



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 820**

51 Int. Cl.:
C07D 239/545 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07787660 .5**
96 Fecha de presentación : **17.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2091924**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

54 Título: **Derivados de la pirimidina y sus usos como pesticidas.**

30 Prioridad: **21.07.2006 EP 06117639**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.11.2011

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Gauvry, Noëlle;**
Pautrat, François;
Bouvier, Jacques;
Früchtel, Jörg;
Bapst, Beatrice y
Schorderet Weber, Sandra

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 367 820 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

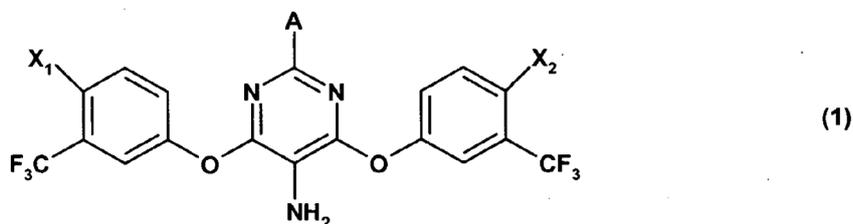
DESCRIPCIÓN

Derivados de la pirimidina y sus usos como pesticidas

5 La presente invención se relaciona con novedosos compuestos de 5-aminopirimidina 2,4,6-trisustituidos, los procesos para su fabricación, su uso en el control de ectoparásitos, especialmente insectos y ácaros, de animales no-humanos, especialmente animales domésticos y de ganado productivo, y adicionalmente las composiciones de pesticidas que contienen uno o más de estos compuestos.

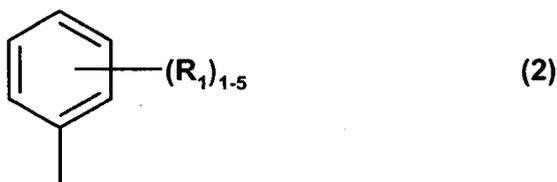
10 WO 2005/85211 revela un gran grupo de 4,6-bis-fenoxi-5-amino-pirimidinas con varios sustituyentes en la posición 2, entre ellos 4,6-bis-(4-fluoro-3-[trifluorometil]-fenoxi)-5-aminopirimidina el cual es sustituido en la posición 2 por un fenil. Las propiedades biológicas, en particular la eficacia contra ectoparásitos, de este compuesto son, sin embargo, poco satisfactorias en el campo de control de plagas. Por consiguiente, existe una necesidad de encontrar otros compuestos con propiedades pesticidas mejoradas, especialmente para el control de ectoparásitos. Ahora se ha encontrado sorprendentemente que 4,6-bis-(4-ha)ogeno-3-[trifluorometil]fenoxi)-5-aminopirimidinas con un sustituyente fenil heterocíclico o sustituido en la posición 2, tiene propiedades superiores en el control de ectoparásitos.

15 Por lo tanto, la presente invención en un aspecto se relaciona con un compuesto de fórmula



en donde X_1 y X_2 son cada uno independientemente halógeno; y

A es un radical de fórmula



20 en donde $(R_1)_{1-5}$ tiene 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 , halógeno-alquilo C_1-C_4 , hidroxi-alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , R_2R_3N -alquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi C_1-C_4 , halógeno-alcoxi C_1-C_4 , tiol, alquiltio C_1-C_4 , halógeno-alquiltio C_1-C_4 , alcanoil C_1-C_4 , halógeno-alcanoil C_1-C_4 , alcanoilamino C_1-C_4 , halógeno-alcanoilamino C_1-C_4 , $COOR_2$, $CONH_2$, $CONR_2R_3$, SO_3H , $SO_2NR_2R_3$, alquilo C_1-C_4 sulfonilamino, alquilsulfonilo C_1-C_4 , halógeno-alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , halógeno-alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , halo-alquilsulfonilo C_1-C_4 , NR_2R_3 y un radical heterocíclico C_3-C_5 que tiene 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de O, S y N; o A es un radical de fórmula

25



en donde anillo (a) indica un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5- o 6-miembros que es anillado en la posición 3- y 4-;

o A es un radical heterocíclico que tiene de 3 a 9 átomos de C y de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, cuyo radical heterocíclico es no sustituido o además sustituido por un alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, halógeno o NR₂R₃; y

5 R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, tiol o alquiltio C₁-C₄, en forma libre o en forma de sal.

Otra modalidad de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula anterior (1), en donde X₁ y X₂ son como se definen anteriormente, A es un radical de la fórmula (2) dada anteriormente, y (R₁)₁₋₅ tiene 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, halógeno-alquilo C₁-C₄, hidroxilo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, R₂R₃N-alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, halógeno-alcoxi C₁-C₄, tiol, alquiltio C₁-C₄, halógeno-alquiltio C₁-C₄, alcanoil C₁-C₄, halógeno-alcanoil C₁-C₄, alcanoilamino C₁-C₄, halógeno-alcanoilamino C₁-C₄, COOR₂, CONH₂, CONR₂R₃, SO₃H SO₂NR₂R₃, alquilsulfonilamino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, halógeno-alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, halógeno-alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, halo-alquilsulfonilo C₁-C₄, NR₂R₃ y un radical heterocíclico C₃-C₅ que tiene 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de O, S y N ; y R₂ y R₃ son cada uno como se define anteriormente.

Alquilo - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halógeno-alquilo, hidroxilo-alquilo, alcoxi-alquilo, R₂R₃N-alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo alquilsulfonilamino - es, en cada caso, con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión, ya sea de cadena lineal, i.e. metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, o ramificada, por ejemplo isopropilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo. Los significados preferidos de alquilo son metilo, etilo o n- o isopropilo, en particular alquilo C₁-C₂ y especialmente metilo o etilo.

Alcoxi - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos - es por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o ter-butoxi; preferiblemente alcoxi C₁-C₂, y especialmente metoxi o etoxi.

25 Halógeno - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos - preferiblemente significa, por ejemplo, yodo, bromo, cloro o flúor, preferiblemente cloro o flúor.

Halógeno-sustituido por grupos que contienen carbono y compuestos, tales como halógeno-alquilo, halógeno-alcoxi C₁-C₄, halógeno-alquiltio C₁-C₄, halógeno-alcanoil C₁-C₄, halógeno-alcanoilamino C₁-C₄, halógeno-alquilsulfonilo C₁-C₄ o halógeno-alquilsulfonilo C₁-C₄, puede ser parcialmente halogenado o perhalogenado, por lo cual en el caso de múltiple halogenación, los sustituyentes del halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Ejemplos de halógeno-alquilo preferido - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halógeno-alcoxi o halógeno-alquiltio, - son metilo el cual es mono- a trisustituido por flúor, cloro y/o bromo, tal como CHF₂ o CF₃; etilo el cual es mono- a pentasustituido por flúor, cloro y/o bromo, tal como CH₂CF₃, CF₂CF₃, CF₂CCl₃, CF₂CHCl₂, CF₂CHF₂, CF₂CFCl₂, CF₂CHBr₂, CF₂CHClF, CF₂CHBrF o CClFCHClF; propilo o isopropilo, mono- a heptasustituido por flúor, cloro y/o bromo, tal como CH₂CHBrCH₂Br; CF₂CHF₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ o CH(CF₃)₂; butilo o uno de sus isómeros, mono- a nona-sustituido por flúor, cloro y/o bromo, tal como CF(CF₃)CHFCF₃ o CH₂(CF₂)₂CF₃; pentilo o uno de sus isómeros sustituido una vez a once veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como CF(CF₃)(CHFCF₃)₂CF₃ o CH₂(CF₂)₃CF₃; y hexilo o uno de sus isómeros sustituido una vez a trece veces por flúor, cloro y/o bromo, tal como (CH₂)₄CHBrCH₂Br, CF₂(CHF)₄CF₃, CH₂(CF₂)₄CF₃ o C(CF₃)₂(CHF)₂CF₃.

40 Ejemplos de alcanoil - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halógeno-alcanoil, alcanoilamino o halógeno-alcanoilamino - son propionilo o en particular acetilo.

Ejemplos de radicales heterocíclicos o anillos heterocíclicos son tienilo, furanilo, pirrilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, pirimidilo, s-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo o indazolilo, que cada uno además puede ser sustituido, por ejemplo, por un alquilo C₁-C₂ o halógeno.

X₁ y X₂ son diferentes o preferiblemente idénticos y son cada uno más preferiblemente cloro o flúor, en particular flúor.

50 Los significados preferidos de R₂ y R₃ son hidrógeno o alquilo C₁-C₂, el cual es no sustituido o sustituido por cloro hidroxilo, metoxi, etoxi, tiol, metiltio o etiltio. Los significados más preferidos de R₂ y R₃ son hidrógeno, metilo, etilo o hidroxietilo.

Los radicales NR₂R₃ preferidos son amino, metilamino, etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y N-2-hidroxietilamino, en particular amino o N,N-dimetil- o dietilamino.

Ejemplos de R_2R_3N -alquilo C_1-C_4 son R_2R_3N -etilo o, en particular R_2R_3N -metilo, en donde el significado dado anteriormente y las preferencias aplican para R_2 y R_3 . Los radicales R_2R_3N -alquilo C_1-C_4 preferidos son aminometilo, N -metilaminometilo, N,N -dimetilaminometilo y N,N -dietilaminometilo.

- 5 R_1 como un radical heterocíclico C_3-C_5 puede ser, por ejemplo, cualquiera de los radicales heterocíclicos mencionados anteriormente que tienen 3 a 5 átomos de C , en su estructura básica. Ejemplos de radicales heterocíclicos preferidos R_1 son 1,3-dioxolan-2-il, 2-metilo-1,3-dioxolan-2-il, N -pirrolidinilo o un radical de la fórmula



en donde Y es NH , N -alquilo C_1-C_2 , O o S , preferiblemente NH , NCH_3 o O , y en particular O .

