxigênio e X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, podem ser preparados por reação de um derivado ácido de fórmula (X) em que G^1 é oxigênio e R é OH, C_1 - C_6 alcóxi ou Cl, F ou Br, e X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, com uma amina de fórmula (III) conforme descrito em 1).

20

Esquema 4

- 19) Alternativamente, compostos de fórmula (I), em que G^1 é o-
 xigênio, podem ser preparados por reação de uma N-hidróxi-amidina de
 fórmula (XIV), em que G^1 é oxigênio, e um composto vinílico de fórmula (VI)
 5 em uma reação de duas etapas conforme mostrado no Esquema 4. Na pri-
 meira etapa, a N-hidróxi-amidina de fórmula (XIV), em que G^1 é oxigênio, é
 reagida com um agente de nitrosilação, como nitrito de sódio, na presença
 de um ácido, como ácido clorídrico aquoso. A primeira etapa é realizada a
 uma temperatura de -20°C a $+30^\circ\text{C}$, de preferência de -5°C a $+10^\circ\text{C}$.



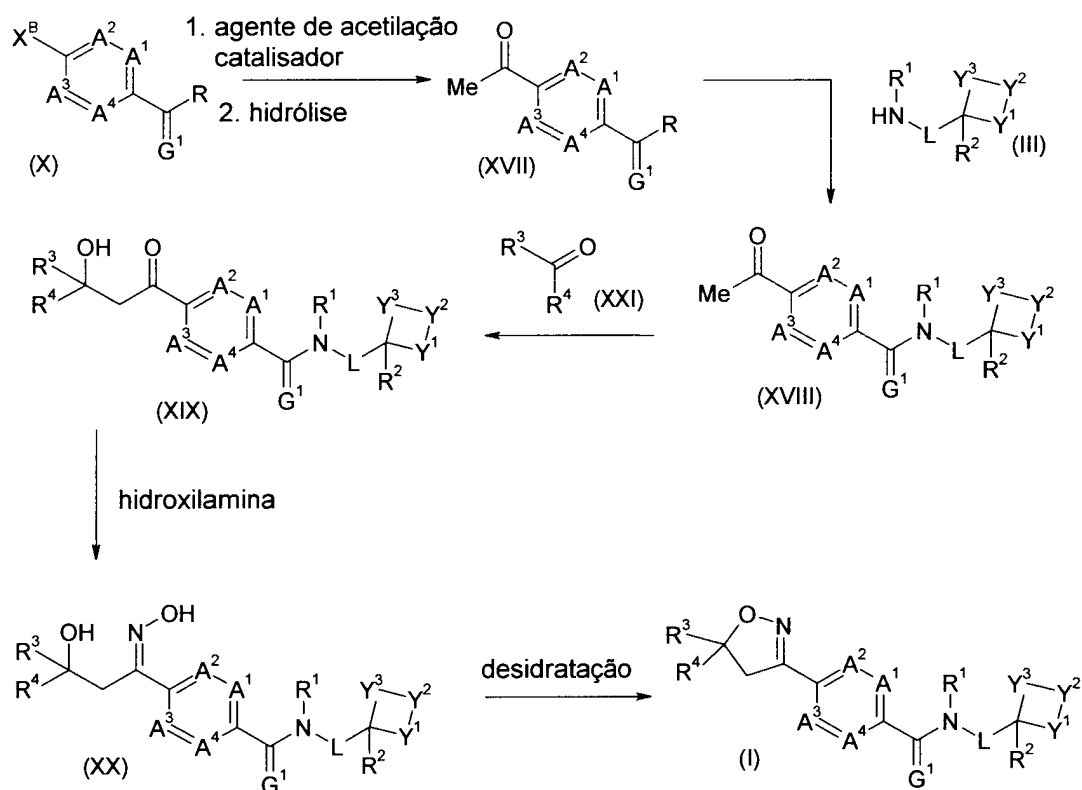
- 10 Na segunda etapa, o intermediário cloro hidróxi imina de fórmula
 (XI'), em que G^1 é oxigênio, é reagido com o composto vinílico de fórmula
 (VI) na presença de uma base, por exemplo, uma base orgânica, como trieti-
 lamina, ou uma base inorgânica, como hidrogênio carbonato de sódio, na
 presença de um solvente adequado, por exemplo, um solvente polar, como
 15 *N,N*-dimetilformamida ou isopropanol. É possível conduzir essas duas eta-

pas separadamente e, opcionalmente, isolar o intermediário cloro hidróxi imina ou, mais convenientemente, conduzir essas duas etapas sucessivamente em um recipiente de reação, sem isolamento do intermediário. A segunda etapa é realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C, de preferência de 15°C a 30°C, em particular à temperatura ambiente.

20) Compostos de fórmula (XIV) em que G^1 é oxigênio, podem ser preparados por reação de uma nitrila de fórmula (XV), em que G^1 é oxigênio, com uma hidroxilamina, como cloridrato de hidroxilamina conforme descrito em 7).

21) Compostos de fórmula (XV) em que G^1 é oxigênio, podem ser preparados por reação de um derivado ácido de fórmula (XVI) 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) conforme descrito em 1). Compostos de fórmula (XVI) em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, como metóxi ou *terc*-butóxi, são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Alternativamente, compostos de fórmula (XV), em que G^1 é oxigênio, podem ser preparados por deslocamento de um grupo removível de um composto de fórmula (XII), em que G^1 é oxigênio, com um grupo ciano.

Esquema 5



- 22) Alternativamente, compostos de fórmula (I), em que G^1 é o-
 xigênio, podem ser preparados por ciclização de um composto de fórmula
 (XX) em que G^1 é oxigênio, conforme mostrado no Esquema 5. A ciclização
 5 de um composto de fórmula (XX) também pode ser chamada de desidrata-
 ção de um composto de fórmula (XX). Essas reações normalmente são rea-
 lizadas na presença de um ácido, por exemplo, um ácido inorgânico, como
 ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou um ácido sulfônico, como, opcional-
 mente em um solvente como água, etanol ou tetra-hidrofurano, ou misturas
 10 dos mesmos. A reação é realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C , de
 preferência de 40°C a 80°C . Condições experimentais representativas para
 essa transformação são descritas em Synthetic Communications 2003, 23,
 4163-4171. Alternativamente, a desidratação pode ser realizada usando-se
 um agente de desidratação, como pentóxido de fósforo, em um solvente,
 15 como clorofórmio, a uma temperatura de -20°C a $+50^{\circ}$, de preferência a
 0°C , conforme descrito no Journal of Heterocyclic Chemistry 1990, 27, 275.
 Alternativamente, a ciclização pode ser realizada sob condições de Mitsuno-

bu envolvendo o tratamento de um composto de fórmula (XX) com uma fosfina, como trifenilfosfina, e um reagente de azodicarboxilato, como azodicarboxilato de dietila, azodicarboxilato de di-isopropila ou azodicarboxilato de dicitlo-hexila, em um solvente, como tetra-hidrofurano, a uma temperatura de 0°C a 80°C, de preferência de 0°C à temperatura ambiente.

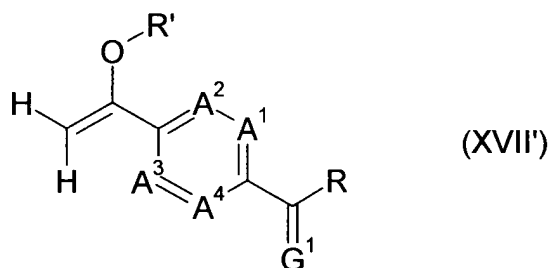
23) Compostos de fórmula (XX), em que G¹ é oxigênio, podem ser preparados por reação de uma β-hidróxi cetona de fórmula (XIX), em que G¹ é oxigênio, com uma hidroxilamina, como cloridrato de hidroxilamina. Essas reações são realizadas opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, uma base orgânica, como trietilamina ou acetato de sódio, ou uma base inorgânica, como hidrogênio carbonato de sódio, opcionalmente na presença de um solvente, por exemplo, um álcool, como metanol ou etanol, ou água, ou misturas dos mesmos. A reação é realizada a uma temperatura de 0°C a 100°C, de preferência de 15°C a 30°C, em particular à temperatura ambiente.

24) Compostos de fórmula (XIX), em que G¹ é oxigênio, podem ser preparados por reação do tipo aldol de uma metil cetona de fórmula (XVIII), em que G¹ é oxigênio, com uma cetona de fórmula (XXI). Essas reações normalmente são realizadas na presença de uma base, como hidreto de sódio, hidreto de lítio, di-isopropilamida de lítio ou hexametildissilazida de lítio, em um solvente, como tetra-hidrofurano, a uma temperatura de -78°C a +100°C, de preferência de 0°C a +80°C. Alternativamente, a reação pode ser realizada usando-se um ácido de Lewis, como tetracloreto de titânio, e uma amina, como trietilamina, di-isopropiletilamina, tetrametiletilenodiamina ("TMEDA") ou tributilamina, em um solvente, como diclorometano, a uma temperatura de -78°C à temperatura ambiente, de preferência a -78°C. Condições representativas para essa transformação são dadas em Tetrahedron Letters 1997, 38, 8727-8730. Cetonas de fórmula (XXI) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

25) Compostos de fórmula (XVIII), em que G¹ é oxigênio, podem ser preparados por reação de um derivado ácido de fórmula (XVII) em que

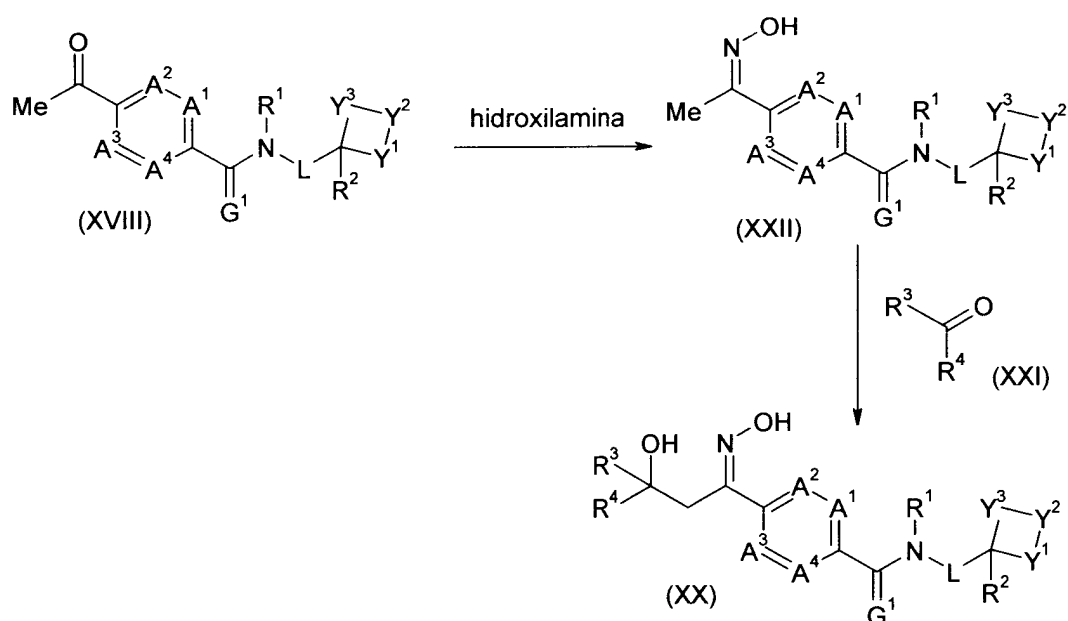
G^1 é oxigênio e R é OH, C_1 - C_6 alcóxi ou Cl, F ou Br, com uma amina de fórmula (III) conforme descrito em 1).

- 26) Compostos de fórmula (XVII), em que G^1 é oxigênio e R é C_1 - C_6 alcóxi, podem ser preparados por reação de um composto de fórmula (X) em que G^1 é oxigênio e X^B é um grupo removível, por exemplo, um halogênio, como bromo, com um reagente de acetilação, como tributil(1-etoxivinil)estanho, éter etil vinílico ou éter butil vinílico, na presença de um catalisador, como paládio(0) tetraquis(trifenilfosfina), em um solvente, como tetra-hidrofurano ou tolueno, a uma temperatura de 60°C a 110°C. A reação pode fornecer um intermediário de fórmula (XVII') em que G^1 é oxigênio e R' é C_1 - C_6 alquila, que pode ser hidrolisado em um composto de fórmula (XVII) em que G^1 é oxigênio. Alternativamente, a reação pode fornecer diretamente um composto de fórmula (XVII) em que G^1 é oxigênio.



- A hidrólise do intermediário de fórmula (XVII') em que G^1 é oxigênio, caso requerido, normalmente é realizada na presença de um ácido, como ácido clorídrico, em um solvente, como água ou acetato de etila, ou misturas dos mesmos, a uma temperatura de 0°C a 50°C, de preferência, à temperatura ambiente.

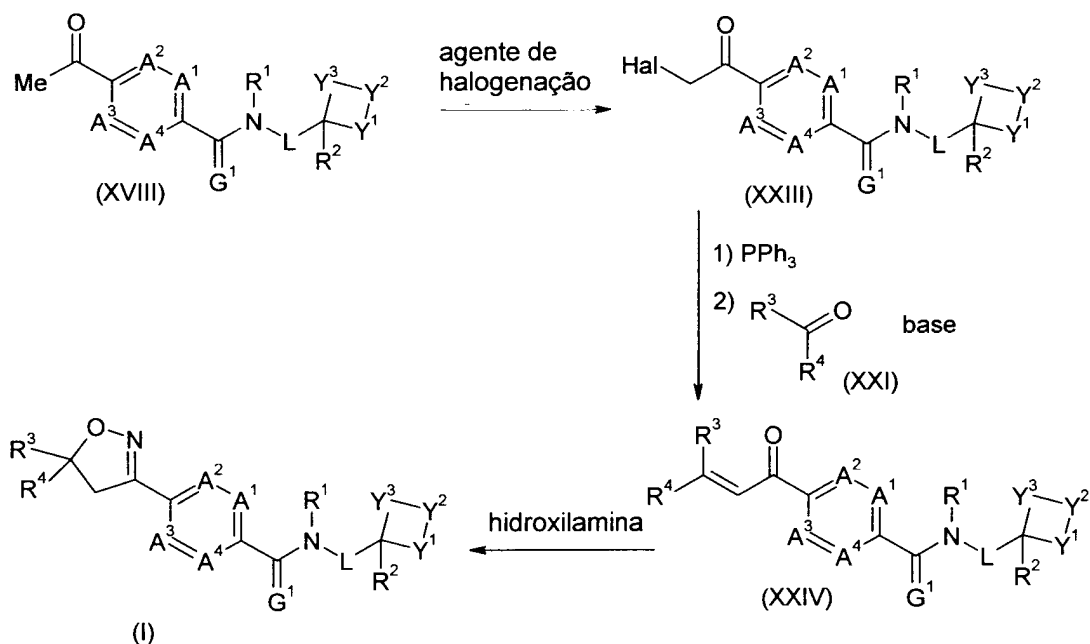
Esquema 6



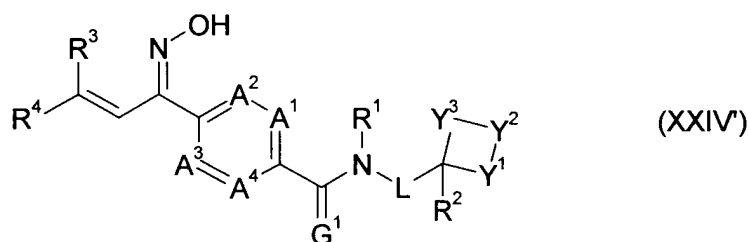
27) Alternativamente, compostos de fórmula (XX), em que G^1 é oxigênio, podem ser preparados por reação de uma metil oxima de fórmula (XXII), em que G^1 é oxigênio, com uma cetona de fórmula (XXI) em uma reação do tipo aldol, conforme mostrado no Esquema 6. Essas reações normalmente são realizadas por tratamento da metil oxima de fórmula (XXII), em que G^1 é oxigênio, com uma base, como *n*-butil lítio, di-isopropilamida de lítio ou hexametildissilazida de lítio, em um solvente, como tetra-hidrofurano, a uma temperatura de -78°C à temperatura ambiente, de preferência de -20°C a 0°C , seguido pela adição da cetona de fórmula (XXI) a uma temperatura de -78°C a 0°C , de preferência a 0°C . Condições representativas para essa transformação podem ser encontradas em Synthetic Communications 2003, 23, 4163-4171.