- 10 Los radicales R_1 preferidos son alquilo C_1-C_4 no sustituido o sustituido por un halógeno-, tiol-, alcoxi C_1-C_2 - o hidroxilo-, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido o sustituido halógeno-, tiol, alquiltio C_1-C_4 , halógeno, alquilsulfonilo C_1-C_2 , alquilsulfonilamino C_1-C_2 , acetyl, acetilamino, un radical NR_2R_3 o R_2R_3N -alquilo C_1-C_2 en donde cada uno de los significados dados anteriormente y las preferencias para R_2 y R_3 aplican, y un radical de fórmula



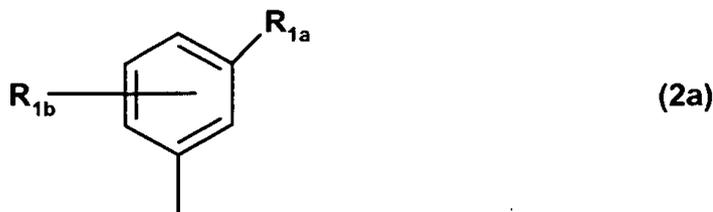
- 15 en donde Y es NH , N -alquilo C_1-C_2 , O o S , preferiblemente NH , NCH_3 o O , y en particular O .

Incluso los radicales R_1 más preferidos incluyen alquilo C_1-C_4 no sustituido o sustituido por alcoxi C_1-C_2 - o hidroxilo-, hidroxilo, alcoxi C_1-C_2 no sustituido o sustituido o halógeno-, alquiltio C_1-C_2 , halógeno, un radical NR_2R_3 o R_2R_3N -metilo, en donde cada uno de los significados dados anteriormente y las preferencias para R_2 y R_3 aplican, y un radical de la fórmula (4) dada anteriormente, en donde Y es O .

- 20 Los radicales R_1 particularmente preferidos incluyen metilo, etilo, isopropilo, 1- o 2-hidroxietilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metiltio, cloro, flúor, amino, N -mono- o N,N -dimetilamino, N -mono- o N,N -dietilamino, N -2-hidroxietilamino, N,N -dimetilaminometilo, N,N -dietilaminometilo y morfolinilo.

- 25 El número de radicales R_1 en el anillo A fenilo es de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente 1 a 3, y en particular 1 o 2. Los radicales R_1 pueden estar presentes en la posición o -, m - y/o p -, preferiblemente en la posición m -, en relación con el átomo de C , el cual se une al anillo pirimidina.

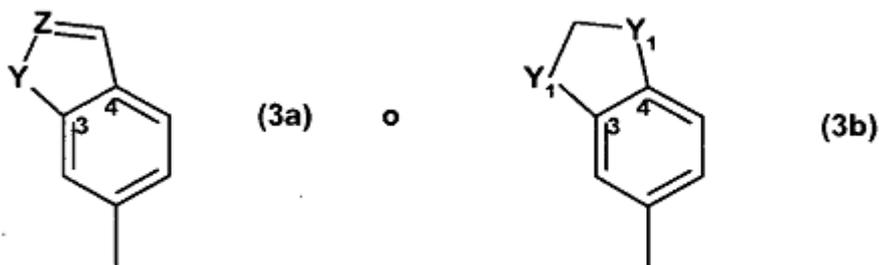
Un radical A fenil preferido es un radical de fórmula



- 30 en donde para R_{1a} los significados y las preferencias dados anteriormente para R_1 aplican, y R_{1b} es H o tiene independientemente uno de los significados dados anteriormente para R_1 . Una modalidad preferida particularmente de la presente invención se refiere a un radical de la fórmula (2a) dada anteriormente en donde R_{1b} es H , halógeno, alcoxi C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 , halo-alquilo C_1-C_2 o halo-alcoxi C_1-C_2 , en particular H , y para R_{1a} los significados y las preferencias dados anteriormente para R_1 aplican. Una modalidad aún más preferida se refiere a un radical de fórmula (2a), en donde R_{1b} es H , cloro, flúor, metilo, trifluorometil, metoxi o trifluorometoxi, en particular H , y para R_{1a} los significados y las preferencias dados anteriormente para R_1 aplican.

En el caso A indica un radical de fórmula (3), el anillo (a) indica, por ejemplo, un fenil anillado, anillo ciclopentilo o ciclohexilo que además puede ser sustituido, por ejemplo por un sustituyente como se proporciona antes para R₁. Preferiblemente, el anillo (a) anillado es un anillo heterocíclico de 6-miembros o, en particular, de 5-miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S y que es alquilo C₁-C₂ no sustituido o además sustituido. Los anillos (a) anillados particularmente preferidos son un anillo heterocíclico de 5-miembros que tiene 1 o 2 átomos de N- o O-.

Un radical A preferido es de fórmula



en donde Y es -NH-, -N(alquilo C₁-C₂ y, -O- o -S- y Z es CH o N, o más preferiblemente, Y es -NH- o -N(alquilo C₁-C₂)- y Z es CH; y Y₁ es -O-.

En el caso A indica un radical heterocíclico, dicho radical A es preferiblemente un anillo de 5- o 6-miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, cuyo radical además puede ser sustituido, por ejemplo, por un alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o halógeno, y/o puede portar un anillo benzo anillado. Ejemplos de radicales heterocíclicos apropiados se mencionan antes. Los radicales A heterocíclicos preferidos son los radicales heteroaromáticos.

Ejemplos de radicales A heterocíclicos preferidos son tienilo; furanilo; pirrolilo; benzotienilo; benzofuranilo; pirazolilo, piridinilo; o pirimidinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido, por ejemplo, por un halógeno o alquilo C₁-C₂. El radical heterocíclico se puede unir vía el átomo de C en la posición o- o m-, en el caso de un anillo de 6-miembros también en la posición p-, en relación con el heteroátomo. Los radicales heterocíclicos A particularmente preferidos son tien-2- o -3-il, el cual es no sustituido o sustituido por metilo o cloro; benzotien-3-il; furan-2- o -3-il; pirazol-3- o -4-il; N-metilo-pirazol-3- o -4-il o piridina-3- o -4-il.

Una modalidad preferida de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) dada anteriormente, en donde X₁ y X₂ son cada uno flúor o cloro; y A es

(i) un radical de la fórmula (2) dada arriba, en donde (R₁)₁₋₅ es 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄ no sustituido o sustituido por un halógeno-, tiol-, alcoxi C₁-C₂- o hidroxilo-; hidroxilo; alcoxi C₁-C₄ no sustituido o sustituido por un halógeno-; tiol; alquiltio C₁-C₄; halógeno; alquilsulfonilo C₁-C₂; alquilsulfonilamino C₁-C₂; acetil; acetilamino; un radical NR₂R₃ o R₂R₃N-alquilo C₁-C₂, en donde R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, tiol o alquiltio C₁-C₄; y un radical de la fórmula (4) dada anteriormente, en donde Y es NH, N-alquilo C₁-C₂, O o S; o es

(ii) un radical de la fórmula dada anteriormente (3), en donde el anillo (a) anillado es un anillo heterocíclico de 6-miembros o, en particular, de 5-miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S; o es

(iii) es un radical heterocíclico de 5- o 6-miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, cuyo radical además puede ser sustituido, por ejemplo, por alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o halógeno, y/o puede portar un anillo benzo anillado.

Otra modalidad preferida de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) dada anteriormente, en donde X₁ y X₂ son cada uno flúor; y A es

(i) un radical de la fórmula (2a) dada anteriormente, en donde R_{1a} es alquilo C₁-C₄ no sustituido o sustituido por un alcoxi C₁-C₂- o hidroxilo- hidroxilo; alcoxi C₁-C₂ no sustituido o sustituido por un halógeno-; alquiltio C₁-C₂; halógeno; un radical NR₂R₃ o R₂R₃N-metilo, en donde R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂, el cual es no sustituido o sustituido por cloro hidroxilo, metoxi, etoxi, tiol, metiltio o etiltio; o morfolinilo; y R_{1b} es H, halógeno, alcoxi C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, halo-alquilo C₁-C₂ o halo-alcoxi C₁-C₂; o es

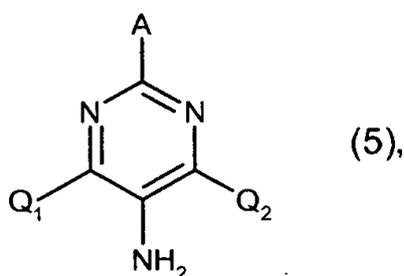
(ii) un radical de la fórmula (3a) o (3b) dada anteriormente, en donde Y es -NH-, -N(alquilo C₁-C₂), -O- o -S- y Z es CH o N; y Y₁ es -O-; o es

(iii) un radical tienilo; furanilo; pirrolilo; benzotienilo; benzofuranilo; pirazolilo, piridinilo; o pirimidinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido, por ejemplo, por un halógeno o alquilo C₁-C₂.

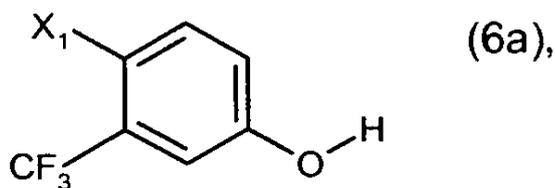
5 Una modalidad preferida particularmente de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) dada anteriormente, en donde X₁ y X₂ son cada uno flúor; y A es un radical de la fórmula (2a) dada anteriormente, en donde R_{1a} es metilo, etilo, isopropilo, 1- o 2-hidroxi etilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metililo, cloro, flúor, amino, N-mono- o N,N-dimetilamino, N-mono- o N,N-dietilamino, N-2-hidroxi etilamino, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dietilaminometilo o morfolinilo; y R_{1b} es H, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, en particular H.

10 Incluso otra modalidad preferida de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) dada anteriormente, en donde X₁ y X₂ son cada uno flúor; y A es tien-2- o -3-il, siendo no sustituido o sustituido por un metilo o cloro; benzotien-3-il; furan-2- o -3-il; pirazol-3- o -4-il; N-metilo-pirazol-3- o -4-il o piridina-3- o -4-il.

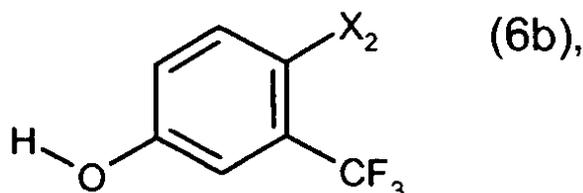
Los compuestos de fórmula (1) de la presente invención, en forma libre o en forma de sal respectivamente, se pueden preparar por un proceso, por ejemplo caracterizado en que un compuesto de fórmula



15 en donde A es como se define anteriormente y Q₁ y Q₂ son grupos salientes, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



20 en donde X₁ es como se define anteriormente, y el intermedio se hace reaccionar posteriormente o al mismo tiempo con un compuesto de fórmula



en donde X₂ es como se define anteriormente,

25 si se desea, un compuesto de fórmula (1) obtenible de acuerdo con el método o por otro medio, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se convierte en otro compuesto de fórmula (1), una mezcla de isómeros obtenible de acuerdo con el método se separa y el isómero deseado aislado y/o un compuesto libre de fórmula (1) obtenible de acuerdo con el método se convierte en una sal o una sal de un compuesto de fórmula (1) obtenible de acuerdo con el método se convierte en el compuesto libre de fórmula (1) o en otra sal.

Los compuestos de fórmula (5), (6a) y (6b) se conocen o pueden ser producidos análogamente a los compuestos conocidos.

5 Los socios de reacción se pueden hacer reaccionar con otros como son, i.e. sin la adición de un solvente o diluyente, por ejemplo en la fusión. En la mayoría de los casos, sin embargo, la adición de un solvente o diluyente inerte, o una mezcla de estos, es de ventaja. Ejemplos de tales solventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terbutil metil éter, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol dimetileter, dimetoxidietileter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas tales como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; 10 amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o ácido hexametilfosfórico triamida; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido. Se prefiere la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidona o el tetrahidrofurano.

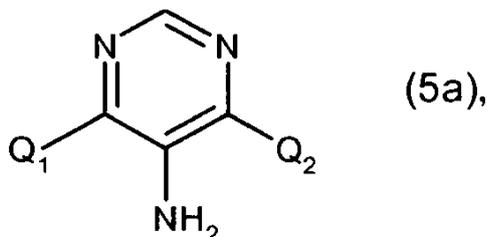
Los grupos salientes Q preferidos son halógenos, especialmente cloro.

15 Las bases apropiadas para facilitar la reacción son por ejemplo hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilsililamidas; alquilaminas, alquilenodiaminas, opcionalmente N-alquiladas, opcionalmente insaturadas, cicloalquilaminas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas. Aquellas que se pueden mencionar a modo de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, potasio ter-butanolato, hidróxido, carbonato, 20 hidruro, diisopropilamida de litio, potasio bis(trimetilsilil)-amida, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilenodiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexilo- N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio, así como 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU). Se prefieren el hidruro de sodio o carbonato de potasio.

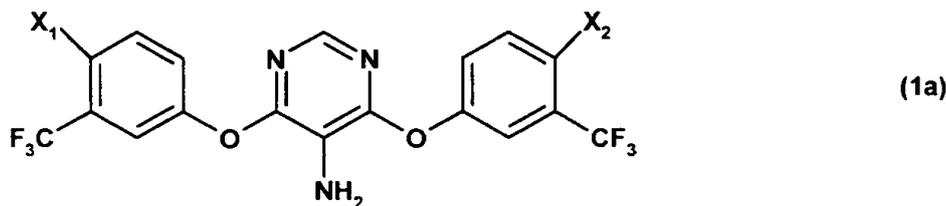
25 La reacción ventajosamente tiene lugar en un rango de temperatura de ca. 60°C a ca. 120°C, preferiblemente de ca. 80°C a ca. 100°C.

Otro proceso preferido para la fabricación de los compuestos de fórmula (1) se caracteriza en que

(i) un compuesto de fórmula

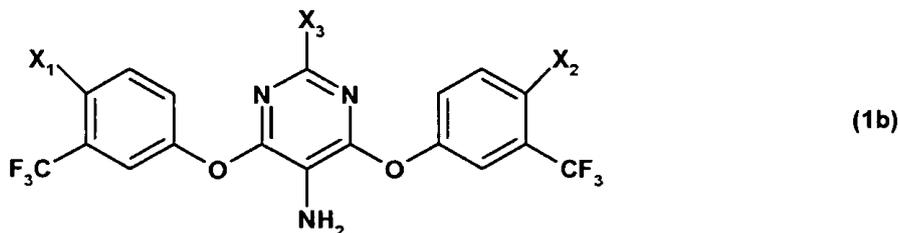


30 en donde Q₁ y Q₂ son grupos salientes, en primer lugar se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (6a) dada anteriormente y posteriormente o al mismo tiempo con un compuesto de la fórmula (6b) dada anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula



en donde X₁ y X₂ son como se definen anteriormente:

(ii) el compuesto de fórmula (1a) luego se convierte a un derivado reactivo de la fórmula



en donde X_1 y X_2 son como se definen anteriormente, y X_3 es, por ejemplo, halógeno, en particular bromo, o es un derivado metálico, por ejemplo $B(OH)_2$ o $Si(OEt)_3$; y

(iii) el compuesto de la fórmula (1 b) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



en donde A es como se describe anteriormente y X_4 es un derivado metálico, por ejemplo $Si(OEt)_3$ o preferiblemente $B(OH)_2$, o es halógeno, con la condición que uno de X_3 y X_4 sea halógeno y el otro sea un derivado metálico.

La formación del compuesto de fórmula (1a) procede como se describe anteriormente de la reacción del compuesto de la fórmula (5) con los compuestos de fórmula (6a) y (6b). La halogenación del compuesto de fórmula (1a) se realiza apropiadamente de acuerdo con los procesos conocidos por ejemplo de los libros de texto de química orgánica. Los procesos para sintetizar un derivado metálico de fórmula (1b) o (7) también son conocidos por un experto en el oficio. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (1b) o (7) en donde X_3 o X_4 es halógeno, en particular bromo, se metaliza con un compuesto organometálico, por ejemplo n-butillitio, a una temperatura baja, y el compuesto metalorgánico resultante además se hace reaccionar con un éster del ácido de ácido bórico o silícico y a continuación se hidroliza. La reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (1b) con un compuesto de fórmula (7), en donde uno de X_3 y X_4 es halógeno, por ejemplo bromo, y el otro es un derivado metálico, por ejemplo $B(OH)_2$, también se conoce en el oficio (así llamada reacción Suzuki-Miyaura). La etapa, por lo general se realiza en un solvente aprótico tal como tolueno con la exclusión de oxígeno y ventajosamente puede ser catalizado por un derivado metálico, por ejemplo un derivado de Pd, Cu o Zn.

Las sales de los compuestos de Fórmula (1) pueden ser producidos de manera conocida. Las sales de adición de ácido, por ejemplo, se obtienen de compuestos de la fórmula (1) mediante el tratamiento con un ácido apropiado o un reactivo de intercambio iónico apropiado, y las sales con bases se obtienen mediante el tratamiento con una base apropiada o un reactivo de intercambio iónico apropiado

Las sales de compuestos de la fórmula (1) se pueden convertir en los compuestos libres de la fórmula (1) por medios usuales, sales de adición de ácido por ejemplo mediante el tratamiento con una composición básica apropiada o con un reactivo de intercambio iónico apropiado, y las sales con bases por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido apropiado o un reactivo de intercambio iónico apropiado.

Las sales de compuestos la fórmula (1) se pueden convertir en otras sales de compuestos de la fórmula (1) de una manera conocida; las sales de adición de ácido se pueden convertir por ejemplo en otras sales de adición de ácido, por ejemplo tratando una sal de un ácido inorgánico, tal como un clorhidrato, con una sal metálica apropiada, tal como una sal de sodio, bario, o plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un solvente apropiado, en el cual una sal inorgánica resultante, por ejemplo cloruro de plata, es insoluble y por lo tanto precipita de la mezcla de reacción.

Dependiendo del método y/o las condiciones de reacción, los compuestos la fórmula (1) con características que forman sales se pueden obtener en forma libre o en la forma de sales.

Los compuestos de la fórmula (1) también se pueden obtener en la forma de sus hidratos y/o también pueden incluir otros solventes, utilizados por ejemplo cuando sea necesario para la cristalización de compuestos presentes en forma sólida.

Los compuestos de la fórmula (1) pueden estar opcionalmente presentes como isómeros ópticos y/o geométricos o como una mezcla de estos. La invención se refiere tanto a los isómeros puros y con todas las mezclas isoméricas posibles, y se entiende anteriormente y en adelante como hacerlos así, incluso si los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente en cada caso.

Las mezclas diastereoisoméricas de los compuestos de la fórmula (1), que se obtienen por el proceso o por otro medio, se pueden separar de manera conocida, sobre la base de las diferencias físico-químicas en sus componentes, en los diastereoisómeros puros, por ejemplo por cristalización fraccional, destilación y/o cromatografía.

- 5 La separación de las mezclas de enantiómeros que se obtienen, por consiguiente se puede lograr por métodos conocidos, por ejemplo por recristalización de un solvente activo ópticamente, por cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en acetil celulosa, con la asistencia de micro-organismos apropiados, mediante la división con enzimas inmovilizadas específicas, a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres de corona quirales, por lo cual solo un enantiómero es complejo.

De acuerdo con la invención, aparte de la separación de mezclas de isómeros correspondientes, generalmente métodos conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva también se pueden aplicar para obtener diastereoisómeros puros o enantiómeros, por ejemplo llevando a cabo el método de la invención utilizando eductos con la estereoquímica correspondiente apropiada.

- 15 Es ventajoso aislar o sintetizar el isómero biológicamente más activo, por ejemplo enantiómero, siempre que los componentes individuales tienen diferente eficacia biológica.

Los compuestos de la fórmula (1) de acuerdo con la invención son notables por su amplio espectro de actividad y son valiosos ingredientes activos para utilizar en el control de plagas. Son particularmente apropiados en el control de ectoparásitos y en cierta medida también para el control de endoparásitos de y en animales y en el campo de higiene, mientras que es bien tolerado por animales de sangre caliente.