28) Compostos de fórmula (XXII), em que G^1 é oxigênio, podem ser preparados por reação de uma metil cetona de fórmula (XVIII), em que G^1 é oxigênio, com uma hidroxilamina conforme descrito em 23).

Esquema 7



- 29) Alternativamente, compostos de fórmula (I), em que G^1 é o oxigênio, podem ser obtidos por reação de uma cetona insaturada de fórmula (XXIV), em que G^1 é oxigênio, com uma hidroxilamina, como cloridrato de hidroxilamina, conforme mostrado no Esquema 7. Essas reações podem ser realizadas opcionalmente na presença de uma base, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, em um solvente, como metanol, etanol ou água, ou misturas dos mesmos, a uma temperatura de 0°C a 100°C , de preferência da temperatura ambiente a 80°C . Essas condições são descritas, por exemplo, em J. Indian Chemical Society 1988, 65(9), 640-2. Essas reações podem opcionalmente levar a intermediários novos de fórmula (XXIV')



- Esses intermediários podem ser convertidos em compostos de fórmula (I) na presença de um ácido, como ácido clorídrico ou ácido acético, ou misturas dos mesmos, ou uma base, como metóxido de sódio, opcionalmente em um solvente, como metanol ou éter dietílico, a uma temperatura

de 0°C a 100°C. Procedimentos representativos para essa reação são descritos em Eur. J. Org. Chem. 2002, p 1919.

30) Compostos de fórmula (XXIV), em que G¹ é oxigênio, podem ser obtidos por vários métodos. Por exemplo, podem ser preparados por reação, em uma primeira etapa, de um composto de fórmula (XXIII) em que G¹ é oxigênio e Hal é um halogênio, como bromo ou cloro, com uma fosfina, como trifenilfosfina. Essas reações normalmente são realizadas em um solvente, como tolueno, a uma temperatura da temperatura ambiente a 150°C, de preferência de 80°C a 120°C. Em uma segunda etapa, o intermediário é tratado com uma cetona de fórmula (XXI) e uma base, como *n*-butil lítio ou trietilamina, em um solvente, como tetra-hidrofurano, a uma temperatura de -78°C a +100°C, de preferência da temperatura ambiente a +80°C. Essas condições são descritas, por exemplo, no Journal of Organic Chemistry 2006, 71(9), 3545-3550.

31) Compostos de fórmula (XXIII), em que G¹ é oxigênio e Hal é um halogênio, como bromo ou cloro, podem ser preparados por reação de uma metil cetona de fórmula (XVIII), em que G¹ é oxigênio, com um agente de halogenação, como bromo ou cloro, em um solvente, como ácido acético, a uma temperatura de 0°C a 50°C, de preferência da temperatura ambiente a 40°C.

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 de invertebrados, por exemplo, pragas de ácaros, nematódeos e moluscos. Insetos, ácaros, nematódeos e moluscos são, daqui por diante, coletivamente chamados de pragas. As pragas que podem ser combatidas e controladas com o uso dos compostos da invenção incluem pragas associadas à agricultura (esse termo incluindo o cultivo de colheitas para alimentação e produtos de fibras), horticultura e criação de animais, animais de companhia, silvicultura e armazenamento de produtos de origem vegetal (como frutas, grãos e madeira); as pragas associadas a danos a estruturas humanas e à transmissão de

doenças de homens e animais; e também pragas incômodas (tais como moscas).

Exemplos de espécies de pragas que podem ser controladas pelos compostos de fórmula (I) incluem: *Myzus persicae* (afídio), *Aphis gossypii* (afídio), *Aphis fabae* (afídio), *Lygus* spp. (percevejos), *Dysdercus* spp. (percevejos), *Nilaparvata lugens* (gafanhoto marrom), *Nephotettix inciticeps* (gafanhoto), *Nezara* spp. (percevejos de cheiro), *Euschistus* spp. (percevejos de cheiro), *Leptocoris* spp. (percevejos de cheiro), *Frankliniella occidentalis* (tripes), *Thrips* spp. (tripes), *Leptinotarsa decemlineata* (besouro de batata do Colorado), *Anthonomus grandis* (gorgulho), *Aonidiella* spp. (cchonilhas), *Trialeurodes* spp. (moscas brancas), *Bemisia tabaci* (mosca branca), *Ostrinia nubilalis* (broca do milho europeia), *Spodoptera littoralis* (lagarta de algodão), *Heliothis virescens* (lagarta do tabaco), *Helicoverpa armigera* (lagarta de algodão), *Helicoverpa zea* (lagarta de algodão), *Sylepta derogata* (lagarta de algodão), *Pieris brassicae* (borboleta branca), *Plutella xylostella* (mariposa diamante), *Agrotis* spp. (lagartas), *Chilo suppressalis* (broca do caule de arroz), *Locusta migratoria* (gafanhoto), *Chortiocetes terminifera* (gafanhoto), *Diabrotica* spp. (lagarta de raiz), *Panonychus ulmi* (ácaro vermelho europeu), *Panonychus citri* (ácaro vermelho de cítricos), *Tetranychus urticae* (ácaro aranha), *Tetranychus cinnabarinus* (ácaro aranha carmim), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro da ferrugem de cítricos), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro largo), *Brevipalpus* spp. (ácaros planos), *Boophilus microplus* (carrapato do gado), *Dermacentor variabilis* (carrapato de cães americano), *Ctenocephalides felis* (pulga de gatos), *Liriomyza* spp. (mosca minadora), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Culex* spp. (mosquitos), *Lucilia* spp. (verejeiras), *Blattella germanica* (barata), *Periplaneta americana* (barata), *Blatta orientalis* (barata), cupins Mastotermitidae (por exemplo, *Mastotermes* spp.), Kalotermitidae (por exemplo, *Neotermes* spp.), Rhinotermitidae (por exemplo, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus*, e *R. santonensis*) e os Termitidae (por exemplo, *Globitermes enxofreeus*), *Solenopsis geminata* (formiga de fogo), *Monomorium pha-*

raonis (formiga do faraó), *Damalinia* spp. e *Linognathus* spp. (piolhos que mordem e sugam), *Meloidogyne* spp. (nematódeos de nó de raiz), *Globodera* spp. e *Heterodera* spp. (nematódeos de cistos), *Pratylenchus* spp. (nematódeos de lesões), *Rhodopholus* spp. (nematódeos de banana), *Tylenchulus* spp. (nematódeos de cítricos), *Haemonchus contortus* (nematódeo de ruminantes), *Caenorhabditis elegans* (nematódeo do vinagre), *Trichostrongylus* spp. (nematódeos gastrointestinais) e *Deroceras reticulatum* (lesma).

A invenção apresenta, portanto, um método de combate e controle de insetos, ácaros, nematódeos ou moluscos que compreende a aplicação de uma quantidade inseticida, acaricida, nematicida ou moluscicida-
mente eficaz de um composto de fórmula (I), ou de uma composição con-
tendo um composto de fórmula (I), a uma praga, ao local de uma praga, de
preferência, uma planta, ou a uma planta suscetível a ataque por uma pra-
ga. Os compostos de fórmula (I) são, de preferência, usados contra insetos,
ácaros ou nematódeos.

O termo "planta", conforme aqui usado, inclui mudas, arbustos e árvores.

Colheitas devem ser entendidas como também incluindo as colheitas que foram tornadas tolerantes a herbicidas ou classes de herbicidas
(por exemplo, inibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO e HPPD) por métodos
convencionais de cruzamento ou por engenharia genética. Um exemplo de
uma colheita que foi tornada tolerante a imidazolinonas, por exemplo, ima-
zamox, por métodos convencionais de reprodução é a colza de verão Clear-
field® (canola). Exemplos de colheitas que foram tornadas tolerantes a her-
bicidas por métodos de engenharia genética incluem, por exemplo, varieda-
des de milho resistentes a glifosato e glufosinato comercialmente disponí-
veis sob os nomes comerciais RoundupReady® e LibertyLink®.

As colheitas também devem ser entendidas como sendo aque-
las que foram tornadas resistentes a insetos danosos por métodos de enge-
nharia genética, por exemplo, milho Bt (resistente à broca do milho europeia),
algodão Bt (resistente à broca do algodão) e também batatas Bt (resis-
tente ao besouro do Colorado). 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),
5 NatureGard® e Protexcta®.

Colheitas ou seus materiais de sementes podem ser resistentes a herbicidas e, ao mesmo tempo, resistentes à alimentação por insetos (eventos transgênicos "empilhados"). Por exemplo, as sementes podem ter a capacidade de expressar uma proteína Cry3 inseticida, ao mesmo tempo
10 em que são tolerantes a glifosato.

As colheitas também devem ser entendidas como sendo as que são obtidas por métodos convencionais de cruzamento ou engenharia genética e contêm os chamados traços de produção (por exemplo, melhor estabilidade ao armazenamento, valor nutricional mais elevado e melhor sabor).

15 Para aplicar um composto de fórmula (I) como um inseticida, acaricida, nematicida ou moluscicida a uma praga, ao local de uma praga, ou a uma planta suscetível a ataque por uma praga, um composto de fórmula (I) normalmente é formulado em uma composição que inclui, além do composto de fórmula (I), um diluente ou veículo inerte adequado e, opcio-
20 nalmente, um agente tensoativo (SFA). SFAs são substâncias químicas que são capazes de modificar as propriedades de uma interface (por exemplo, interfaces líquido/sólido, líquido/ar ou líquido/líquido) por redução da tensão interfacial e, dessa forma, levar a alterações em outras propriedades (por exemplo, dispersão, emulsificação e umectação). É preferível que todas as
25 composições (tanto formulações sólidas, quanto líquidas) compreendam, em peso, de 0,0001 a 95%, mais preferivelmente de 1 a 85%, por exemplo, de 5 a 60%, de um composto de fórmula (I). A composição é geralmente usada para o controle de pragas, de modo que um composto de fórmula (I) seja aplicado a uma taxa de 0,1 g a 10 kg por hectare, de preferência de 1 g a 6
30 kg por hectare, mais preferivelmente de 1 g a 1 kg por hectare.

Quando usado como revestimento de sementes, um composto de fórmula (I) é usado a uma taxa de 0,0001 g a 10 g (por exemplo, de

0,001 g ou 0,05 g), de preferência de 0,005 g a 10 g, mais preferivelmente de 0,005 g a 4 g, por quilograma de sementes.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma composição inseticida, acaricida, nematicida ou moluscicida compreendendo uma
5 quantidade inseticida, acaricida, nematicida ou moluscicidamente eficaz de um composto de fórmula (I) e um veículo ou diluente adequado para ela. A composição é, de preferência, uma composição inseticida, acaricida, nematicida ou moluscicida.

As composições podem ser escolhidas de inúmeros tipos de
10 formulações, incluindo pós polvilháveis (DP), pós solúveis (SP), grânulos solúveis em água (SG), grânulos dispersáveis em água (WG), pós umectáveis (WP), grânulos (GR) (de liberação lenta ou rápida), concentrados solúveis (SL), líquidos miscíveis em óleo (OL), líquidos em volume ultrabaixo (UL), concentrados emulsificáveis (EC), concentrados dispersáveis (DC),
15 emulsões (tanto de óleo em água (EW), quanto de água em óleo (EO)), microemulsões (ME), concentrados em suspensão (SC), aerossóis, formulações de névoa/fumaça, suspensões em cápsulas (CS) e formulações para tratamento de sementes. O tipo de formulação escolhido em qualquer caso dependerá da finalidade particular considerada e das propriedades físicas,
20 químicas e biológicas do composto de fórmula (I).

Pós para empoação (DP) podem ser preparados por misturação de um composto de fórmula (I) com um ou mais diluentes sólidos (por exemplo, argilas naturais, caulim, pirofilita, bentonita, alumina, montmorilonita, diatomito, giz, terras diatomáceas, fosfatos de cálcio, carbonatos de cálcio e de magnésio, enxofre, cal, farinhas, talco e outros veículos sólidos orgânicos e inorgânicos) e trituração mecânica da mistura em um pó fino.
25

Pós solúveis (SP) podem ser preparados por misturação de um composto de fórmula (I) com um ou mais sais inorgânicos solúveis em água (como bicarbonato de sódio, carbonato de sódio ou sulfato de magnésio) ou
30 um ou mais sólidos orgânicos solúveis em água (como um polissacarídeo) e, opcionalmente, um ou mais agentes umectantes, um ou mais agentes dispersantes ou uma mistura dos ditos agentes para melhorar a dispersibilidade.

de/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).

5 Pós umectáveis (WP) podem ser preparados por misturação de um composto de fórmula (I) com um ou mais diluentes ou veículos sólidos, um ou mais agentes umectantes e, de preferência, um 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).

10 Grânulos (GR) podem ser formulados por granulação de 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 pré-formados por absorção de um composto de fórmula (I) (ou sua solução em um agente adequado) em um material granular poroso (como pedra-pomes, argilas atapulgita, terra de fuller, diatomito, terras diatomáceas ou sabugos de milho triturados) ou por adsorção de um composto de fórmula (I) (ou sua solução em um agente adequado) em um material de núcleo duro (como areias, silicatos, carbonatos, sulfatos ou fosfatos minerais) e secagem, caso necessário. Agentes que

15 são comumente usados para auxiliar a absorção ou adsorção incluem solventes (como solventes de petróleo alifáticos e aromáticos, álcoois, éteres, cetonas e ésteres) e agentes de adesão (como acetatos de polivinila, álcoois polivinílicos, dextrinas, açúcares e óleos vegetais). Um ou mais outros aditivos também podem ser incluídos em grânulos (por exemplo, um agente

20 emulsificador, agente umectante ou agente dispersante).

Concentrados dispersáveis (DC) podem ser preparados por dissolução de um composto de fórmula (I) em água ou um solvente orgânico, como uma cetona, álcool ou éter glicólico. Essas soluções podem conter um agente tensoativo (por exemplo, para melhorar a diluição em água ou evitar

25 a cristalização em um tanque de pulverização).