- 20 En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros (ácaros y garrapatas), y crustáceos (piojo de mar). Estos incluyen insectos de los siguientes órdenes: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Hemiptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Dictyoptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* y *Hymenoptera*. Sin embargo, los ectoparásitos que se pueden mencionar en particular son aquellos que molestan a humanos o animales y llevan patógenos, por ejemplo moscas tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, moscas mordedoras tales como *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, moscas del caballo (Tabanids) con las subfamilias de Tabanidae tales como *Haematopota spp.* (por ejemplo *Haematopota pluvialis*) y *Tabanus spp.* (por ejemplo *Tabanus nigrovittatus*) y *Chrysopsinae* tales como *Chrysops spp.* (por ejemplo *Chrysops caecutiens*); Hippoboscids tales como *Melophagus ovinus* (ovejas garrapata); moscas tsetsé, tales como *Glossinia spp.*; otros insectos mordedores como mosquitos, tales como *Ceratopogonidae* (mosquitos mordedores), *Simuliidae* (moscas negras), *Psychodidae* (moscas de la arena); pero también insectos chupadores de sangre, por ejemplo mosquitos, tales como *Anopheles spp.*, *Aedes spp.* y *Culex spp.*, pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de gatos y perros), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, piojos chupadores de sangre (*Anoplura*) tales como *Linognathus spp.*, *Haematopinus spp.*, *Solenopotes spp.*, *Pediculus humanis*; pero también piojos masticadores (*Mallophaga*) tales como *Bovicola (Damalinia) ovis*, *Bovicola (Damalinia) bovis* y otro *Bovicola spp.*. Los ectoparásitos también incluyen miembros del orden Acarina, tales como ácaros (por ejemplo *Chorioptes bovis*, *Cheyletiella spp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus spp.*, *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates spp.* y garrapatas. Conocidos representativos de las garrapatas son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipiceptor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, que preferiblemente infestan animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como vacas, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como gallinas, pavos, gallinas de Guinea y gansos, animales de peletería tales como visones, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales de compañía tales como hurones, cobayas, ratas, hámsteres, gatos y perros, pero también humanos.

- Los compuestos de la fórmula (1) de acuerdo con la invención también son activos contra todos o los estadios de desarrollo individual de las plagas de animales que muestran sensibilidad normal, así como aquellas que muestran resistencia a los parasiticidas ampliamente utilizados. Esto es especialmente cierto para insectos resistentes y miembros del orden *Acarina*. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención puede manifestarse directamente por sí mismo, i.e. matando las plagas ya sea inmediatamente o después de que algún tiempo ha transcurrido, por ejemplo cuando la muda ocurre, o destruyendo sus huevos, o indirectamente, por ejemplo reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión, buena eficacia correspondiente a una velocidad pesticida (mortalidad) de al menos 50 a 60%.

Los compuestos de la fórmula (1) también se pueden utilizar contra plagas de higiene, especialmente del orden *Diptera* de las familias *Muscidae*, *Sarcophagidae*, *Anophillidae* y *Culicidae*; los órdenes *Orthoptera*, *Dictyoptera* (por

ejemplo la familia *Blattidae* (cucarachas), tales como *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) e *Hymenoptera* (por ejemplo las familias *Formicidae* (hormigas) y *Vespidae* (avispas).

5 Sorprendentemente, los compuestos de fórmula (1) también son efectivos contra ectoparásitos de peces, especialmente la sub-clase de Copepoda (por ejemplo el orden de *Siphonostognatoidea* (piojo de mar), mientras que es bien tolerado por los peces.

Ciertos compuestos de la fórmula (1) también parecen ser efectivos contra ciertas especies de helmintos.

10 Los helmintos son comercialmente importantes porque causan serias enfermedades en mamíferos y aves de corral, por ejemplo en ovejas, cerdos, cabras, vacas, caballos, burros, camellos, perros, gatos, conejos, cobayas, hámsteres, pollos, pavos, gallinas de Guinea y otras aves de granja, así como aves exóticas. Los nemátodos típicos son: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostonum*, *Oesophagostonum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepática*.

15 La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la invención corresponde a una tasa de mortalidad de al menos 50-60% de las plagas mencionadas, más preferiblemente a una tasa de mortalidad mayor de 90%, más preferiblemente de 95-100%. Los compuestos de fórmula (1) preferiblemente se emplean interna y externamente de forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes convencionalmente utilizados en el oficio de formulación y por consiguiente pueden ser procesados de una manera conocida para proporcionar, por ejemplo, formulaciones líquidas (por ejemplo unción dorsal puntual, unción dorsal continua, en aerosol, emulsiones, suspensiones, soluciones, concentrados emulsificables, concentrados en solución), formulaciones semi-sólidas (por ejemplo cremas, ungüentos, pastas, geles, preparaciones liposomales) y preparaciones sólidas (por ejemplo comprimidos de aditivos de alimentos incluyendo por ejemplo, cápsulas, polvos incluyendo polvos solubles, gránulos, o inmersiones del ingrediente activo en sustancias poliméricas, como implantes y micropartículas). Como con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos previstos y las circunstancias prevalentes.

20 La formulación, i.e. preparaciones que contienen el ingrediente activo de fórmula (1), o las combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos, y opcionalmente un adyuvante sólido, semi-sólido o líquido, se producen de una manera conocida *per se*, por ejemplo mediante la mezcla íntima, amasado o dispersión de los ingredientes activos con composiciones de excipientes, por lo cual la compatibilidad fisiológica de los excipientes de la formulación, se debe tener en consideración.

25 Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes (alifáticos y aromáticos), tales como alcohol bencílico, etanol, propanol, isopropanol o butanol, alcoholes grasos, tales como alcohol oleílico y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como glicerina, propileno glicol, dipropileno glicol éter, etilenglicol, etilenglicol monometil o -etil éter y butil dioxitol, carbonatos, tales como propileno carbonato, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o diacetanol alcohol y polietilenglicoles, tales como PEG 300. Además, las composiciones pueden comprender solventes polares fuertes, tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido o dimetilformamida, o agua, ésteres de ácidos grasos, tales como etil oleato o isopropilpalmitato, aceites vegetales, tales como aceite de colza, castor, coco, o soja, mono-, di-, triglicéridos sintéticos como por ejemplo gliceril monoestearato y triglicéridos de cadena media y también, si es apropiado, aceites de silicona. Los ingredientes mencionados también pueden servir como portadores de formas de aplicación de partículas.

30 Como ingredientes de la construcción de estructura base resp. de un ungüento, los siguientes excipientes pueden ser utilizados: Las sustancias a base de petróleo, tales como Vaselina o parafinas, bases a partir de grasa de lana, como por ejemplo lanolina o alcoholes de lanolina, polietilenglicoles como por ejemplo macrogoles y bases lipídicas como por ejemplo fosfolípidos o triglicéridos, tales como aceites vegetales hidrogenados

35 El uso de emulsionantes, agentes humectantes y agentes de dispersión también puede ser necesario, en general, las lecitinas como lecitina de soja, sales de ácidos grasos con metales alcalinos y alcalinotérreos, sulfatos de alquilo como sodio cetilestearyl sulfato, colatos, alcoholes grasos como alcohol cetílico, esteroides como colestesterol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan como polisorbato 20, ésteres de ácidos grasos sorbitan como sorbitan mono laureato, ésteres de ácidos grasos y éteres de polioxietileno de alcohol graso como poloxil oleil éter, copolímeros bloqueadores de polioxipropileno polioxietileno como por ejemplo Pluronic™, ésteres de sacarosa como diestearato de sacarosa, poligliceril ésteres de ácidos grasos como oleato de poliglicerol y ésteres de ácidos grasos como por ejemplo etil oleato o isopropilmiristato.

40 Las formulaciones también pueden incluir agentes de gelificación y espesantes, como por ejemplo derivados del ácido poliacrílico, éteres de celulosa, polivinil alcoholes, polivinilpirrolidonas y dióxido de silicio de dispersión fina.

Como agentes poliméricos con propiedades de liberación controlada, se pueden aplicar los derivados fabricados mediante, por ejemplo ácido poliláctico, ácido coglicólico poliláctico, poli ortoéster, polietileno carbonato, poli anhídridos y matrices a base de almidón y PVC.

5 La adición de potenciadores de penetración como cetonas, sulfóxidos, amidas, ésteres de ácidos grasos y alcoholes grasos, puede ser necesaria.

También se pueden adicionar, los conservantes como ácido sórbico, alcohol bencílico y parabenos, y antioxidantes como por ejemplo alfa tocoferol.

El ingrediente activo o las combinaciones del ingrediente activo también se pueden aplicar en cápsulas, como cápsulas de gelatina dura o cápsulas suaves.

10 Los aglutinantes para comprimidos y bolos pueden ser sustancias naturales poliméricas modificadas químicamente que son solubles en agua o en alcohol, tales como derivados de almidón, celulosa o proteína (por ejemplo metilcelulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietil celulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tales como polivinil alcohol, polivinil pirrolidona etc. Los comprimidos también contienen rellenos (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa etc.), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio), deslizantes (por ejemplo dióxido de silicio coloidal) y desintegrantes (por ejemplo derivados de celulosa) y cubiertas resistentes al ácido, como por ejemplo ésteres de ácido acrílico.

15 Los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la invención pueden ser utilizados solos o en combinación con otros biocidas. Se pueden combinar con pesticidas que tienen la misma esfera de actividad por ejemplo para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad por ejemplo para amplificar el rango de actividad. También pueden ser sensibles para adicionar los así llamados repelentes. Dado que los compuestos de fórmula (I) son adulticidas, i.e. puesto que son efectivos en particular contra el estadio adulto de los parásitos diana, la adición de pesticidas que en cambio atacan los estadios juveniles de los parásitos puede ser muy ventajosa. De esta manera, la mayor parte de aquellos parásitos que producen gran daño económico estará cubierta. Además, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones también pueden dar lugar a efectos sinérgicos, i.e. la cantidad total de ingrediente activo se puede reducir, lo que es deseable a partir de un punto de vista ecológico. Los grupos preferidos de socios de combinación y los socios de combinación especialmente preferidos se denominan a continuación, por lo cual las combinaciones pueden contener uno o más de estos socios además de un compuesto de fórmula (1).

20 Los socios apropiados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo diverso de actividad, que se nombran a continuación y han sido conocidos por alguien de habilidad en el oficio desde hace mucho tiempo, por ejemplo inhibidores de la síntesis de la quitina, reguladores de crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de banda ancha, acaricidas de banda ancha y nematocidas; y también los antihelmínticos bien conocidos y sustancias que disuaden los insectos y/o ácaros, dichos repelentes o desprendedores. Ejemplos no-limitantes de apropiados insecticidas y acaricidas se revelan, por ejemplo, en WO2005/058802 en las páginas 13-15, No. 1. a 185. Ejemplos no-limitantes de antihelmínticos apropiados se nombran, por ejemplo, en WO 2005/058802 en la página 16, Nrs. (A1) a (A12). Ejemplos no-limitantes de apropiados repelentes y desprendedores son: (i) DEET (N, N-dietil-m-toluamida), (ii) KBR 3023 N-butilo- 2-oxicarbonil-(2-hidroxi)-piperidina, y (iii) Cimiazol = N,-2,3-dihidro-3-metil-1,3-tiazol-2-ilideno-2,4-xilideno.