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

mula (I) em um solvente orgânico (opcionalmente contendo um ou mais agentes umectantes, um ou mais agentes emulsificadores ou uma mistura dos ditos agentes). Solventes orgânicos adequados para uso 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 ácido C₈-C₁₀ graxo) e hidrocarbonetos clorados. Um produto EC pode emulsificar espontaneamente pela adição à água, para produzir uma emulsão com estabilidade suficiente para permitir aplicação por pulverização mediante equipamento apropriado. A preparação de uma EW envolve a obtenção de um composto de fórmula (I) como um líquido (se não for um líquido à temperatura ambiente, pode ser derretido a uma temperatura razoável, tipicamente abaixo de 70°C) ou em solução (por dissolução em um solvente apropriado) e, então, emulsificação do líquido ou solução resultante em água contendo um ou mais SFAs, sob alto cisalhamento, para produzir uma emulsão. Solventes adequados para uso em EWs incluem óleos vegetais, hidrocarbonetos clorados (como clorobenzenos), solventes aromáticos (como alquilbenzenos ou alquilnaftalenos) e outros solventes orgânicos apropriados que tenham baixa solubilidade em água.

Microemulsões (ME) podem ser preparadas por misturação de água com uma mistura de um ou mais solventes com um ou mais SFAs, para produzir espontaneamente uma formulação líquida isotrópica termodinamicamente estável. Um composto de fórmula (I) está presente inicialmente na água ou na mistura de solvente/SFA. Solventes adequados para uso em MEs incluem aqueles acima descritos para uso em ECs ou em EWs. Uma ME pode ser um sistema de óleo-em-água ou de água-em-óleo (em que o sistema estará presente podendo ser determinado por medições de condutividade) e pode ser adequada para misturação de pesticidas solúveis em água e solúveis em óleo na mesma formulação. Uma ME é adequada

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

Concentrados em 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 com esferas ou glóbulos 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 em que as partículas sedimentam. Alternativamente, um composto de fórmula (I) pode ser moído a seco e adicionado a água, contendo agentes acima descritos, para produzir o produto final desejado.

Formulações de aerossol compreendem um composto de fórmula (I) e um propelente adequado (por exemplo, *n*-butano). Um composto de fórmula (I) também pode ser dissolvido ou dispersado em um meio adequado (por exemplo, água ou um líquido miscível em água, como *n*-propanol) para fornecer composições para uso em bombas de pulverização não-pressurizadas e operadas manualmente.

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

Suspensões em cápsulas (CS) podem ser preparadas de maneira similar à preparação de formulações EW, mas com um estágio de polimerização adicional, de modo que se obtenha 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 ele. O invólucro polimérico pode ser produzido por uma reação de policondensação interfacial ou por um procedimento de coacervação. As composições podem proporcionar uma liberação controlada do composto de fórmula (I) e podem ser usadas para tratamento de sementes. Um composto de fórmula (I) também pode ser formulado em uma matriz

polimérica biodegradável para proporcionar 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 a umectação, retenção ou distribuição sobre superfícies; a resistência à chuva sobre superfícies tratadas; ou a captação ou mobilidade de um composto de fórmula (I)). Esses aditivos incluem agentes tensoativos, aditivos para pulverização à base de óleos, por exemplo, certos óleos minerais ou óleos vegetais naturais (como óleo de soja e de colza), e misturas desses com outros adjuvantes de biointensificação (ingredientes que podem ajudar ou modificar a ação de um composto de fórmula (I)).

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

Agentes umectantes, agentes dispersantes e agentes emulsificadores podem ser SFAs 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 amina.

SFAs aniônicos adequados incluem sais de metais alcalinos de ácidos graxos, sais de monoésteres alifáticos de 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-*isopropila* e tri-*isopropil*-naftaleno sulfonatos de sódio), éter sulfatos, álcool éter sulfatos (por exemplo, laureth-3-sulfato de sódio), éter carboxilatos (por exemplo, laureth-3-carboxilato de sódio), ésteres de fosfato (produtos da reação entre um ou
5 mais álcoois graxos e ácido fosfórico (predominantemente mono-ésteres) ou pentóxido de fósforo (predominantemente di-ésteres), por exemplo, a reação entre álcool laurílico e ácido tetrafosfórico; além disso, esses produtos podem ser etoxilados), sulfossuccinamatos, parafina ou olefina sulfonatos, tau-
ratos 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 dos mesmos, com álcoois graxos (como álcool
15 oleílico 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 dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno; polímeros de blocos (compreendendo óxido de etileno e óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por exemplo, ésteres
20 polietileno glicólicos de ácidos graxos); óxidos de amina (por exemplo, óxido de lauril dimetil amina); e lecitinas.

Agentes de suspensão adequados incluem coloides hidrofílicos (como polissacarídeos, polivinilpirrolidona ou carboximetilcelulose sódica) e argilas de inchamento (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, formulado ou não formulado, às pragas ou ao local das pragas (como o habitat das pragas, ou uma planta em crescimento passível de infestação pelas pragas) ou a qualquer parte da planta, incluindo a folha-
30 gem, caules, ramos ou rebentos, a sementes antes de ser plantada ou a outros meios nos quais as plantas estejam crescendo ou venham a ser plantadas (como o solo em volta das raízes, o solo em geral, água de arrozais

ou sistemas de cultura hidropônica), diretamente ou pode ser pulverizado sobre, empoado sobre, aplicado por imersão, aplicado como uma formulação de creme ou pasta, aplicada como um vapor ou aplicada mediante distribuição ou incorporação de uma composição (como uma composição granular ou uma composição acondicionada em uma bolsa solúvel em água) no solo ou em um ambiente aquoso.

Um composto de fórmula (I) também pode ser injetado nas plantas ou pulverizado sobre a vegetação usando técnicas de pulverização eletrodinâmica ou outros métodos de baixo volume, ou aplicado por sistemas de irrigação na terra ou aérea.

Composições para uso como preparações aquosas (soluções ou dispersões aquosas) são em geral supridos na forma de um concentrado contendo uma alta proporção do ingrediente ativo, o concentrado sendo adicionado à água antes do uso. Frequentemente se requer que esses concentrados, que podem incluir DCs, SCs, ECs, EWs, MEs, SGs, SPs, WPs, WGs e CSs, suportem o armazenamento durante períodos prolongados e, depois desse armazenamento, sejam capazes de adição à água para formar preparações aquosas que permaneçam homogêneas durante um tempo suficiente para permitir que sejam aplicadas por equipamento de pulverização convencional. Essas preparações aquosas podem conter quantidades variáveis de um composto de fórmula (I) (por exemplo, 0,0001 a 10%, em peso) dependendo da finalidade para a qual sejam 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. As misturas contêm, de preferência, até 25% em peso do composto de fórmula (I).

A invenção, portanto, também apresenta uma composição fertilizante compreendendo um fertilizante e um composto de fórmula (I).

As composições desta invenção podem conter outros compostos com atividade biológica, por exemplo, micronutrientes ou compostos com atividade fungicida ou que possuam atividade reguladora do crescimento de

plantas, 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, fungicida, agente sinérgico, herbicida ou regulador do crescimento de plantas, quando apropriado. Um ingrediente ativo adicional pode: fornecer uma composição com um espectro de atividade mais amplo ou persistência aumentada em um local; sinergizar a atividade ou complementar a atividade (por exemplo, por aumento da velocidade do efeito ou superação da repelência) do composto de fórmula (I); ou ajudar a superar ou evitar o desenvolvimento de resistência a componentes individuais. O ingrediente ativo adicional particular dependerá da utilidade desejada da composição. Exemplos de pesticidas adequados incluem os seguintes:

a) Piretroides, como permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cialotrina (em particular lambda-cialotrina), 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;

b) Organofosfatos, como profenofos, sulprofos, acefato, metilparation, azinfos-metil, demeton-s-metil, heptenofos, tiometon, fenamifos, monocrotofos, profenofos, triazofos, metamidofos, dimetoato, fosfamidon, malation, clorpirifos, fosalone, terbufos, fensulfotion, fonofos, forato, foxim, pirimifos-metil, pirimifos-etil, fenitrothion, fostiazato ou diazinon;

c) Carbamatos (incluindo carbamatos de arila), como pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofuran, furatiocarb, etiofencarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfan, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomila ou oxamila;

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

e) Compostos de estanho orgânicos, como ciexaestanho, óxido de fenbutaestanho ou azocicloestanho;

f) Pirazóis, como tebufenpirad e fenpiroximato;

g) Macrolidas, como avermectinas ou milbemicinas, por exem-

- plo, abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina, espinosad, azadiractina ou espinetoram;
- h) Hormônios ou feromônios;
 - i) Compostos de organocloro, como endosulfan (em particular alfa-endosulfan), hexacloreto de benzeno, DDT, clordano ou dieldrina;
 - 5 j) Amidinas, como clordimeform ou amitraz;
 - k) Agentes fumigantes, como cloropicrina, dicloropropano, brometo de metila ou metam;
 - l) Compostos neonicotinoides, como imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid, nitenpiram, dinotefurano, tiametoxam, clotianidina, nitiazina ou flonicamid;
 - 10 m) Diacilidrazinas, como tebufenozida, cromafenozida ou metoxifenozida;
 - n) Éteres difenílicos, como diofenolan ou piriproxifeno;
 - 15 o) Indoxacarb;
 - p) Clorfenapir;
 - q) Pimetrozina;
 - r) Espirotetramat, espirodiclofen ou espiromesifen;
 - s) Diamidas, como flubendiamida, clorantraniliprol (Rynaxypir®)
 - 20 ou ciantraniliprol;
 - t) Sulfoxaflor; ou
 - u) Metaflumizona.

Além das grandes classes químicas de pesticidas acima relacionadas, outros pesticidas com alvos particulares podem ser empregados na composição, caso apropriado, para a utilidade desejada da composição. Por exemplo, podem-se empregar inseticidas seletivos para colheitas particulares, por exemplo, inseticidas específicos para brocas de caules (como cartap) ou inseticidas específicos para gafanhotos (como buprofezin) para uso em arroz. Alternativamente, inseticidas ou acaricidas específicos para espécies/estágios de insetos particulares também podem ser incluídos nas composições (por exemplo, acaricidas ovo-larvicidas, como clofentezina, flubenzimina, hexitiazox ou tetradifon; acaricidas motilicidas, como dicofol ou pro-

pargita; acaricidas, como bromopropilato ou clorobenzilato; ou reguladores do crescimento, como hidrametilnon, ciromazina, metopreno, clorfluazuron ou diflubenzuron).

Exemplos de compostos fungicidas que podem ser incluídos na
 5 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, α -[*N*-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]- γ -butirolactona, 4-cloro-2-ciano-*N,N*-dimetil-5-*p*-tolilimidazol-1-sulfonamida (IKF-916, ciamidazosulfamid), 3-5-dicloro-*N*-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), *N*-alil-4,5,-dimetil-2-trimetil-sililtiofeno-3-carboxamida (MON65500), *N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenóxi)propionamida (AC382042), *N*-(2-metóxi-5-piridil)-ciclopropano carboxamida, acibenzolar (CGA245704), alanicarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxila, benomila, biloxazol, bitertanol, blasticidina
 15 S, bromuconazol, bupirimato, captafol, captan, carbendazim, cloridrato de carbendazim, carboxina, carpropamid, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, clorotalonil, clorozolinato, clozilacon, compostos contendo cobre como oxiclreto de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre e mistura de Bordeaux, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, debacarb, 1,1'-dióxido de dissulfeto de di-2-piridila, diclofluanid, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumentorim, tiofosfato de *O,O*-di-*iso*-propil-*S*-benzila, dimefluazol, dimetconazol, dimetomorf, dimetirimol, diniconazol, dinocap, ditianon, cloreto de dodecil dimetil amônio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etirimol, (*Z*)-*N*-benzil-
 25 *N*[(metil(metil-tioetilidenoamino-oxicarbonil)amino)tio)- β -alaninato de etila, etridiazol, famoxadono, fenamidona (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenexamid (KBR2738), fenciclonil, fenpropidin, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluoroimida, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, folpet, fuberidazol, furalaxila, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidróxi-isoxazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb (SZX0722), carba-

mato isopropanil butila, isoprotiolano, kasugamicina, kresoxim-metil,
 LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepani-
 pirim, mepronil, metalaxila, metconazol, metiram, metiram-zinco, metominos-
 trobina, miclobutanil, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-
 5 isopropil, nuarimol, ofurace, compostos de organomercúrio, oxadixila, oxa-
 enxofreon, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penco-
 nazol, pencicuron, óxido de fenazina, fosetil-Al, ácidos de fósforo, ftalida,
 picoxistrobina (ZA1963), polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, proci-
 midona, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiônico, pirazofos,
 10 pirifenox, pirimetanil, piroquilon, piroxifur, pirrolnitrina, compostos de amônio
 quaternário, quinometionato, quinoxifen, quintozeno, sipconazol (F-155),
 pentaclorofenato de sódio, espiroamina, estreptomicina, enxofre, tebuco-
 nazol, tecloftalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamid, 2-
 (tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metil, tiram, timibenconazol, tolclofos-
 15 metil, tolilfluand, triadimefon, triadimenol, triazbutil, triazóxido, tricloclazol, tri-
 demorf, trifloxistrobina (CGA279202), triforina, triflumizol, triticonazol, vali-
 damicina A, vapam, vinclozolina, zineb e ziram.

Os compostos de fórmula (I) podem ser misturados com solo,
 turfa ou outros meios de enraizamento para a proteção das plantas contra
 20 doenças fúngicas transportadas por sementes, pelo solo ou das folhas.

Exemplos de sinergistas adequados para uso nas composições
 incluem butóxido de piperonila, sesamex, safroxan e dodecil imidazol.

Herbicidas e reguladores do crescimento de plantas adequados
 para inclusão nas composições dependerão do alvo desejado e do efeito
 25 requerido.

Um exemplo de um herbicida seletivo para arroz que pode ser
 incluído é a propanila. Um exemplo de um regulador do crescimento de
 plantas para uso em algodão é o PIX™.

Algumas misturas podem compreender ingredientes ativos que
 30 têm propriedades físicas, químicas ou biológicas significativamente diferen-
 tes, de modo que não se prestem facilmente ao mesmo tipo de formulação
 convencional. Nessas circunstâncias, podem-se preparar outros tipos de

formulação. Por exemplo, quando um ingrediente ativo é um sólido insolúvel em água e o outro um líquido insolúvel em água, pode ser, todavia, possível dispersar cada ingrediente ativo na mesma fase aquosa contínua por dispersão do ingrediente ativo sólido como uma suspensão (usando uma preparação análoga à de uma SC), mas dispersando o ingrediente ativo líquido como uma emulsão (usando uma preparação análoga à de uma EW). A composição resultante é uma formulação de suspoemulsão (SE).

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

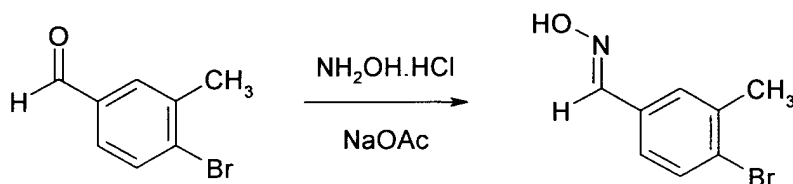
Exemplos de Preparação

10 Exemplo I1: Preparação de 4-bromo-3-metil-benzaldeído



Uma solução de 4-bromo-3-metil-benzonitrila (comercialmente disponível) (500 mg) em diclorometano foi adicionada a 0°C a uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio ("DIBAL-H") (2,6 mL) em hexanos (1M). A mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas. A mistura de reação foi vertida sobre uma mistura de gelo (10 g) e ácido bromídrico aquoso (6M) (10 mL). Deixou-se a mistura aquecer à temperatura ambiente e, então, extraiu-se duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer 4-bromo-3-metil-benzaldeído (0,419 g) como um óleo incolor. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,95 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm.