35 Dichos socios en la mezcla son perfectamente conocidos por los especialistas en este campo. La mayoría se describen en varias ediciones del Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, y otros en las diferentes ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA o en literatura de patentes. Una lista de socios apropiados incluyendo una referencia se revela en WO 2005/058802 en las páginas 16-21, No. (I) a (CLXXXIII).

40 Como consecuencia de los detalles anteriores, otro aspecto de la presente invención se relaciona con una preparación de la combinación para el control de parásitos de animales de sangre caliente, caracterizada en que esta contiene, además de un compuesto de fórmula (1), al menos otro ingrediente activo que tiene la misma o diferente esfera de actividad y al menos un portador fisiológicamente aceptable. La presente invención no se restringe a combinaciones de dos veces.

50 Como regla, las composiciones insecticidas y acaricidas de acuerdo con la invención contienen 0.1 a 99% en peso, especialmente 0.1 a 95% en peso de uno o más de los ingredientes activos de fórmula (1), 99.9 a 1% en peso, especialmente 99.8 a 5% en peso de una mezcla sólida o líquida, incluyendo 0 a 25% en peso, especialmente 0.1 a 25% en peso de un agente tensoactivo.

La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales que se tratan pueden tener lugar por vía tópica, peroral, parenteral o subcutánea, la composición que está presente, por ejemplo, en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, (empapados), polvos, comprimidos, bolos, cápsulas, collares, marcas auriculares y formulaciones de unción dorsal continua.

5 Se entiende que las formulaciones tópicas preferidas, se refieren a una solución lista para su uso en forma de una formulación de unción dorsal puntual, unción dorsal continua o en aerosol, que por lo general consiste de una dispersión o suspoemulsión o una combinación de ingredientes activos y auxiliares de dispersión. La expresión
10 método de unción dorsal puntual o unción dorsal continua se entiende que se refiere a un concentrado listo para su uso que tiene la intención de ser aplicado por vía tópica y localmente en el animal. Este tipo de formulación está destinado a ser aplicado directamente a un área relativamente pequeña del animal, preferiblemente en la parte trasera y nalgas del animal o en uno o varios puntos a lo largo de la línea de la espalda y las nalgas. Se aplica como un volumen bajo de aproximadamente 0.05 a 1 ml por kg, preferiblemente aproximadamente 0.1 ml por kg, con un volumen total de 0.1 a 100 ml por animal, preferiblemente limitado a un máximo de aproximadamente 50 ml. Sin embargo, no hace falta decir que el volumen total tiene que ser adaptado al animal que está en necesidad del
15 tratamiento y claramente será diferente, por ejemplo, en gatos jóvenes y en vacas. Estas formulaciones de unción dorsal continua y unción dorsal puntual se designan para esparcir todo el animal dando protección o tratamiento a casi cualquier parte del animal. Aunque así la administración se lleva a cabo mediante la aplicación con un hisopo o aerosol de la formulación de unción dorsal continua o unción dorsal puntual a un área relativamente pequeña de la cubierta, se observa que a partir de la sustancia activa se dispersa casi automáticamente sobre amplias zonas de la piel debido a la naturaleza de la dispersión de los componentes en la formulación y la asistencia por los movimientos
20 del animal.

Las formulaciones de unción dorsal continua o unción dorsal puntual en conformidad contienen portadores, que promueven la dispersión rápida en la superficie de la piel o en la cubierta del animal huésped, y generalmente se consideran como aceites de dispersión. Los portadores apropiados son por ejemplo soluciones oleosas; soluciones
25 alcohólicas e isopropanólicas tales como soluciones de 2-ocildodecanol o alcohol oleílico; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como isopropil miristato, isopropil palmitato, ácido laúrico oxalato, ácido oleico oleil éster, ácido oleico decil éster, hexil laurato, oleil oleato, decil oleato, ésteres de ácido caprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C₁₂-C₁₈; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como dibutil ftalato, diisopropil isoftalato, ácido adípico diisopropil éster, di-n-butil adipato o también soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso para un agente de dispersión que esté adicionalmente presente, tal como un conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son la 2-pirrolidona, 2-(N-
30 alquilo)pirrolidona, la acetona, el polietilenglicol y los éteres y los ésteres de este, propileno glicol o triglicéridos.

Las soluciones oleosas incluyen por ejemplo aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de pino, aceite de linaza o aceite de castor. Los aceites vegetales también pueden estar
35 presentes en forma epoxidada. Las parafinas y aceites de silicona también se pueden utilizar.

Una formulación unción dorsal continua o unción dorsal puntual generalmente contiene de 1 a 98.9 % en peso de un compuesto de fórmula (1), 0.1 a 80 % en peso del agente de dispersión y 1 a 98.9 % en peso del solvente.

El método de unción dorsal continua o unción dorsal puntual es especialmente ventajoso para su uso en animales de rebaño tales como vacas, caballos, ovejas o cerdos, en los cuales es difícil o requiere mucho tiempo para tratar
40 todos los animales por vía oral o por inyección. Debido a su sencillez, este método, por supuesto, también puede ser utilizado para todos los otros animales, incluyendo animales domésticos individuales o mascotas, y es muy favorecido por los cuidadores de los animales, ya que a menudo se puede llevar a cabo sin la presencia de un veterinario especialista.

Dado que se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final generalmente utilizará formulaciones diluidas. Sin embargo, esto depende del modo de administración. Los productos administrados por vía oral, se utilizan con mayor frecuencia en forma diluida o como aditivos de los piensos, mientras que las formulaciones comerciales de unción dorsal continua y unción dorsal puntual normalmente son concentrados listos
45 para su uso.

Tales composiciones también pueden contener otros aditivos, tales como estabilizadores, agentes anti-espuma, reguladores de viscosidad, agentes aglutinantes o fijadores, así como otros ingredientes activos, con el fin de lograr efectos especiales.
50

Las composiciones de insecticidas y acaricidas de este tipo, que se utilizan por el usuario final, de manera similar forman un constituyente de la presente invención

En cada uno de los procesos de acuerdo con la invención para el control de plagas o en cada una de las composiciones de control de plagas de acuerdo con la invención, los ingredientes activos de fórmula (1) se pueden utilizar en todas sus configuraciones esteáricas o en las mezclas de estos.

5 La invención también incluye un compuesto de fórmula (1) para utilizar en un método de protección profiláctica de los animales, especialmente ganado productivo, animales domésticos y mascotas, contra helmintos parásitos, el cual se caracteriza en que los ingredientes activos de fórmula (1) o las formulaciones del ingrediente activo preparadas del mismo se administran a los animales como un aditivo al pienso, o a las bebidas o también en forma sólida o líquida, por vía oral o por inyección o parenteral. La invención también incluye los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la invención para su uso en uno de los citados procesos.

10 Los siguientes ejemplos sirven simplemente para ilustrar la invención sin restringirla, el término ingrediente activo que representa cualquier sustancia como se describe en los ejemplos de preparación.

En particular, las formulaciones preferidas se fabrican de la siguiente manera:

(% = porcentaje en peso)

Ejemplos de formulación

<u>1. Granulado</u>	a)	b)
(i) ingrediente activo	5%	10 %
Caolín	94%	-
ácido silícico altamente disperso	1%	-
attapulgite	-	90 %

15 El ingrediente activo se disuelve en cloruro de metileno, se atomiza en el portador y el solvente posteriormente se concentra por evaporación bajo vacío. Los granulados de esta clase se pueden mezclar con el pienso del animal

(ii) ingrediente activo	3%
polietilenglicol(mw 200)	3%
Caolín(mw=peso molecular)	94%

El ingrediente activo finamente molido se aplica uniformemente en un mezclador al caolín, que ha sido humedecido con polietilenglicol. De esta manera, se obtienen los gránulos revestidos libres de polvo.

2. Comprimidos o bolos

20	I	ingrediente activo	33.00 %
		metilcelulosa	0.80 %
		ácido silícico, altamente disperso	0.80 %
		almidón de maíz	8.40 %
	II	lactosa, cristalina	22.50 %
25		almidón de maíz	17.00 %
		celulosa microcristalina	16.50 %
		estearato de magnesio	1.00 %

I Metil celulosa se agita en agua. Después de que el material se hincha, el ácido silícico se agita y la mezcla se suspende homogéneamente. El ingrediente activo y el almidón de maíz se mezclan. La suspensión

acuosa se trabaja en esta mezcla y se amasa hasta obtener una masa. La masa resultante se granula a través de un tamiz de 12 M y se seca.

II Los 4 excipientes se mezclan bien.

5 III Las mezclas preliminares obtenidas de acuerdo con I y II se mezclan y se comprimen en forma de comprimidos o bolos.

3. Inyectables

A. Vehículo oleoso (liberación lenta)

	(i)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
		aceite de cacahuete	a 100 ml
10	(ii)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
		aceite de sésamo	a 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del aceite mientras que se agita y, si es necesario, con un ligero calentamiento, a continuación después del enfriamiento se lleva al volumen deseado y se filtra estéril a través de un apropiado filtro de membrana con un tamaño de poro de 0.22 µm.

15 B Solvente miscible en agua (velocidad media de liberación)

	(i)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
		4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	40 g
		1,2-propanodiol	a 100 ml
20	(ii)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
		dimetil cetil glicerol	40 g
		1,2-propanodiol	a 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del solvente mientras que se agita, se lleva al volumen deseado y se filtra estéril a través de un apropiado filtro de membrana con un tamaño de poro de 0.22 µm.

C. Solubilizado acuoso (liberación rápida)

25	(i)	ingrediente activo	0,1-1,0 g
		aceite de castor polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno)	10 g
		1,2-propanodiol	20 g
		alcohol bencílico	1 g
		agua a inyectar	a 100 ml
30	(ii)	ingrediente activo	0.1-1.0 g

sorbitan monooleato polietoxilado (20 unidades de óxido de etileno)	8 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	20 g
alcohol bencílico	1 g
agua a inyectar	a 100 ml

5 Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los solventes y el agente tensoactivo, y se lleva con agua al volumen deseado. La filtración estéril a través de un filtro de membrana apropiado de 0.22 µm de tamaño de poro.

4. Unción dorsal continua

10	(i)	ingrediente activo	5 g
		isopropil miristato	10 g
		isopropanol	a 100 ml
15	(ii)	ingrediente activo	2 g
		hexil laurato	5 g
		triglicéridos de cadena media	15 g
		etanol	a 100 ml
	(iii)	ingrediente activo	2 g
	oleil oleato	5 g	
	N-metil-pirrolidona	40 g	
	isopropanol	a 100 ml	

5. Unción dorsal puntual

20	(i)	ingrediente activo	10-15 g
		dietilenglicol monoetileter	a 100 ml
25	(ii)	ingrediente activo	10-15 g
		octil palmitato	10 g
		isopropanol	a 100 ml
	(iii)	ingrediente activo	10-15 g
	isopropanol	20 g	
	alcohol bencílico	a 100 ml	

6. En aerosol

30	(i)	ingrediente activo	1 g
		isopropanol	40 g

	propileno carbonato	a 100 ml
(ii)	ingrediente activo	1 g
	propileno glicol	10 g
	isopropanol	a 100 ml

5 Los sistemas acuosos preferiblemente también pueden ser utilizados para una aplicación oral y/o intraruminal.

Las composiciones también pueden contener otros aditivos, tales como estabilizadores, por ejemplo cuando sea apropiado aceites vegetales epoxidados (aceite de coco epoxidado, aceite de colza, o aceite de soja); antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de viscosidad, aglutinantes, fijadores, así como fertilizadores u otros ingredientes activos para lograr efectos especiales.

10 Además las sustancias o los aditivos biológicamente activos, que son neutros hacia los compuestos de fórmula (1) y no tienen un efecto dañino en el animal huésped que se trata, así como sales minerales o vitaminas, también pueden ser adicionados a las composiciones descritas.

15 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. No limitan la invención. La letra "h" es sinónimo de hora. Los materiales iniciales se conocen y parcialmente están disponibles comercialmente o se pueden producir en analogía con los métodos conocidos *per se*.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1: 4,6-bis-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-pirimidin-5-ilamina

20 Disueltos en 70 ml de DMF, 40.8 g 4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenol se agitan bajo una atmósfera de gas inerte y se enfría a 10°C. A esto, se le adicionan 5.8 g de hidruro de sodio lentamente bajo agitación vigorosa. La mezcla luego se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Luego, una solución de 19.9 g de 4,6-Dicloro-5-aminopirimidina en 50 ml de DMF se adiciona gota a gota y la mezcla de reacción se calienta durante 24 h a 80°C. Después de apagar con agua y la concentración a presión reducida la mezcla cruda se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y cloruro de sodio saturado y finalmente se secan sobre sulfato de magnesio y carbón. El residuo oleoso de color marrón oscuro se disuelve en 100 ml de dietileter y se trata con 100 ml de hexano. El compuesto de título resultante se cristaliza como un sólido incoloro con un punto de fusión de 104-105°C.

Ejemplo 2: 2-Bromo-4,6-bis-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-5-ilamina

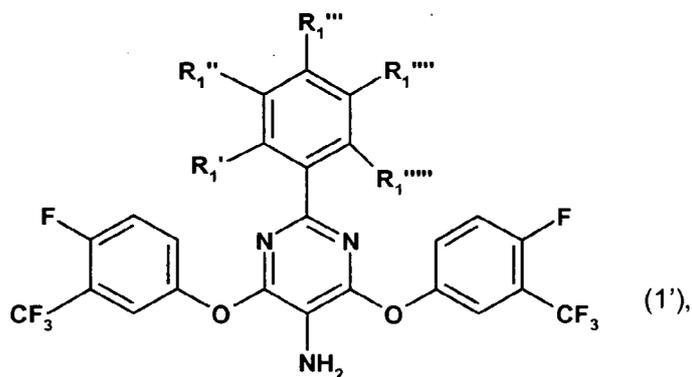
30 3.9ml de bromo en 50ml de ácido acético se adicionan gota a gota a una solución de 34g de 4,6-bis-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenoxi)-pirimidin-5-ilamina en 150ml de ácido acético bajo nitrógeno. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. 2ml de bromo en 25ml de ácido acético se adicionan gota a gota. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se vierte sobre 2.51 hielo/agua. El precipitado se recolecta por filtración, se disuelve en 400ml de diclorometano, y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y luego se concentra con vacío para proporcionar 29g de un sólido de color marrón. El sólido además se purifica por filtración sobre silica gel y se vuelve a cristalizar a partir de diisopropileter para proporcionar 23g de 2-Bromo-4,6-bis-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-5-ilamina (mp. 184-186°C).

Ejemplo 3: 2-(3-Dimetilamino-fenil)-4,6-bis-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-5-ilamina

40 23g de 2-Bromo-4,6-bis-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-5-ilamina se disuelven bajo nitrógeno junto con 10.7g de 3-(N,N-dimetilamino) ácido fenilborónico, 0.4g de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 27.5g de K₃PO₄ y 0.7g de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil en 450ml de tolueno. La mezcla se calienta a 75°C durante 24h, se diluye con dietileter, se lava con agua y a continuación se seca sobre MgSO₄. Los solventes se retiran con vacío. 14.8g del compuesto de título se aíslan como un polvo de color blanco (mp. 110-111 °C) después de la purificación por filtración y se vuelve a cristalizar a partir de ciclohexano.

Las sustancias mencionadas en las siguientes Tablas 1, 1 a, 1b, 2, 2a y 2b se preparan análogamente al método descrito anteriormente.

45 La Tabla 1 proporciona 34 compuestos de fórmula

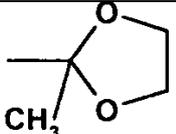
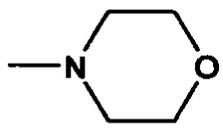
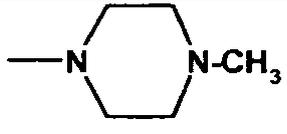
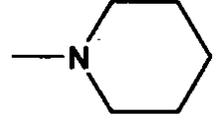
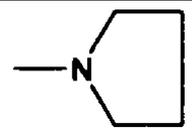


en donde los significados de R_1' , R_1'' , R_1''' , R_1'''' y R_1''''' se dan en la Tabla 1.

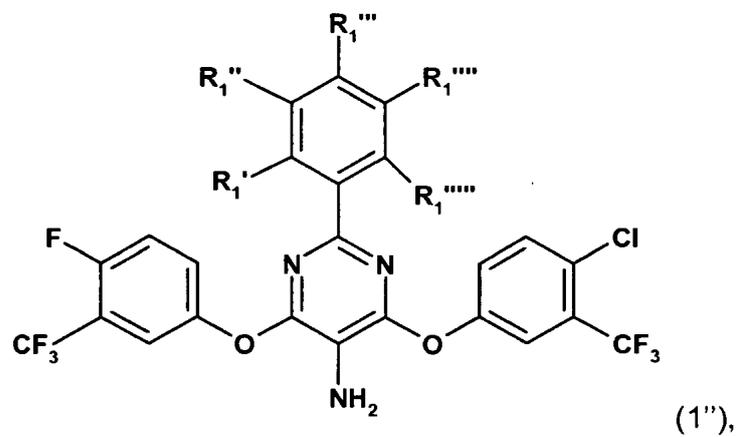
Tabla 1:

No	R_1'	R_1''	R_1'''	R_1''''	R_1'''''	mp (°C)
1.1	H	H	CF ₃	H	H	128-129
1.2	H	H	OCH ₃	H	H	158-160
1.3	H	H	Cl	H	H	156-158
1.4	H	Cl	H	H	H	142-144
1.5	Cl	H	H	H	H	106-109
1.6	OCH ₃	H	H	H	H	128-130
1.7	H	OCH ₃	H	H	H	110-112
1.8	H	Cl	H	Cl	H	157-160
1.9	H	CH ₃	H	H	H	128-130
1.10	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	79-81
1.11	H	S-CH ₃	H	H	H	89-91
1.12	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	143-144
1.13	H	F	H	H	H	113-115
1.14	H	C(O)CH ₃	H	H	H	140-141
1.15	H	OCF ₃	H	H	H	142-143
1.16	H	S(O)CH ₃	H	H	H	155-156
1.17	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H	140-142
1.18	H	CH(OH)CH ₃	H	H	H	

(continuación)

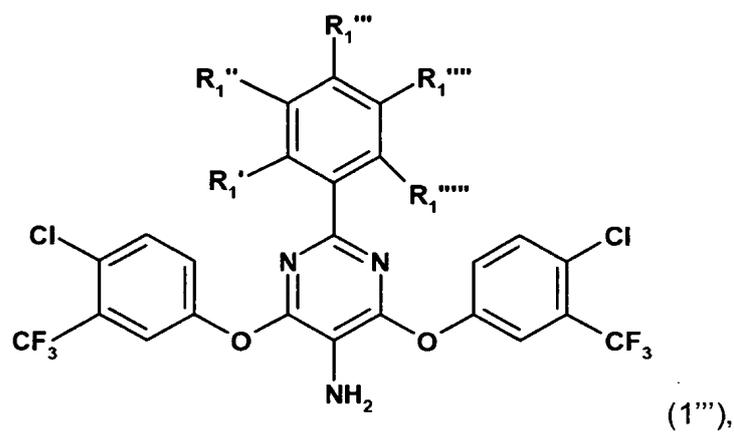
No	R1'	R1"	R1'''	R1''''	R1'''''	mp (°C)
1.19	H	NHC(O)CH ₃	H	H	H	205-206
1.20	H	OH	H	H	H	173-175
1.21	H	NHS(O) ₂ CH ₃	H	H	H	151-153
1.22	F	H	H	H	F	79-81
1.23	H	CH ₃	F	H	H	130-132
1.24	H		H	H	H	142-144
1.25	H	OCH ₃	H	H	F	85-87
1.26	H	NH ₂	H	H	H	128-129
1.27	H	CH ₂ OCH ₃	H	H	H	116-118
1.28	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	
1.29	H	N(CH ₃) ₂	F	H	H	
1.30	H		H	H	H	149-150
1.31	H		H	H	H	
1.32	H		H	H	H	118-119
1.33	H		H	H	H	104-105
1.34	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H	110-111

La Tabla 1a proporciona 34 compuestos de fórmula



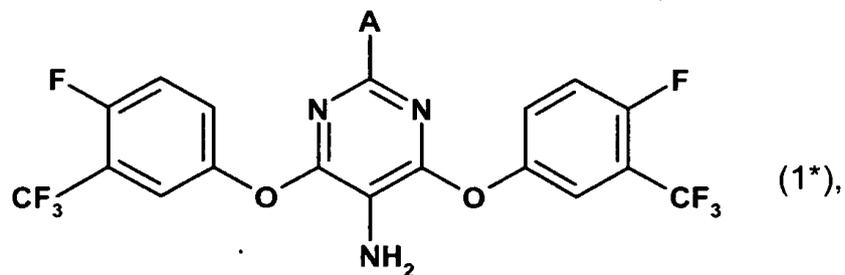
en donde los significados de R_1' , R_1'' , R_1''' , R_1'''' y R_1''''' se dan en la Tabla 1.