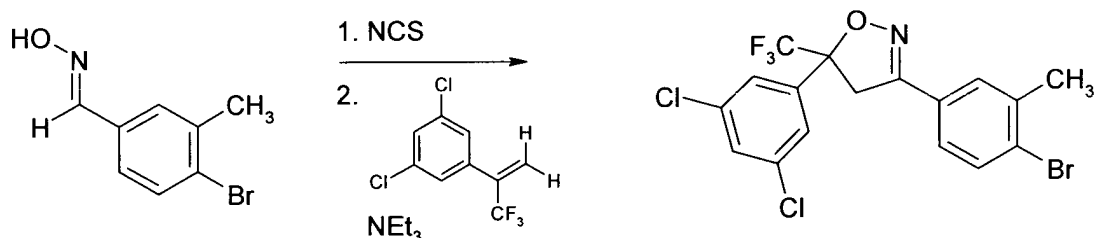
Exemplo I2: Preparação de oxima de 4-bromo-3-metil-benzaldeído



A uma solução de 4-bromo-3-metil-benzaldeído (4,3 g) (Exemplo I1) em etanol (50 mL), adicionaram-se à temperatura ambiente cloridrato de hidroxilamina (1,75 g), acetato de sódio (2,07 g) e água (15 mL). A mistura

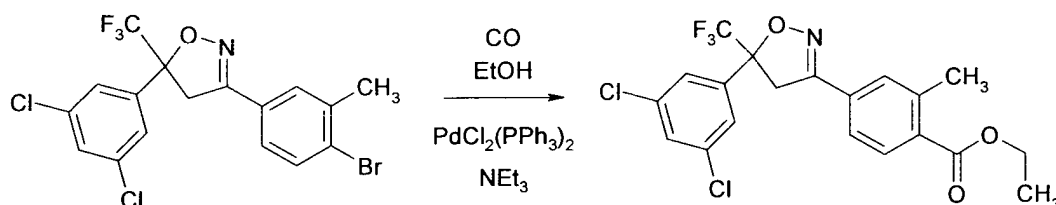
de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi diluído com acetato de etila e hidróxido de sódio aquoso (2M). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente: ciclo-hexano/acetato de etila 4:1) para fornecer oxima de 4-bromo-3-metil-benzaldeído (3,65 g) como um sólido branco. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,05 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 2,40 (s, 3H) ppm.

Exemplo I3: Preparação de 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol



Oxima de 4-bromo-3-metil-benzaldeído (1,3 g) (Exemplo I2) e *N*-clorossuccinimida ("NCS") (1,8 g) foram dissolvidos em *N,N*-dimetilformamida (15 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 90 minutos. Uma solução de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benzeno (1,3 g) (preparada de acordo com WO 2005/085216) e trietilamina (1,9 mL) em *N,N*-dimetilformamida (15 mL) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi diluída com água e acetato de etila, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água, e as fases aquosas foram extraídas duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente: ciclo-hexano/diclorometano 4:1) para fornecer 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol (1,57 g). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,40 (m, 6H), 4,05 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 2,40 (s, 3H) ppm.

Exemplo I4: Preparação de éster etílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico

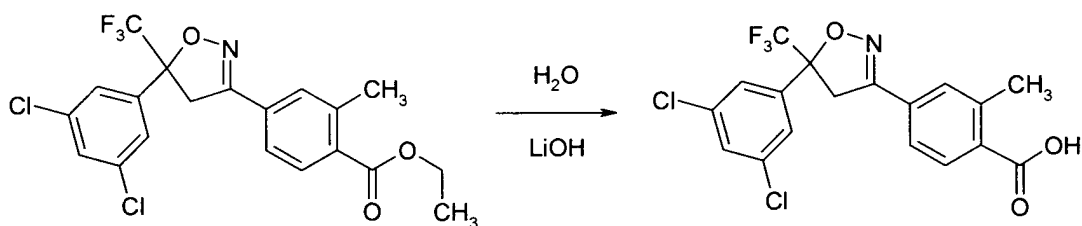


Trietilamina (1,2 mL) foi adicionada à temperatura ambiente a uma solução de 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol (1,2 g) (Exemplo I3) em etanol (45 mL). Dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) ("PdCl₂(PPh₃)₂") (0,185 g) foi adicionado, e a

5 mistura de reação foi agitada em um reator de pressão em uma atmosfera de monóxido de carbono 12 MPa (120 bar) a 115°C durante 8 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada sobre Celite® e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparatória para fornecer éster etílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxa-

10 zol-3-il]-2-metil-benzóico (0,85 g) como um óleo amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,95 (d, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (t, 3H) ppm.

Exemplo I5: Preparação de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico

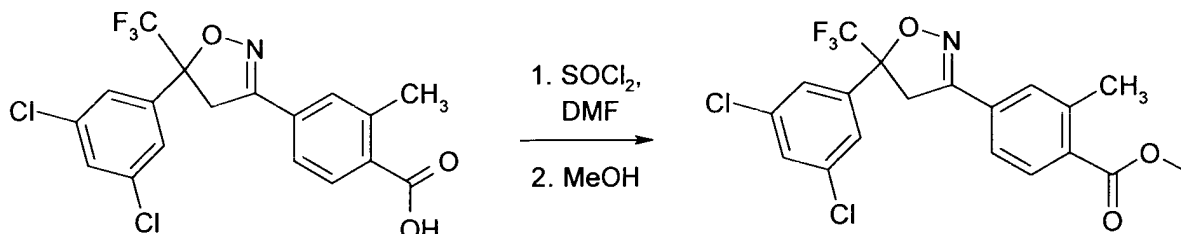


15 Hidróxido de lítio (51 mg) foi adicionado à temperatura ambiente a uma solução de éster etílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (0,27 g) (Exemplo I4) em tetra-hidrofurano (3 mL) e água (0,75 mL). A mistura de reação foi agitada a 50°C durante 18 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura am-

20 biente e diluída com água, *acidificada pela adição de* ácido clorídrico aquoso (2M) e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (0,25g), que foi usado sem purificação adicio-

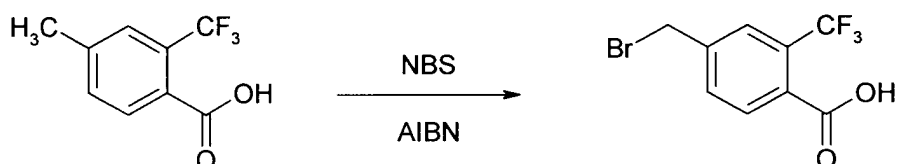
nal. ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 13,1 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (m, 4H), 4,40 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

Exemplo I6: Preparação de éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico



5 A uma suspensão de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo I5) (10 g) em tolueno (150 mL) e dimetilformamida (0,1 mL) à temperatura ambiente adicionou-se gota a gota cloreto de tionila (3,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 50°C durante 2 horas. A solução foi, então, resfriada a 0°C, e se adicionou metanol (2 mL) lentamente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada, e hidrogênio carbonato de sódio aquoso (saturado) (50 mL) foi adicionado ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados para fornecer éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico como um sólido amarelo (11,5 g), ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,95 (d, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 2,60 (s, 3H) ppm.

Exemplo I7: Preparação de ácido 4-bromometil-2-trifluorometil-benzóico

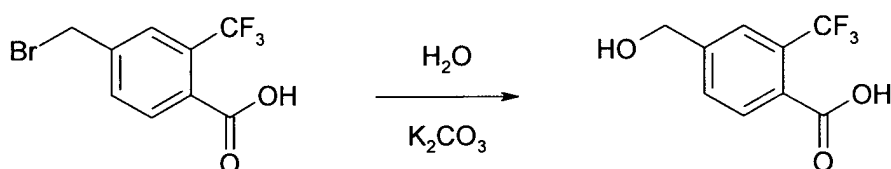


20 Uma suspensão de ácido 4-metil-2-trifluorometil-benzóico (comercialmente disponível) (20,242 g), *N*-bromossuccinimida ("NBS") (19,52 g) e 2,2'-azobis-(2-metilpropanonitrila) ("AIBN") (0,859 g) em α,α,α -trifluorotolueno (160 mL) foi aquecida a 90°C durante 1,5 horas. A mistura de rea-

ção foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, então, diluída com acetato de etila (200 mL) e ácido clorídrico aquoso (1M) (100 mL). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico aquoso (1M) (100 mL) e salmoura (150 mL), secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi triturado com diclorometano (40 mL). Os sólidos foram isolados por filtração e secos para fornecer ácido 4-bromometil-2-trifluorometil-benzóico (5,01 g) como um pó branco. O filtrado foi concentrado, redissolvido em heptano/diclorometano (1:1) (40 mL), e o diclorometano foi lentamente evaporado para iniciar a cristalização. Os sólidos foram isolados por filtração, enxaguados com pentano e secos para fornecer uma segunda porção de ácido 4-bromometil-2-trifluorometil-benzóico (7,00 g) como um pó branco. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 11,5 (br s, 1H), 8,03-7,20 (m, 3H), 4,52 (s, 2H).

Da mesma forma, ácido 2-bromo-4-bromometil-benzóico foi obtido a partir de ácido 2-bromo-4-metil-benzóico (comercialmente disponível). ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): 13,54 (br s, 1H), 7,86-7,56 (m, 3H), 4,76 (s, 2H).

Exemplo 18: Preparação de ácido 4-hidroximetil-2-trifluorometil-benzóico



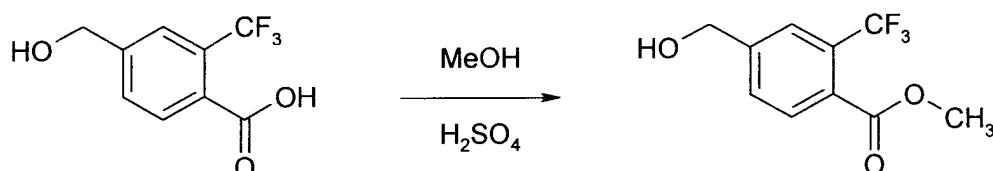
A uma suspensão de ácido 4-bromometil-2-trifluorometil-benzóico (Exemplo 17) (13,03 g) em água (200 mL), adicionou-se carbonato de potássio (31,1 g). A mistura de reação foi agitada a 95°C durante 1 hora. A mistura de reação foi, então, deixada resfriar à temperatura ambiente e foi finalizada por adição de ácido clorídrico aquoso (5M) (250 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 150 mL). Os extratos foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O resíduo foi cristalizado em acetato de etila e heptano para fornecer ácido 4-hidroximetil-2-trifluorometil-benzóico (9,07 g) como um pó cristalino branco. ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): 13,5 (br s, 1H), 7,81-7,66 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 4,62 (s, 2H).

Da mesma forma, ácido 2-bromo-4-hidroximetil-benzóico foi ob-

tido a partir de ácido 2-bromo-4-bromometil-benzóico (Exemplo I7). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 13,36 (br s, 1H), 7,77-7,41 (m, 3H), 5,48 (s, 1H), 4,57 (s, 2H).

Exemplo I9: Preparação de éster metílico de ácido 4-hidroximetil-2-trifluorometil-benzóico

5

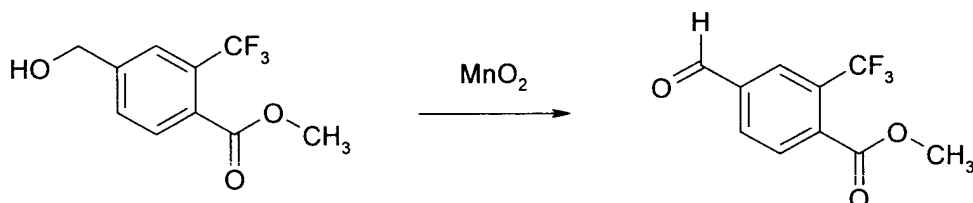


A uma solução de ácido 4-hidroximetil-2-trifluorometil-benzóico (Exemplo I8) (9,07 g) em metanol (250 mL), adicionaram-se tolueno (250 mL) e ácido sulfúrico concentrado (4,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 80°C durante 16 horas. O metanol foi removido, e o resíduo foi diluído com hidrogênio carbonato de sódio aquoso (saturado) (150 mL) e acetato de etila (150 mL). As fases foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila (2 x 150 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados para fornecer éster metílico de ácido 4-hidroximetil-2-trifluorometil-benzóico (5,97 g) como um óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,76-7,27 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,5 (br s, 1H).

Da mesma forma, éster metílico de ácido 2-bromo-4-hidroximetil-benzóico foi obtido a partir de ácido 2-bromo-4-hidroximetil-benzóico (Exemplo I8). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,81-7,33 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,0 (br s, 1H).

20

Exemplo I10: Preparação de éster metílico de ácido 4-formil-2-trifluorometil-benzóico

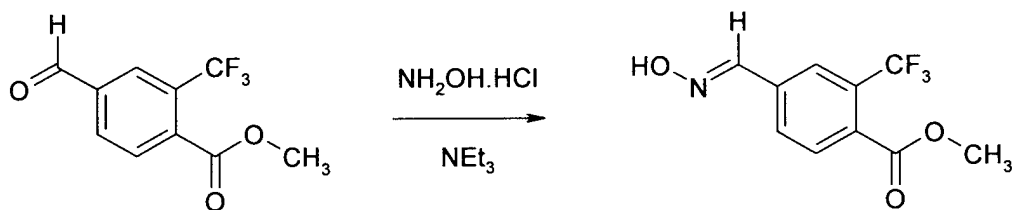


A uma solução de éster metílico de ácido 4-hidroximetil-2-trifluorometil-benzóico (Exemplo I9) (7,15 g) em diclorometano (150 mL), adicio-

nou-se dióxido de manganês (25,1 g). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura de reação foi filtrada sobre um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi concentrado para fornecer éster metílico de ácido 4-formil-2-trifluorometil-benzóico (5,98 g), que foi usado sem purificação adicional. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,11 (s, 1H), 8,25-7,59 (m, 3H), 3,98 (s, 3H).

Da mesma forma, éster metílico de ácido 2-bromo-4-formil-benzóico foi obtido a partir de éster metílico de ácido 2-bromo-4-hidroximetil-benzóico (Exemplo I9). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,04 (s, 1H), 8,14-7,85 (m, 3H), 3,97 (s, 3H).

Exemplo I11: Preparação de éster metílico de ácido 4-(hidróxi-imino-metil)-2-trifluorometil-benzóico

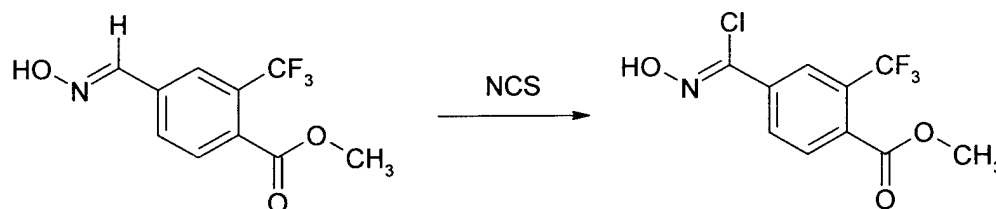


A uma suspensão de éster metílico de ácido 4-formil-2-trifluorometil-benzóico (Exemplo I10) (5,98 g) e cloridrato de hidroxilamina (1,79 g) em metanol (80 mL), adicionou-se trietilamina (5,4 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Mais cloridrato de hidroxilamina (5,4 g) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi diluído com acetato de etila (200 mL) e água (150 mL). As fases foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de diclorometano e heptano e cristalizado por evaporação lenta do diclorometano para fornecer éster metílico de ácido 4-(hidróxi-imino-metil)-2-trifluorometil-benzóico (3,90 g) como um pó cristalino branco. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,18 (s, 1H), 7,97-7,64 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).

Da mesma forma, éster metílico de ácido 2-bromo-4-(hidróxi-imino-metil)-benzóico foi obtido a partir de éster metílico de ácido 2-bromo-4-formil-benzóico (Exemplo I10). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,08 (s, 1H),

7,89-7,54 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).

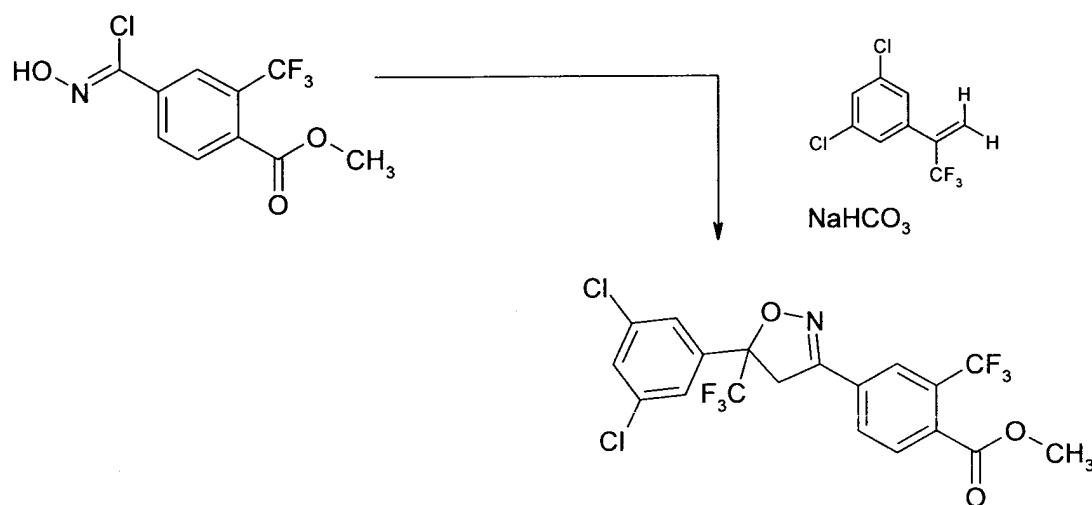
Exemplo I12: Preparação de éster metílico de ácido 4-(cloro(hidróxi-imino)metil)-2-trifluorometil-benzóico



A uma solução de éster metílico de ácido 4-(hidróxi-imino-metil)-2-trifluorometil-benzóico (Exemplo I11) (3,90 g) em *N,N*-dimetilformamida (20 mL), adicionou-se *N*-clorossuccinimida ("NCS") (2,318 g). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura de reação foi vertida em água (400 mL). Os sólidos foram isolados por filtração e secos para fornecer éster metílico de ácido 4-(cloro(hidróxi-imino)metil)-2-trifluorometil-benzóico (4,21 g) como um pó esbranquiçado. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,00 (s, 1H), 8,24-8,04 (m, 3H), 3,96 (s, 3H).

Da mesma forma, éster metílico de ácido 2-bromo-4-(cloro (hidróxi-imino)metil)-benzóico foi obtido a partir de éster metílico de ácido 2-bromo-4-(hidróxi-imino-metil)-benzóico (Exemplo I11). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 8,16-7,83 (m, 3H), 3,96 (s, 3H).

Exemplo I13: Preparação de éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzóico

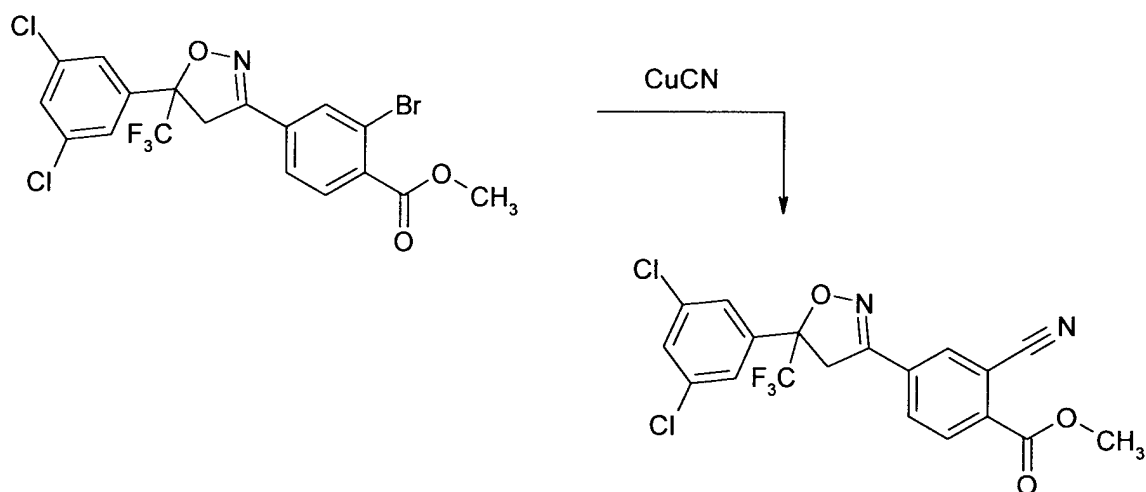


A uma solução de éster metílico de ácido 4-(cloro(hidróxi-imino)

metil)-2-trifluorometil-benzóico (Exemplo I12) (4,21 g) em isopropanol (100 mL), adicionaram-se sequencialmente hidrogênio carbonato de sódio (2,90 g) e 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benzeno (4,22 g) (preparado de acordo com WO 2005/085216). A mistura de reação foi agitada a 60°C durante 16 horas. O isopropanol foi removido por destilação. O resíduo foi purificado sobre sílica-gel (eluente: gradiente de acetato de etila/heptano de 0:1 a 2:3) para fornecer éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzóico (4,30 g). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,00-7,44 (m, 6H), 4,12 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (d, 1H).

Da mesma forma, éster metílico de ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico foi obtido a partir de éster metílico de ácido 2-bromo-4-(cloro(hidróxi-imino)metil)-benzóico (Exemplo I12). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,92-7,43 (m, 6H), 4,08 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (d, 1H).

Exemplo I14: Preparação de éster metílico de ácido 2-ciano-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico

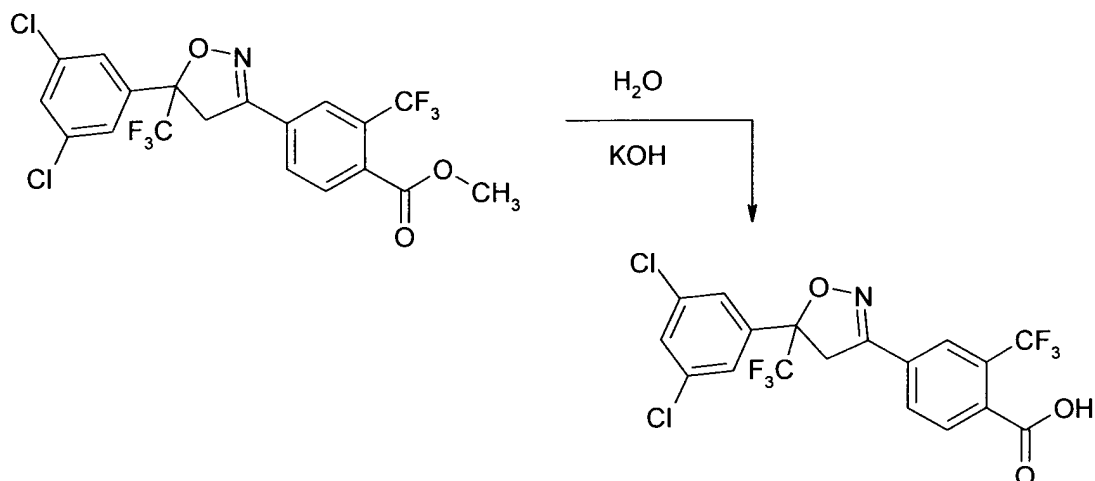


A uma solução de éster metílico de ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico (Exemplo I13) (2,52 g) em N,N-dimetilformamida seca (75 mL), adicionou-se cianeto de cobre(I) (1,145 g). A mistura de reação foi agitada a 160°C durante 40 minutos. A mistura de reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e foi vertida em uma mistura de carbonato de sódio aquoso (saturado) e água

(1:2) (150 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 70 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 70 mL) e salmoura (70 mL), secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O resíduo foi recristalizado em uma mistura de éter dietílico e heptano (1:1) para fornecer

5 éster metílico de ácido metil 2-ciano-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico (1,474 g). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,23-7,45 (m, 6H), 4,11 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,74 (d, 1H).

Exemplo I15: Preparação de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzóico



10 A uma solução de éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzóico (Exemplo I13) (4,3 g) em tetra-hidrofurano (3 mL) e metanol (3 mL), adicionou-se uma solução de hidróxido de potássio (1,0 g) em água (4,0 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação

15 foi acidificada pela adição de ácido clorídrico (2M) (200 mL), e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O resíduo foi recristalizado em diclorometano e heptano para fornecer ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzóico (3,58 g) como um pó branco. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400

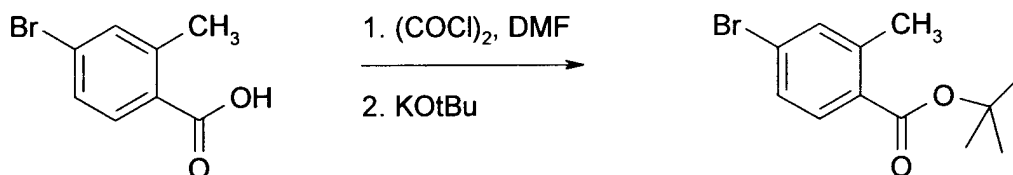
20 MHz): 8,08-7,45 (m, 6H), 4,14 (d, 1H), 3,76 (d, 1H).

Da mesma forma, ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico foi obtido a partir de éster metílico

de ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico (Exemplo I13). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 13,74 (br s, 1H), 8,00-7,62 (m, 6H), 4,41 (m, 2H).

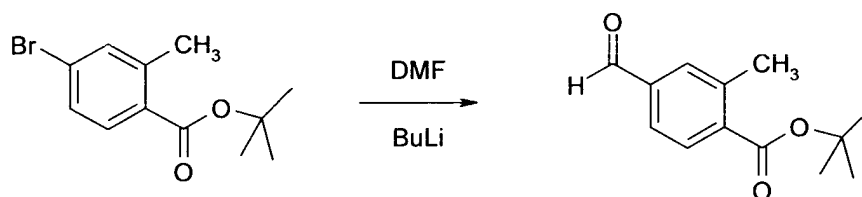
Da mesma forma, ácido 2-ciano-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico foi obtido a partir de éster metílico de ácido 2-ciano-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico (Exemplo I14). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 14,15 (br s, 1H), 8,24-7,62 (m, 6H), 4,52 (d, 1H), 4,42 (d, 1H).

10 Exemplo I16: Preparação de éster terc-butílico de ácido 4-bromo-2-metil-benzóico



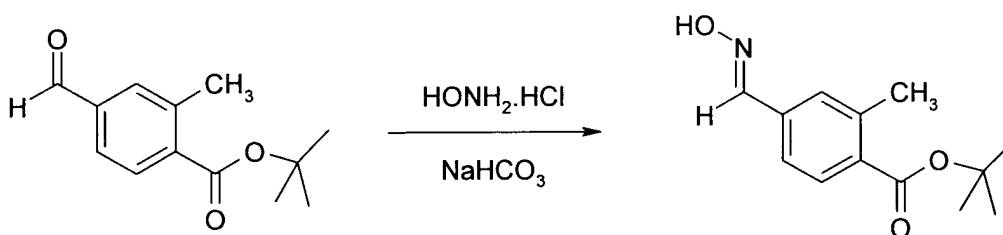
Ácido 4-bromo-2-metil-benzóico (comercialmente disponível) (50 g) foi posto em suspensão em diclorometano (500 mL). Uma quantidade catalítica de *N,N*-dimetilformamida ("DMF") e cloreto de oxalila (23 mL) foi adicionada à suspensão. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofurano seco (800 mL). A solução foi resfriada a 2°C e adicionada a uma solução de terc-butóxido de potássio (39,2 g) em tetra-hidrofurano seco (300 mL) gota a gota a 5-10°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e, então, vertida sobre uma mistura de gelo e água. A mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi lavado com água, seco sobre sulfato de sódio e concentrado para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-bromo-2-metil-benzóico (65,3 g) como um óleo amarelo, que foi usado sem purificação adicional. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,70 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

Exemplo I17: Preparação de éster terc-butílico de ácido 4-formil-2-metil-benzóico



Uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-bromo-2-metilbenzóico (Exemplo I16) (75 g) em tetra-hidrofurano seco (750 mL) foi resfriada a -100°C . Uma solução de *n*-butil lítio (1,6 M em hexano) (163 mL) foi adicionada gota a gota a -100°C . A mistura de reação foi agitada a -95°C durante 20 minutos. *N,N*-Dimetilformamida (43 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -95°C durante 45 minutos. A reação foi finalizada por adição de cloreto de amônio aquoso (saturado) (8 mL) a -90°C . A mistura foi agitada durante 10 minutos a -90°C , aquecida a 0°C e vertida sobre uma mistura de gelo e água. Deixou-se a mistura aquecer à temperatura ambiente e, então, extraiu-se duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-formil-2-metil-benzóico (60,3 g) como um óleo amarelo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,03 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

15 Exemplo I18: Preparação de éster terc-butílico de ácido 4-(hidróxi-imino-metil)-2-metil-benzóico

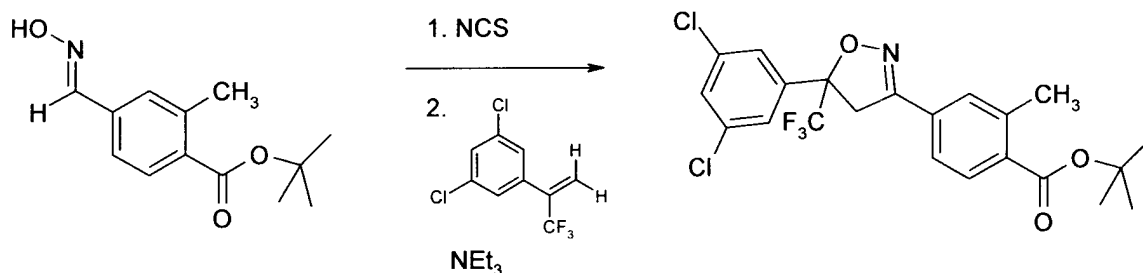


A uma suspensão de éster terc-butílico de ácido 4-formil-2-metilbenzóico (Exemplo I17) (60,3 g) e cloridrato de hidroxilamina (38,05 g) em etanol (580 mL), adicionou-se uma solução de hidrogênio carbonato de sódio (46 g) em água (60 mL). A mistura de reação foi agitada a 50°C durante 3,5 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi diluído com acetato de etila e água. As fases foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi cristalizado em acetato de etila e heptano para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-