La Tabla 1b proporciona 34 compuestos de fórmula



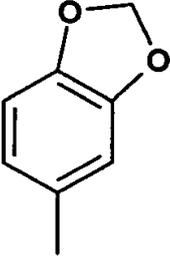
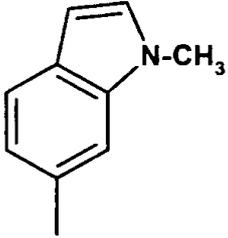
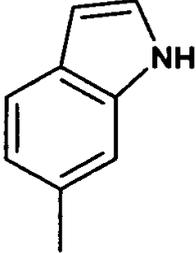
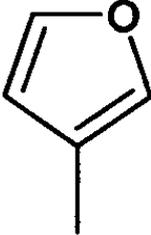
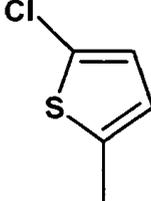
5 en donde los significados de R_1' , R_1'' , R_1''' , R_1'''' y R_1''''' se dan en la Tabla 1.

La Tabla 2 proporciona 12 compuestos de fórmula

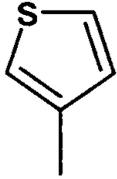
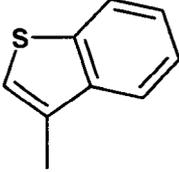
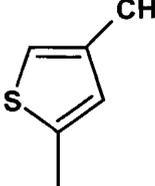
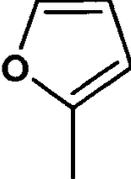
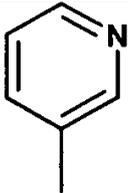
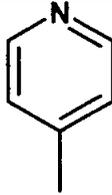
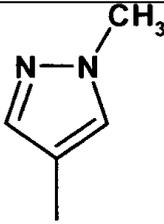


en donde los significados de A se dan en la Tabla 2.

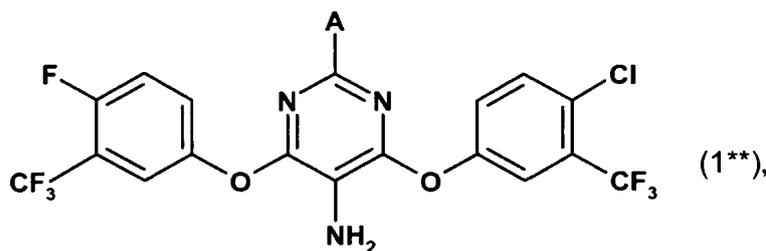
Tabla 2:

No	A	mp (°C)
2.1	 <p>Chemical structure of 2-methyl-1,3-dioxolene, a five-membered ring containing two oxygen atoms and a methyl group at the 2-position.</p>	128-129
2.2	 <p>Chemical structure of 2-methyl-1-methyl-1H-indole, a bicyclic system consisting of a benzene ring fused to an indole ring, with a methyl group at the 2-position and an N-methyl group.</p>	122-124
2.3	 <p>Chemical structure of 2-methyl-1H-indole, a bicyclic system consisting of a benzene ring fused to an indole ring, with a methyl group at the 2-position.</p>	
2.4	 <p>Chemical structure of 2-methyl-2H-furan, a five-membered ring containing one oxygen atom and a methyl group at the 2-position.</p>	99-102
2.5	 <p>Chemical structure of 2-chloro-2-methylthiophene, a five-membered ring containing one sulfur atom, a methyl group at the 2-position, and a chlorine atom at the 3-position.</p>	106-108

(continuación)

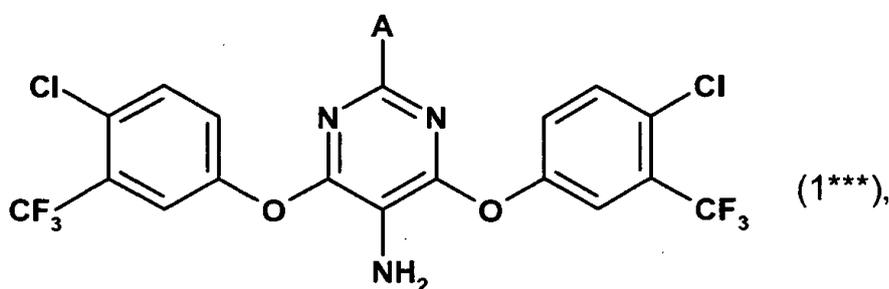
No	A	mp (°C)
2.6		108-111
2.7		127-129
2.8		100-102
2.9		128-130
2.10		124-125
2.11		170-171
2.12		138-140

La Tabla 2a proporciona 12 compuestos de fórmula



en donde los significados de A se dan en la Tabla 2.

La Tabla 2b proporciona 12 compuestos de fórmula



5

en donde los significados de A se dan en la Tabla 2.

Ejemplos Biológicos:

1. Actividad *in vitro* contra *Dermanyssus gallinae* (ácaros rojos del pollo) - Selección de Rendimiento Elevado (HTS).

10 Una población de ácaros hembras limpias se utiliza para sembrar una placa de 96-pozos de formato apropiado que contiene las sustancias de prueba que se evalúan para actividad parasitaria. Cada compuesto se prueba por dilución en serie con el fin de determinar su Dosificación Efectiva Media (MED). Los ácaros se dejan en contacto con el compuesto de prueba durante 10 minutos y luego se incuban a 25°C y 60% de humedad relativa (RH) por 5 días, durante los cuales el compuesto de efecto de prueba se controla. La actividad acaricida se confirma si los ácaros se mueren sin que hayan puesto los huevos. La puesta de huevos y el posterior desarrollo de ácaros también se registran para identificar la posible actividad reguladora de crecimiento.

15 Los compuestos número 1.3, 1.4, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11, 1.12, 1.13, 1.14, 1.15, 1.23, 1.25, 1.27, 1.30, 1.32, 1.33, 1.34, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8 y 2.12 todos muestran en la HTS una eficacia de más del 60% a 200 ppm.

2. Actividad *in vitro* contra *Rhipicephalus sanguineus* (garrapatas del perro) - HTS.

20 Una población de garrapatas adultas se utiliza para sembrar una placa de 96-pozos de formato apropiado que contiene las sustancias de prueba que se evalúan para actividad parasitaria. Cada compuesto se prueba por dilución en serie con el fin de determinar su MED. Las garrapatas se dejan en contacto con el compuesto de prueba por 10 minutos y luego se incuban a 28°C y 80% de humedad relativa (RH) por 7 días, durante los cuales el compuesto de efecto de prueba se controla. La actividad acaricida se confirma si y cuando las garrapatas adultas se mueren.

25 Los compuestos número 1.2, 1.4, 1.7, 1.9, 1.10, 1.11, 1.12, 1.13, 1.14, 1.18, 1.23, 1.25, 1.27, 1.30, 1.32, 1.33, 1.34, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.7, 2.8 y 2.9, todos muestran en la HTS una eficacia de más del 60% a 640 ppm. Por el contrario, el compuesto 2-fenil-4,6-bis-(4-fluoro-3-[trifluorometil]fenoxi)-5-amino-pirimidina conocido de WO2005/85211 no muestra ninguna eficacia acaricida significativa en esta prueba.

3. Actividad *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* (pulga del gato) - HTS.

30 Una población de pulgas adultas mezcladas se coloca en una placa de 96-pozos de formato apropiado que permite que las pulgas accedan y se alimenten en sangre tratada vía un sistema de alimentación artificial. Cada compuesto

se prueba por dilución en serie con el fin de determinar su MED. Las pulgas se alimentan de sangre tratada por 24 horas, tras lo cual el efecto del compuesto se registra. La actividad insecticida se determina sobre la base del número de pulgas muertas recuperadas del sistema de alimentación.

- 5 Los compuestos número 1.7, 1.11, 1.18, 1.21, 1.32, 1.33, 1.34, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.6 y 2.7 todos muestran en la HTS una eficacia insecticida de más del 60% a 100 ppm. Por el contrario, el compuesto 2-fenil-4,6-bis-(4-fluoro-3-[trifluorometil] fenoxi)-5-amino-pirimidina conocido de WO 2005/85211, no muestra ninguna eficacia insecticida significativa en esta prueba.

4.Prueba *In-vivo* contra ninfas de Rhipicephalus sanguineus en gerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*)

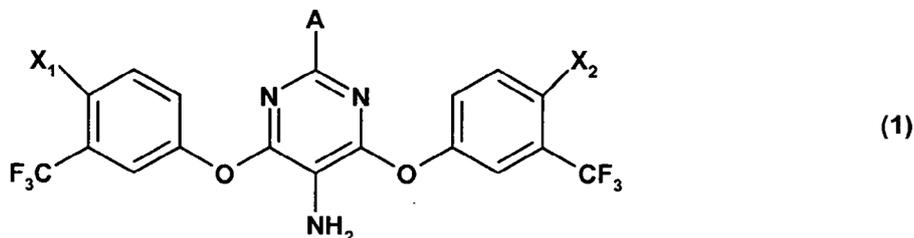
- 10 El día 0, los gerbos se tratan con el compuesto de prueba a una dosis determinada mediante una aplicación con aerosol (o unción dorsal puntual). El día +1 (+2), los animales se infestan con ninfas de *R. sanguineus*. Las garrapatas se dejan en los animales hasta la saciedad completa. Siete días después de la infestación las ninfas cayeron completamente llenas de sangre se recolectan y cuentan. Se mantienen hasta la muda para evaluar también la actividad de regulación del crecimiento del compuesto de prueba. La eficacia en la matanza (y la regulación del crecimiento) se expresa como una reducción del número de garrapatas (y número de garrapatas mudadas) en comparación con un grupo tratado con placebo, utilizando la fórmula de Abbot. Una reducción del número de garrapatas de más del 60 %, en particular más del 70 %, se considera como un prerequisite mínimo para un desarrollo comercial de un compuesto. Además, dicha eficacia matando sería puesta en práctica con la dosis mínima por razones de seguridad y ambientales.
- 15

Compuesto	Dosificación [mg/kg]	% reducción del número de garrapatas
1.7	3.2	91
1.9	10	74
1.10	10	81
1.18	10	85
1.23	10	99
1.27	3.2	78
1.30	3.2	79
1.34	3.2	85
2.2	3.2	89
2.3	3.2	81

- 20 Ninguna eficacia matando significativa fue observada con el compuesto 2-fenil-4,6-bis-(4-fluoro-3-[trifluorometil] fenoxi)-5-amino-pirimidina conocido de WO 2005/85211 a estas bajas concentraciones.