(hidróxi-imino-metil)-2-metil-benzóico (35.72 g) como um pó cristalino branco. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

Exemplo I19: Preparação de éster terc-butílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-

5 fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico



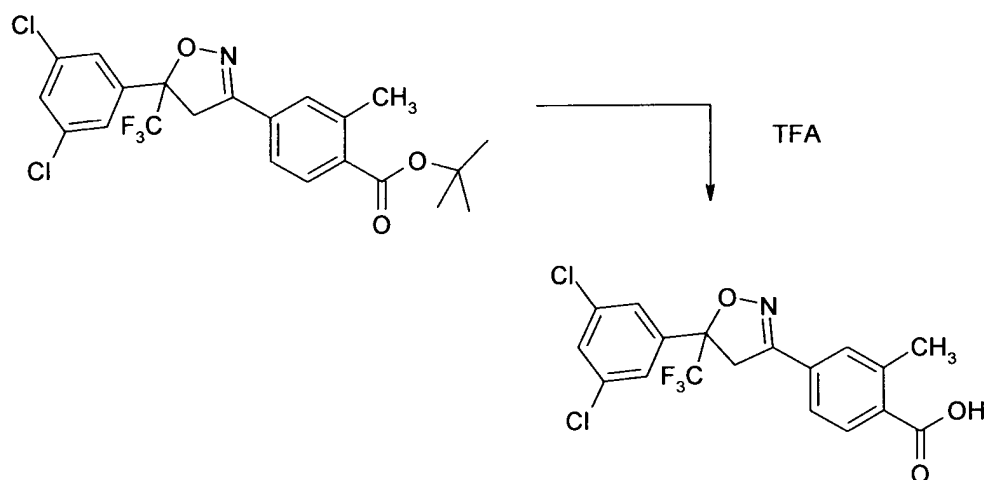
A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-(hidróxi-imino-metil)-2-metil-benzóico (Exemplo I18) (32,5 g) em *N,N*-dimetilformamida (280 mL), adicionou-se *N*-clorossuccinimida ("NCS") (18,44 g). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas. Uma solução de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benzeno (33,3 g) (preparada de acordo com WO 2005/085216) e trietilamina (19,25 mL) em *N,N*-dimetilformamida (220 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura de reação. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionaram-se água e acetato de etila, e as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi cristalizado em acetato de etila e heptano para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (40,12 g). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,88 (d, 1H), 7,55-7,45 (m, 5H), 4,10 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

Da mesma forma, éster terc-butílico de ácido 2-metil-4-[5-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico foi obtido quando 1-trifluorometil-3-(1-trifluorometil-vinil)-benzeno (preparado de acordo com WO 2005/085216) foi usado como reagente. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,87-7,26 (m, 7H), 4,14 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

Da mesma forma, éster terc-butílico de ácido 4-[5-(3,5-bis-trifluo-

rometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico foi obtido quando 1,3-bis-trifluorometil-5-(1-trifluorometil-vinil)-benzeno (preparado de acordo com WO 2005/085216) foi usado como reagente. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,09-7,52 (m, 6H), 4,21 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

Exemplo 120: Preparação alternativa de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico

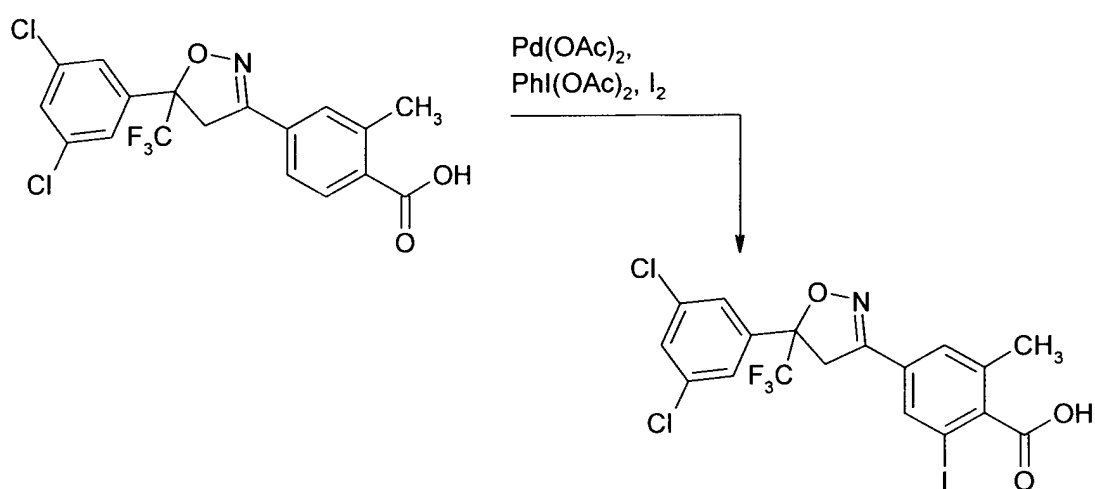


A uma solução de éster terc-butilico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo 119) (74,14 g) em diclorometano (750 mL), adicionou-se ácido trifluorometilacético ("TFA") (148 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Acetato de etila foi adicionado, e a mistura foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi cristalizado em acetato de etila e heptano para fornecer ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (55,0 g). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,12 (d, 1H), 7,65-7,45 (m, 5H), 4,15 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 2,75 (s, 3H).

Da mesma forma, ácido 4-[5-(3-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico foi obtido quando éster terc-butilico de ácido 4-[5-(3-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo 119) foi usado como material de partida. ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): 13,16 (s, 1H), 7,96-7,67 (m, 7H), 4,49 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 2,57 (s, 3H).

Da mesma forma, ácido 4-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico foi obtido quando éster terc-butílico de ácido 4-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo I19) foi usado como material de partida. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 13,18 (s, 1H), 8,35-7,67 (m, 6H), 4,50 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

Exemplo I21: Preparação de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-iodo-6-metil-benzóico

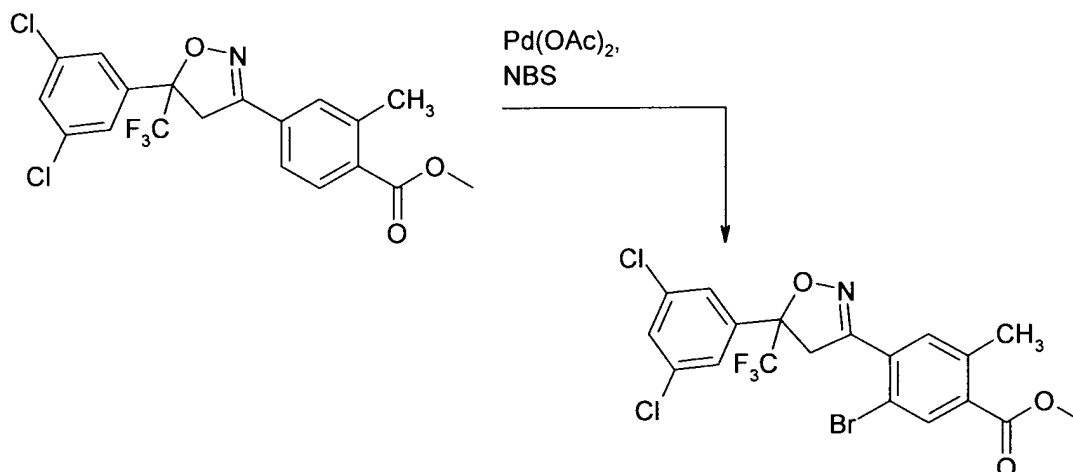


Um tubo lacrado purgado com argônio foi carregado com ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo I5) (836 mg), acetato de paládio(II) (45 mg), iododiacetato de fenila (1,28 g) e iodo (508 mg). Adicionou-se *N,N*-dimetilformamida (10 mL), e a mistura de reação foi agitada a 100°C durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, então, vertida em água. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etila (25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, então, secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol) para fornecer ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-iodo-6-metil-benzóico (700 mg) como um sólido amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,20-7,80 (m, 6H), 4,05 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,25 (s, 3H).

Da mesma forma, ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-bromo-6-metil-benzóico foi obtido quando se u-

sou brometo de tetrabutilamônio além de acetato de paládio(II), iododiacetato de fenila e iodo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,65 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 2,40 (s, 3H).

Exemplo 122: Preparação de éster metílico de ácido 5-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico

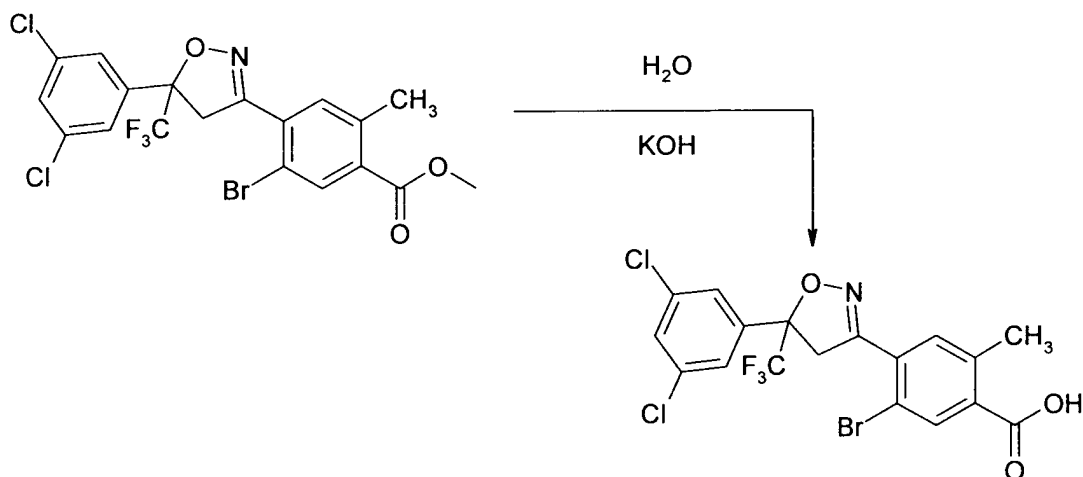


Um tubo lacrado purgado com argônio foi carregado com éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo 16) (432 mg), acetato de paládio(II) (23 mg) e *N*-bromossuccinimida ("NBS") (356 mg). Adicionou-se ácido acético (10 mL), e a mistura de reação foi agitada a 100°C durante 96 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, então, vertida em água. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etila (25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente: ciclo-hexane/acetato de etila) para fornecer éster metílico de ácido 5-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (150 mg) como uma resina incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,10 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 4H), 4,20 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (d, 1H), 2,45 (s, 3H).

Da mesma forma, éster metílico de ácido 5-cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico foi obtido quando se usou *N*-clorossuccinimida ("NCS") em vez de *N*-bromossuccinimida. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (s,

2H), 7,35 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (d, 1H), 2,50 (s, 3H).

Exemplo I23: Preparação de ácido 5-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico

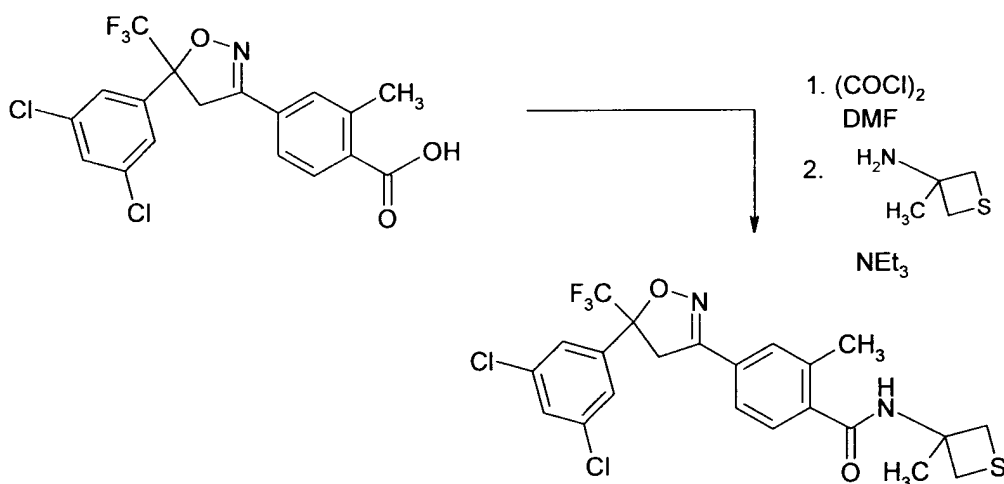


A uma solução de éster metílico de ácido 5-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo I22) (290 mg) em tetra-hidrofurano (3 mL), adicionou-se uma solução de hidróxido de potássio (1,53 g) em metanol (3 mL) e água (3 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi acidificada pela adição de ácido clorídrico aquoso (4N). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 10 mL) e salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados para fornecer ácido 5-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (220 mg) como uma espuma branca. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,20 (s, 1H), 7,30-7,50 (m, 4H), 4,20 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 2,50 (s, 3H).

Da mesma forma, ácido 5-cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico foi obtido a partir de éster metílico de ácido 5-cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo I22). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,05 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 2,55 (s, 3H).

Exemplo P1: Preparação de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-tietan-3-il)-benzamida (Composto nº A1

da Tabela A)



A uma solução de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (0,5 g) (Exemplo I5) em dicloro-
 metano (3 mL), adicionou-se cloreto de oxalila (0,122 mL). Depois da adição
 5 de *N,N*-dimetilformamida ("DMF") (2 gotas), a mistura de reação foi agitada
 à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi concen-
 trada para fornecer o cloreto ácido como um sólido amarelo, que foi usado
 sem purificação adicional. Trietilamina (0,05 mL) e 3-metil-tietan-3-ilamina
 (28 mg) (preparada de acordo com WO 2007/080131) foram adicionadas a
 10 uma solução do cloreto ácido (100 mg) em tolueno (4 mL). A mistura de rea-
 ção foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de rea-
 ção foi diluída com água e acetato de etila, e as fases foram separadas. A
 fase orgânica foi lavada duas vezes com água, seca sobre sulfato de sódio
 e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparatória para forne-
 15 cer Composto nº A1 da Tabela A (118 mg) como um sólido incolor. ¹H-RMN
 (CDCl₃, 400 MHz): 7,55-7,45 (m, 6H), 5,90 (s, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,85 (d, 2H),
 3,70 (d, 1H), 3,10 (d, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,85 (s, 3H) ppm.

Da mesma forma, 2,2-dimetil-tietan-3-ilamina (preparada de a-
 cordo com WO 2007/080131), 2,2,4,4-tetrametil-tietan-3-ilamina (preparada
 20 de acordo com WO 2007/080131), tietan-3-ilamina (preparada de acordo
 com WO 2007/080131), éster terc-butilico de ácido 3-(aminometil)-azetidina-
 1-carboxílico (CAS RN 325775-44-8, comercialmente disponível), e 1-
 (benzil)-2-azetidinetanamina (CAS RN 46193-94-6, comercialmente dis-

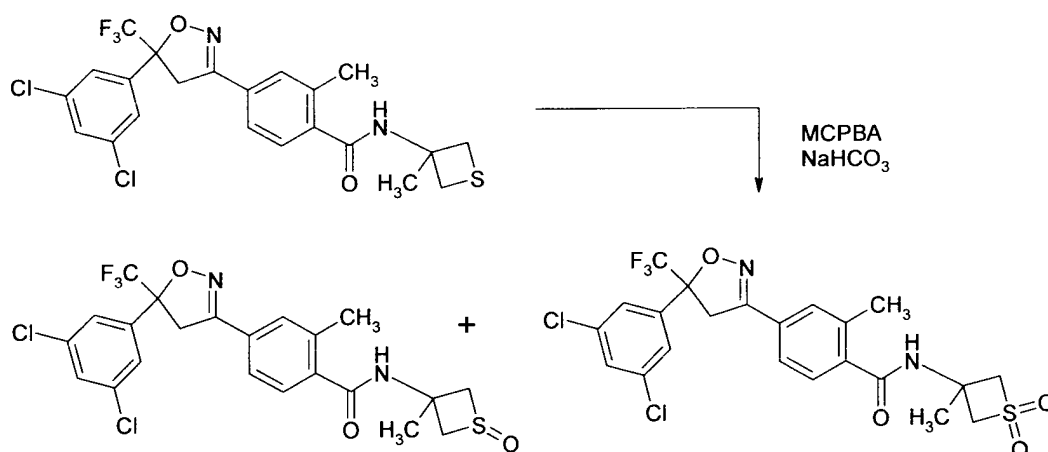
ponível) foram usadas em vez de 3-metil-tietan-3-ilamina para se obterem os Compostos nº A2, A3 e A4 da Tabela A, e os Compostos nº B1 e B2 da Tabela B, respectivamente.

Da mesma forma, ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidroisoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzóico (Exemplo I14), ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico (Exemplo I14), e ácido 2-ciano-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-benzóico (Exemplo I14) foram usados em vez de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico para se obterem os Compostos nº A14-A19 da Tabela A, respectivamente.

Da mesma forma, ácido 4-[5-(3-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo I19) e ácido 4-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo I19) foram usados em vez de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico para se obterem os Compostos nº A20, A21, A23, e A24 da Tabela A, respectivamente.

Da mesma forma, ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-bromo-6-metil-benzóico (Exemplo I20), ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-iodo-6-metil-benzóico (Exemplo I20), ácido 5-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo I22) e ácido 5-cloro-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico (Exemplo I22) foram usados em vez de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzóico para se obterem os Compostos nº C1-C4 da Tabela C, respectivamente.

Exemplo P2: Preparação de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-1-oxo-tietan-3-il)-benzamida (Compostos nº A6 e A7 da Tabela A) e 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-1,1-dioxo-tietan-3-il)-benzamida (Composto nº A5 da Tabela A)



A uma solução de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-
hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-tietan-3-il)-benzamida (Exemplo P1) (81
mg) em diclorometano (6 mL), adicionou-se uma solução de hidrogênio car-
bonato de sódio (81 mg) em água (2 mL). Uma solução de ácido 3-
5 cloroperbenzóico ("MCPBA") (40 mg) em diclorometano (1 mL) foi adicionada
gota a gota a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos
e à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi extraídas
duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lava-
das com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resí-
duo foi purificado por HPLC preparatória para fornecer Composto nº A6 da
Tabela A (48 mg), Composto nº A7 da Tabela A (12 mg) e Composto nº A5
da Tabela A (16 mg), todos como sólidos incolores.

Composto nº A6 da Tabela A. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,55-
7,35 (m, 6H), 6,05 (s, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 3,60 (d,
15 2H), 2,45 (s, 3H), 1,60 (s, 3H) ppm.

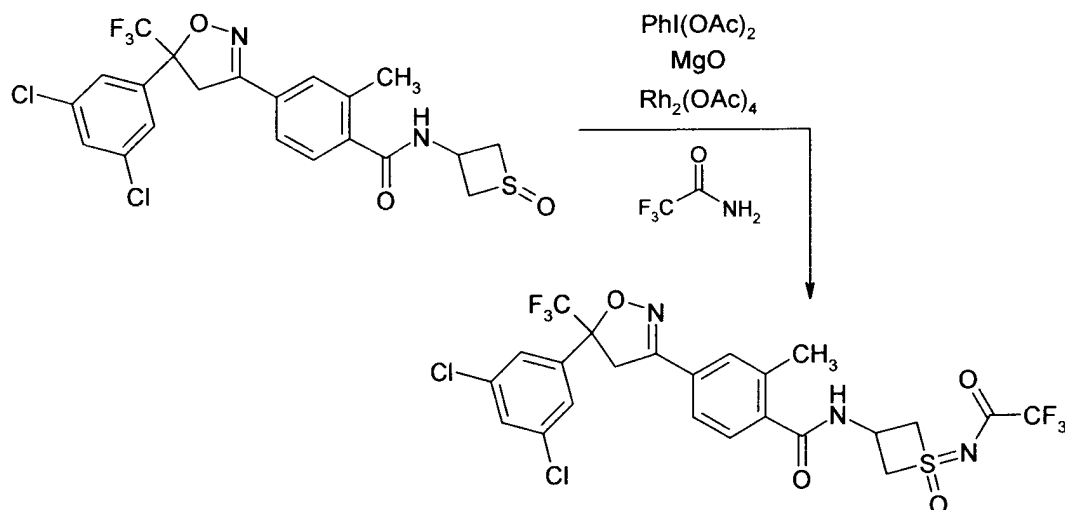
Composto nº A7 da Tabela A. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,55-
7,45 (m, 6H), 6,00 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,25 (d,
2H), 2,45 (s, 3H), 1,80 (s, 3H) ppm.

Composto nº A5 da Tabela A. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,55-
20 7,45 (m, 6H), 6,20 (s, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,20 (d, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,70 (d,
1H), 2,45 (s, 3H), 1,90 (s, 3H) ppm.

Os compostos a seguir foram preparados usando-se o mesmo
método: Compostos nº A8-A10, A11-A12, A22 e A25 da Tabela A.

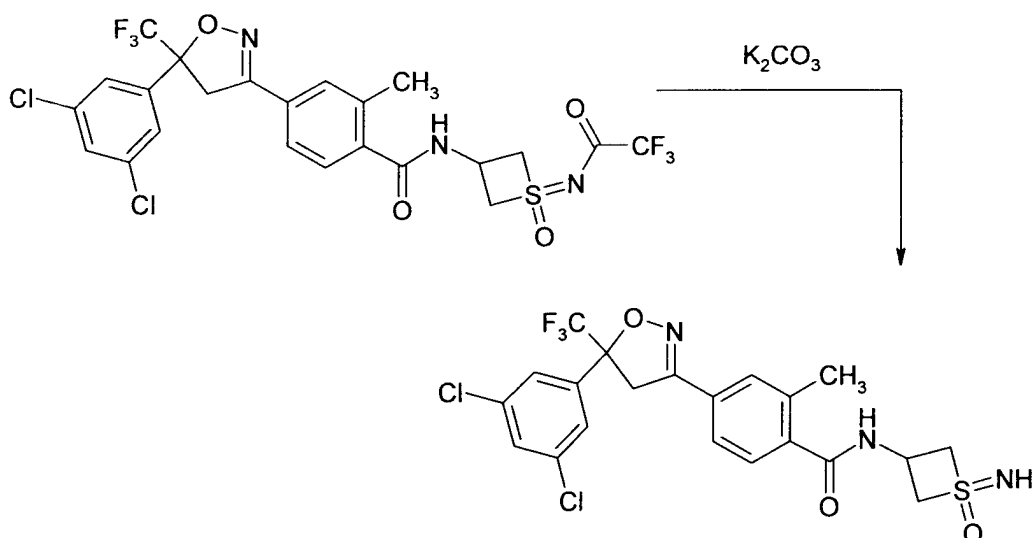
Exemplo P3: Preparação de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-

hidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1-oxo-1-(2,2,2-trifluor-acetilimino)-tietan-3-il)-benzamida



A uma solução de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(1-oxo-tietan-3-il)-benzamida (Exemplo P2) (0,2 g) em diclorometano (20 mL), adicionaram-se trifluoroacetamida (0,09 g), dímero de acetato de ródio(II) (0,02 g), óxido de magnésio (0,07 g) e diacetato de iodobenzeno (0,19 g). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 42 horas. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:1) para fornecer 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[1-oxo-1-(2,2,2-trifluor-acetilimino)-tietan-3-il]-benzamida (0,06 g) como um pó esbranquiçado. HPLC-MS: Rt 2,14 min e 2,18 min (dois isômeros) MH⁺ 616.

Exemplo P4: Preparação de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-N-(1-imino-1-oxo-tietan-3-il)-2-metil-benzamida (Composto nº A13 da Tabela A)



A uma solução de 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[1-oxo-1-(2,2,2-trifluór-acetilimino)-tietan-3-il]-benzamida (Exemplo P3) (0,05 g) em metanol (5 mL), adicionou-se carbonato de potássio (0,06 g). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionou-se água (0,5 mL), e a mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 9:1) para fornecer Composto nº A13 da Tabela A (0,02 g) como um sólido amorfo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,85 (d, 1H), 7,45-7,55 (m, 6H), 6,95 (d, 1H), 4,1-4,9 (m, 6H), 4,05 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 2,9-3,2 (m, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

Usou-se o seguinte método para análise de HPLC-MS:

Método (Agilent 1100 LC) com as seguintes condições de gradiente de HPLC (Solvente A: 0,05% de ácido fórmico em água e Solvente B: 0,04% de ácido fórmico em acetonitrila/metanol 4:1)

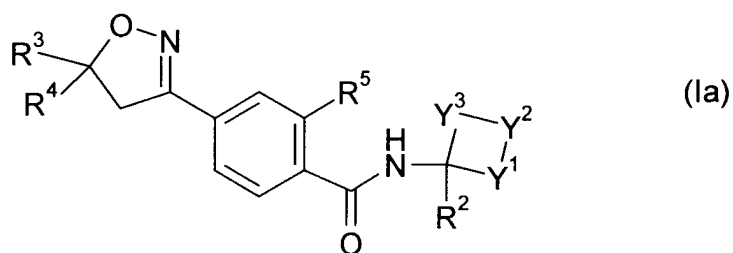
Tempo (minutos)	A (%)	B (%)	Taxa de fluxo (mL/min)
0	95	5	1,7
2,0	0	100	1,7
2,8	0	100	1,7
2,9	95	5	1,7
3,1	95	5	1,7

Tipo de coluna: Fenomenex Gemini C18; Comprimento da coluna: 30 mm; Diâmetro interno da coluna: 3 mm; Tamanho da partícula: 3 µm

crons; Temperatura: 60°C.

Os valores característicos obtidos para cada composto foram o tempo de retenção ("RT", registrado em minutos) e o íon molecular, tipicamente o cátion MH^+ conforme relacionado na Tabela A, Tabela B e Tabela C.

Tabela A: Compostos de fórmula (Ia):

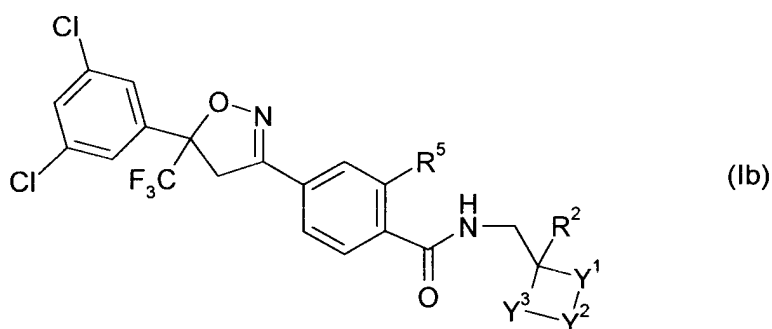


Comp. N°	R ³	R ⁴	R ⁵	R ²	Y ¹	Y ²	Y ³	Rt (min)	MH ⁺
A1	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	Me	CH ₂	S	CH ₂	2,24	503
A2	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	C(Me) ₂	S	CH ₂	2,28	517
A3	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	C(Me) ₂	S	C(Me) ₂	2,35	545
A4	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	CH ₂	S	CH ₂	2,19	489
A5	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	Me	CH ₂	SO ₂	CH ₂	2,11	535
A6	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	Me	CH ₂	SO*	CH ₂	2,05	519
A7	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	Me	CH ₂	SO**	CH ₂	2,05	519
A8	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	CH ₂	SO*	CH ₂	2,01	505
A9	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	CH ₂	SO**	CH ₂	2,01	505
A10	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	CH ₂	SO ₂	CH ₂	2,07	521
A11	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	C(Me) ₂	SO*	CH ₂	2,05	533
A12	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	C(Me) ₂	SO**	CH ₂	2,03	533

Comp. Nº	R ³	R ⁴	R ⁵	R ²	Y ¹	Y ²	Y ³	R _t (min)	MH ⁺
A13	-CF ₃	3,5-dicloro- fenil-	Me	H	CH ₂	SONH	CH ₂	1,95	520
A14	-CF ₃	3,5-dicloro- fenil-	-CF ₃	Me	CH ₂	S	CH ₂	2,16	557
A15	-CF ₃	3,5-dicloro- fenil-	-CF ₃	H	CH ₂	S	CH ₂	2,08	543
A16	-CF ₃	3,5-dicloro- fenil-	-Br	Me	CH ₂	S	CH ₂	2,22	569
A17	-CF ₃	3,5-dicloro- fenil-	-Br	H	CH ₂	S	CH ₂	2,10	555
A18	-CF ₃	3,5-dicloro- fenil-	-CN	Me	CH ₂	S	CH ₂	2,13	514
A19	-CF ₃	3,5-dicloro- fenil-	-CN	H	CH ₂	S	CH ₂	1,85	498
A20	-CF ₃	3-trifluoro- metil-fenil-	Me	H	CH ₂	S	CH ₂	1,89	489
A21	-CF ₃	3,5-bis- (trifluoro- metil)-fenil-	Me	Me	CH ₂	S	CH ₂	2,16	571
A22	-CF ₃	3,5-bis- (trifluoro- metil)-fenil-	Me	H	CH ₂	SO [#]	CH ₂	1,72	573
A23	-CF ₃	3,5-bis- (trifluoro- metil)-fenil-	Me	H	CH ₂	S	CH ₂	2,06	557
A24	-CF ₃	3- trifluorome- til-fenil-	Me	Me	CH ₂	S	CH ₂	1,98	503
A25	-CF ₃	3- trifluorome- til-fenil-	Me	H	CH ₂	SO [#]	CH ₂	1,53	505

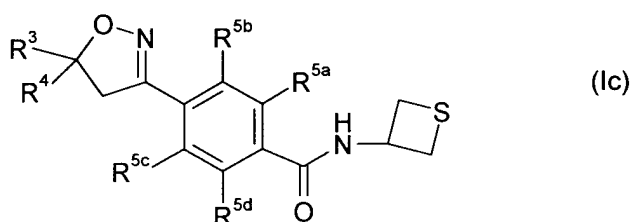
= Mistura de diastereômero A e diastereômero B; * = Diastereômero A (estereoquímica absoluta desconhecida); ** = Diastereômero B (estereoquímica absoluta desconhecida).