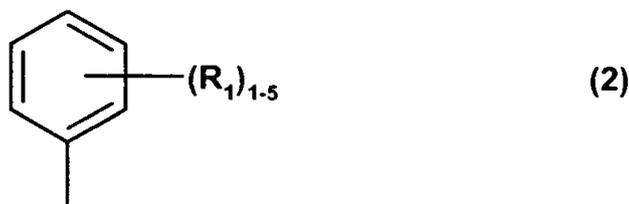
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



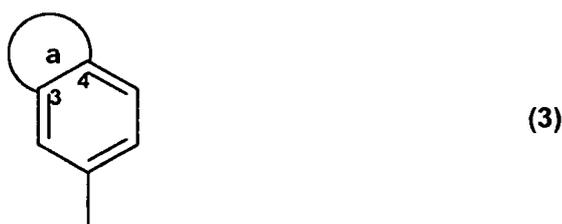
en donde X_1 y X_2 son cada uno independientemente halógeno; y

5 A es un radical de fórmula



10 en donde $(R_1)_{1-5}$ tiene 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 , halógeno-alquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , R_2R_3N -alquilo C_1-C_4 , halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , halógeno-alcoxi C_1-C_4 , tiol, alquiltio C_1-C_4 , halógeno-alquiltio C_1-C_4 , alcanoil C_1-C_4 , halógeno-alcanoil C_1-C_4 , alcanoilamino C_1-C_4 , halógeno-alcanoilamino C_1-C_4 , $COOR_2$, $CONH_2$, $CONR_2R_3$, SO_3H , $SO_2NR_2R_3$, alquilsulfonilo C_1-C_4 amino, alquilsulfonilo C_1-C_4 o, halógeno-alquilsulfonilo C_1-C_4 o, alquilsulfonilo C_1-C_4 o, alquilo C_1-C_4 sulfinilo, halo-alquilo C_1-C_4 sulfinilo, NR_2R_3 y un radical heterocíclico C_3-C_5 que tiene 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de O, S y N ;

o A es un radical de fórmula



15 en donde el anillo (a) indica un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5- o 6-miembros que es anillado en la posición 3- y 4-;

20 o A es un radical heterocíclico que tiene de 3 a 9 átomos de C y de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, cuyo radical heterocíclico es no sustituido o además sustituido por un alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , halógeno o NR_2R_3 ; y

R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , que es no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , tiol o alquiltio C_1-C_4 ,

en forma libre o en forma de sal.

2. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X_1 y X_2 son cada uno flúor.

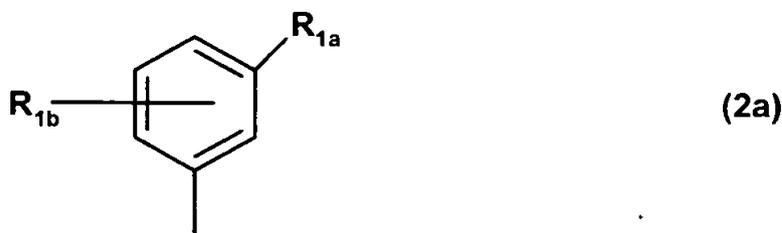
25 3. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde A es un radical de fórmula (2).

4. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde $(R_1)_{1-5}$ tiene 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 no sustituido o sustituido por halógeno-, tiol-, alcoxi C_1-C_2 - o hidroxilo-; hidroxilo; alcoxi C_1-C_4 no sustituido o sustituido por halógeno-; tiol; alquiltio C_1-C_4 ; halógeno; alquilsulfinilo C_1-C_2 ; alquilsulfonilo C_1-C_2 ; alquilsulfonilamino C_1-C_2 ; acetil; acetilamino; un radical NR_2R_3 o R_2R_3N -alquilo C_1-C_2 , en donde R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 que es no sustituido o sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , tiol o alquiltio C_1-C_4 ; y un radical de fórmula



en donde Y es NH, N-alquilo C_1-C_2 , O o S.

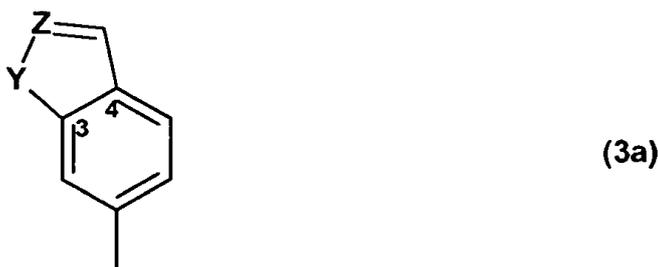
5. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde A es un radical de fórmula



- en donde R_{1a} es alquilo C_1-C_4 no sustituido o sustituido por un alcoxi C_1-C_2 - o hidroxilo-; hidroxilo; alcoxi C_1-C_2 no sustituido o sustituido por halógeno-; alquiltio C_1-C_2 ; halógeno; un radical NR_2R_3 o R_2R_3N -alquilo C_1-C_2 , en donde R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_2 , el cual es no sustituido o sustituido por cloro hidroxilo, metoxi, etoxi, tiol, metiltio o etiltio; o morfolinilo; y R_{1b} es H, halógeno, alcoxi C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 , halo-alquilo C_1-C_2 o halo-alcoxi C_1-C_2 , en particular H.

6. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R_{1a} es metilo, etilo, isopropilo, 1- o 2-hidroxietilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metiltio, cloro, flúor, amino, N-mono- o N,N-dimetilamino, N-mono- o N,N-dietilamino, N-2-hidroxietilamino N,N-dimetilaminometilo, N,N-dietilaminometilo y morfolinilo, y R_{1b} es H.

7. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde A es un radical de fórmula



en donde Y es -NH-, -N(alquilo C_1-C_2 -), -O- o -S-, en particular -NH- o -N(alquilo C_1-C_2 -); y Z es CH o N, en particular.

8. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde A es un radical heterocíclico de 5- o 6-miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, cuyo radical además es no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o halógeno, y/o puede portar un anillo benzo anillado.

9. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 8, en donde A es tienilo; furanilo; pirrolilo; benzotienilo; benzofuranilo; pirazolilo, piridinilo; o pirimidinilo; cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por halógeno o alquilo C_1-C_2 .

10. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde A es

- 5 (i) un radical de la fórmula (2) dada arriba, en donde $(R_1)_{1-5}$ tiene 1 a 5, preferiblemente 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄ no sustituido o sustituido por un halógeno-, tiol-, alcoxi C₁-C₂- o hidroxilo; hidroxilo; alcoxi C₁-C₄ no sustituido o sustituido por un halógeno-; tiol; alquiltio C₁-C₄; halógeno; alquilsulfinilo C₁-C₂; alquilsulfonilo C₁-C₂; alquilsulfonilamino C₁-C₂; acetil; acetilamino; un radical NR₂R₃ o R₂R₃N-alquilo C₁-C₂, en donde R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, el cual es no sustituido o sustituido por un halógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₄, tiol o alquiltio C₁-C₄; y un radical de la fórmula



en donde Y es NH, N-alquilo C₁-C₂, O o S; o es

- (ii) un radical de la fórmula dada anteriormente

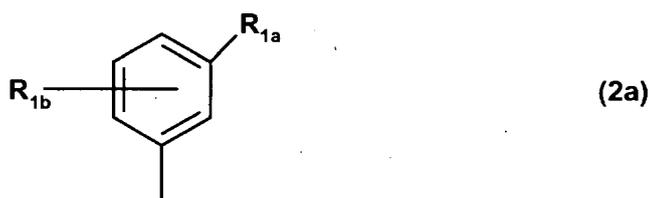


- 10 en donde el anillo (a) anillado es un anillo heterocíclico de 6-miembros o uno de 5-miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S; o es

- 15 (iii) un radical heterocíclico de 5- o 6-miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, cuyo radical además es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o halógeno, y/o puede portar un anillo benzo anillado.

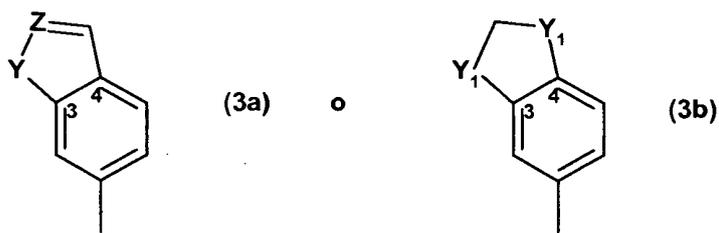
11. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde A es

- (i) un radical de la fórmula dada anteriormente



- 20 en donde R_{1a} es un alquilo C₁-C₄ no sustituido o sustituido por un alcoxi C₁-C₂- o hidroxilo-, hidroxilo; alcoxi C₁-C₂ sustituido o no sustituido por un halógeno-; alquiltio C₁-C₂; halógeno; un radical NR₂R₃ o R₂R₃N-metilo, en donde R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂, el cual es no sustituido o sustituido por un cloro hidroxilo, metoxi, etoxi, tiol, metiltio o etiltio; o morfolinilo; y R_{1b} es un H, halógeno, alcoxi C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, halo-alquilo C₁-C₂ o halo-alcoxi C₁-C₂; o es

- (ii) un radical de la fórmula



en donde Y es -NH-, -N(alquilo C₁-C₂), -O- o -S-, Z es CH o N; y Y₁ es -O-; o es

(iii) un radical tienilo; furanilo; pirrolilo; benzotienilo; benzofuranilo; pirazolilo, piridinilo; o pirimidinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido por un halógeno o alquilo C₁-C₂.

5 **12.** Composición para el control de parásitos, que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, además de un portador y/o un dispersante.

13. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para utilizar en el control de parásitos.

10 **14.** Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para utilizar en un proceso de control de parásitos en y de animales de sangre caliente.

15. Uso de un compuesto de fórmula (1), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la preparación de una composición farmacéutica contra parásitos en y de animales de sangre caliente.

15

20

25

30

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patentes citadas en la descripción

- WO 200585211 A [0002] [0113] [0115] [0117]
- WO 2005058802 A [0066] [0067]