Tabela B: Compostos de fórmula (Ib):



Comp. N°	R ⁵	R ²	Y ¹	Y ²	Y ³	Rt (min)	MH ⁺
B1	Me	H	CH ₂	N-CO-OC(CH ₃) ₃	CH ₂	2,21	586
B2	Me	H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂	CH ₂	1,54	576

Tabela C: Compostos de fórmula (Ic):



Comp. N°	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	P.f.	Rt (min)	MH ⁺
C1	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	H	Br	107°C	2,20	567/ 569
C2	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	H	I	87°C	2,24	615/ 616
C3	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	Br	H	92°C	2,22	567/ 569
C4	-CF ₃	3,5-dicloro-fenil-	Me	H	Cl	H	63,5	2,22	521/ 522

Exemplos biológicos

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

Os testes foram realizados da seguinte maneira:

Spodoptera littoralis (lagarta de algodão do Egito):

Discos de folhas de algodão foram colocados sobre ágar em uma placa de microtitulação de 24 poços e 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 verificadas quanto à mortalidade, comportamento de alimentação e regulação do crescimento 3 dias após o tratamento (DAT).

- 5 Os seguintes compostos proporcionam pelo menos 80% de controle de *Spodoptera littoralis*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A20, A21, A22, A23, A24, A25.

Heliothis virescens (lagarta do tabaco):

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

- 15 Os seguintes compostos proporcionam pelo menos 80% de controle de *Heliothis virescens*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A20, A21, A22, A23, A24, A25, C1, C2, C3, C4.

Plutella xylostella (mariposa diamante):

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

- 25 Os seguintes compostos proporcionam pelo menos 80% de controle de *Plutella xylostella*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A20, A21, A22, A23, A24, A25, C1, C2, C3, C4.

Diabrotica balteata (lagarta de raiz de milho):

- 30 Uma placa de microtitulação de 24 poços (MTP) com dieta artificial foi tratada com soluções de teste a uma taxa de aplicação de 200 ppm (concentração no poço de 18 ppm) por pipetagem. Após a secagem, as

MTP's foram infestadas com larvas L2 (6-10 por poço). Após um período de incubação de 5 dias, as amostras foram verificadas quanto à mortalidade das larvas e regulação do crescimento.

- Os seguintes compostos proporcionam pelo menos 80% de controle de *Diabrotica balteata*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A20, A21, A22, A23, A24, A25, B1, C1, C2, C3, C4.

Thrips tabaci (tripes de cebola):

- Discos de folhas de girassol foram colocados sobre ágar em uma placa de microtitulação de 24 poços e 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 afídios de idades misturadas. Após um período de incubação de 7 dias, as amostras foram verificadas quanto à mortalidade.

- Os seguintes compostos proporcionam pelo menos 80% de controle de *Thrips tabaci*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A20, A21, A22, A23, A24, A25, C2, C3, C4.

Tetranychus urticae (ácaro aranha):

- Discos de folhas de feijão sobre ágar em placas de microtitulação 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 misturadas. 8 dias depois, os discos são verificados quanto à mortalidade dos ovos, mortalidade das larvas e mortalidade de adultos.

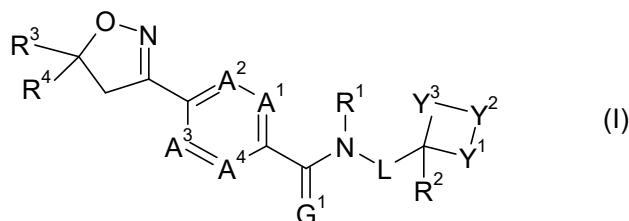
- Os seguintes compostos proporcionam pelo menos 80% de controle de *Tetranychus urticae*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A20, A21, A22, A23, A24, A25.

- Os Compostos nºs A18 e A19 e o Composto nº B2 da Tabela B foram testados usando-se os mesmos protocolos e mostraram pouco ou nenhum efeito sobre a mortalidade, comportamento de alimentação ou regulação do crescimento sob as condições de teste.

REIVINDICAÇÕES

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

(I)



na qual

- 5 A¹ é C-R⁵, A² é CH, A³ é CH e A⁴ é CH;
 G¹ é oxigênio;
 L é uma ligação simples ou metila;
 R¹ é hidrogênio;
 R² é hidrogênio ou metila;
- 10 R³ é clorodifluormetila, ou tri-flúor-metila;
 R⁴ é fenila ou fenila substituída por um a três R⁶;
 Y² é S, SO, SO₂ e Y¹ e Y³ são, independentemente um do outro, CR⁷R⁸;
 R⁵ é bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, metila, etila, tri-flúor-metila, metóxi, di-fluormetóxi, tri-flúor-metóxi ou metoxicarbonil;
- 15 cada R⁶ é independentemente cloro, flúor, ciano, nitro, metila, etila, tri-flúor-metila, metóxi ou tri-flúor-metóxi;
 cada R⁷ e R⁸ é independentemente hidrogênio ou metila; ou um sal do mesmo.

20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é uma ligação simples.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R² é hidrogênio.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R³ é tri-flúor-metila.

25 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R⁴ é fenila substituída por um a três R⁶.

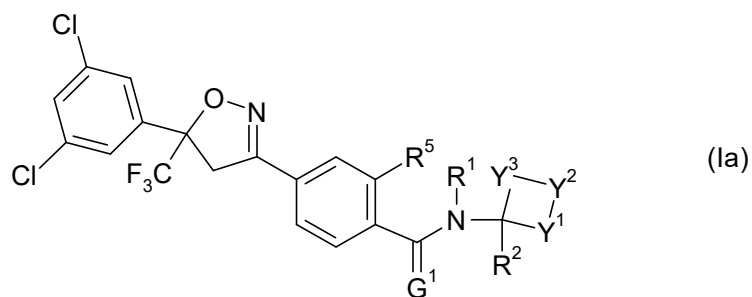
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R⁵ é cloro, flúor ou metila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que cada R^6 é independentemente bromo, cloro ou flúor.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:
- 5 A^1 é C- R^5 ; A^2 é C-H; A^3 é C-H; e A^4 é C-H;
 G^1 é oxigênio;
 L é uma ligação simples;
 R^1 é hidrogênio;
 10 R^2 é hidrogênio;
 R^3 é tri-flúor-metila;
 R^4 é fenila substituída por um a três R^6 ;
 Y^2 é S, SO ou SO_2 , e Y^1 e Y^3 são, independentemente um do outro, CR^7R^8 ;
 R^5 é cloro, flúor ou metila;
 15 cada R^6 é independentemente bromo, cloro ou flúor;
 cada R^7 e R^8 é independentemente hidrogênio.

9. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(Ia)

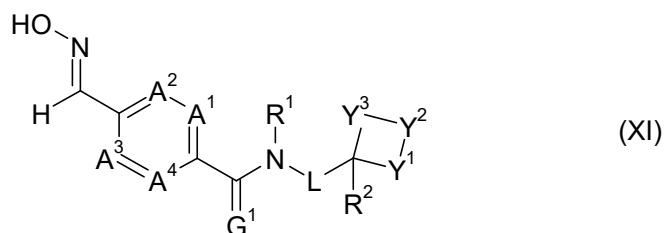


na qual

- 20 G^1 é oxigênio,
 R^1 é hidrogênio,
 R^2 é hidrogênio,
 R^5 é metila,
 Y^1 é CH_2 ,
 25 Y^2 é S, SO ou SO_2 , e
 Y^3 é CH_2 .

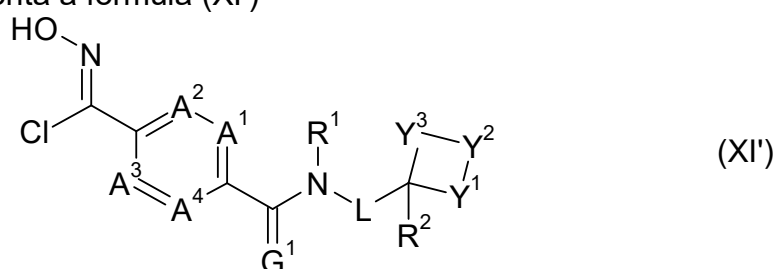
10. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fór-

mula (XI)



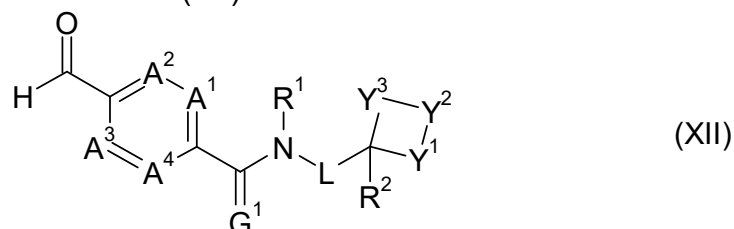
na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou

que apresenta a fórmula (XI')



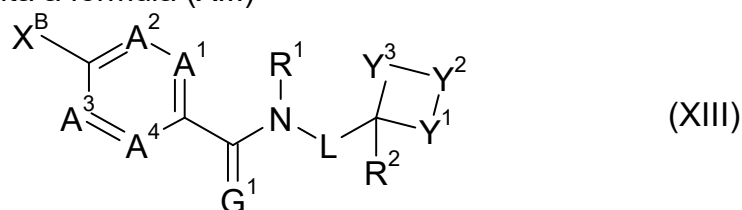
5 na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou

que apresenta a fórmula (XII)



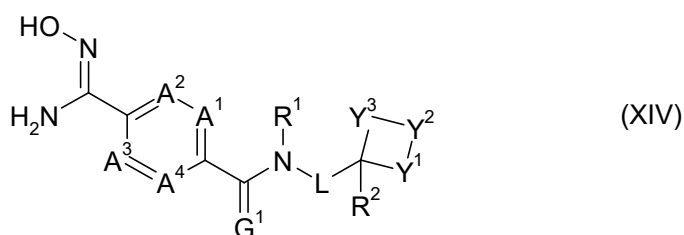
na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou

10 que apresenta a fórmula (XIII)



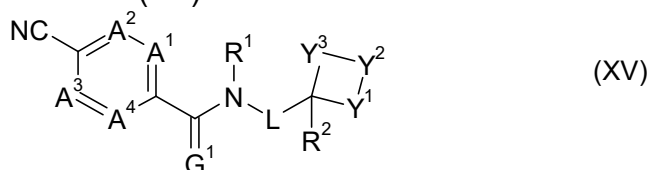
na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1 e X^B é halogênio; ou um sal do mesmo; ou

que apresenta a fórmula (XIV)



na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou

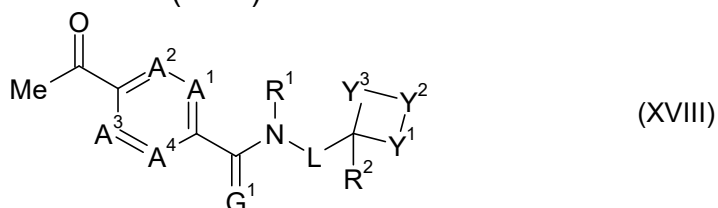
que apresenta a fórmula (XV)



na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou

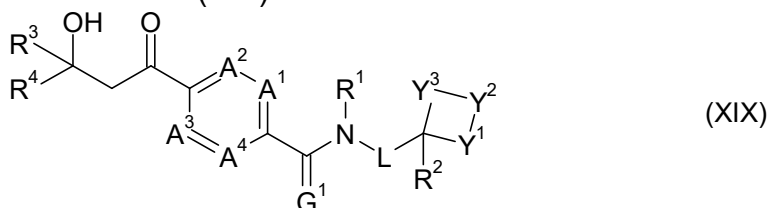
5

que apresenta a fórmula (XVIII)



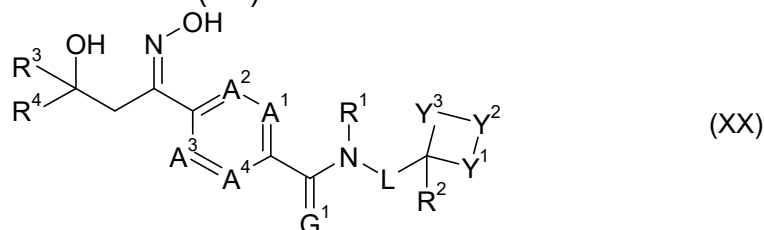
na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou

que apresenta a fórmula (XIX)



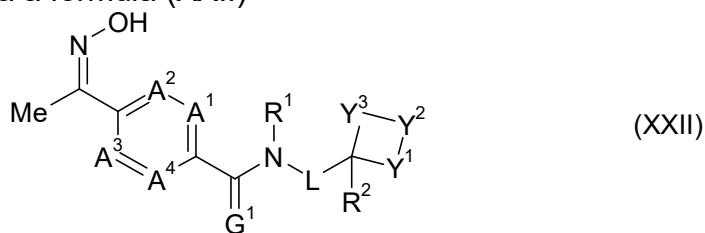
10 na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou

que apresenta a fórmula (XX)



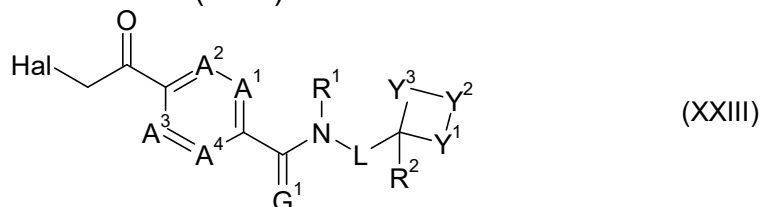
na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² e Y³ são como definidos

na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou
que apresenta a fórmula (XXII)

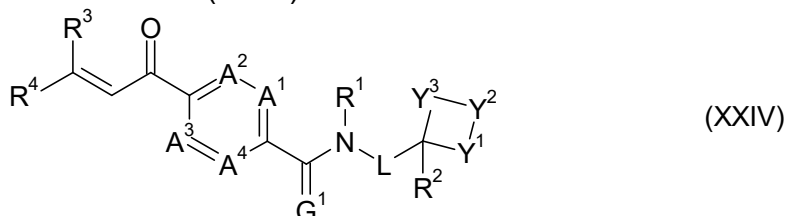


na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou

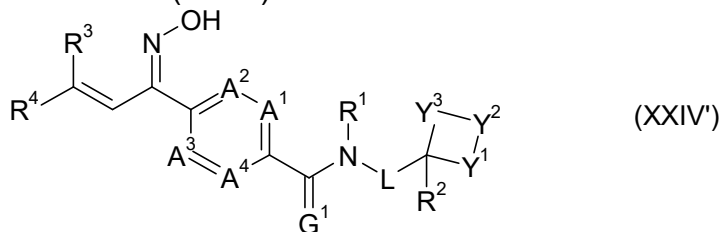
5 que apresenta a fórmula (XXIII)



na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1 e Hal é a halogênio; ou um sal do mesmo; ou
que apresenta a fórmula (XXIV)



na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo; ou
10 que apresenta a fórmula (XXIV')



na qual A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² e Y³ são como definidos na reivindicação 1; ou um sal do mesmo.

11. Método para combate e controle de insetos, ácaros, nemató-
15 deos ou moluscos, caracterizado pelo fato de que compreende a aplicação a uma praga, ao local de uma praga ou a uma planta suscetível ao ataque por

uma praga, de uma quantidade inseticida, acaricida, nematicida ou moluscicidamente eficaz de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10.