

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 265**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C07D 401/04 | (2006.01) | C07D 487/10 | (2006.01) |
| C07D 401/12 | (2006.01) | A61K 31/505 | (2006.01) |
| C07D 239/47 | (2006.01) | A61K 31/506 | (2006.01) |
| C07D 239/48 | (2006.01) | A01P 17/00 | (2006.01) |
| C07D 403/12 | (2006.01) | A01N 43/54 | (2006.01) |
| C07D 401/14 | (2006.01) | | |
| C07D 413/14 | (2006.01) | | |
| C07D 213/74 | (2006.01) | | |
| C07D 403/04 | (2006.01) | | |
| C07D 403/14 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2013 PCT/EP2013/066465**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023723**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2013 E 13747376 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2882733**

54 Título: **Azinas sustituidas como plaguicidas**

30 Prioridad:

08.08.2012 CH 12972012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.09.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)
Werk Rosental, Schwarzwaldallee 215, WRO-1032
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GAUVRY, NOËLLE y
PAUTRAT, FRANÇOIS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 632 265 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

Azinas sustituidas como plaguicidas

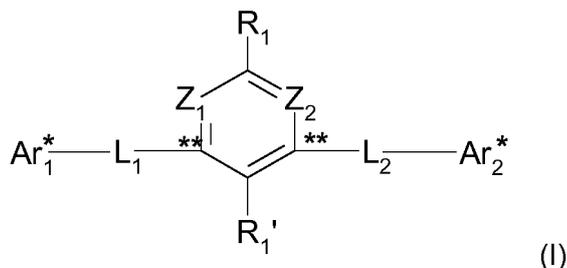
CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de pirimidinilo, a procedimientos para su fabricación, a su uso en el control de endoparásitos en y sobre animales, en especial ganado productivo y animales domésticos, y además a composiciones plaguicidas que contienen uno o más de estos compuestos.

10 El documento WO 2006/007864 describe derivados de fenilo, piridilo y pirimidilo sustituidos con nitro. Se describe que estos derivados son capaces de inhibir la formación de agregados de proteínas y de despolimerizar agregados de proteínas. Kosáry et al. (*Acta Pharmaceutica Hungarica*, Vol.59, pp.241-247, 1989) describen la preparación de una serie de derivados de pirimidina con potencial actividad cardiotónica. El documento WO 99/59979 describe compuestos de piridina y pirimidina sustituidos y describe su uso como plaguicidas. El documento WO 2010/043315 describe compuestos de arilpirrolidina, que se dice que presentan eficacia insecticida.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 El alcance de la presente invención se restringe a los compuestos (1a) como se define en las reivindicaciones adjuntas o en la descripción donde se hace referencia a la fórmula (1a). Esta descripción se dirige a compuestos de fórmula



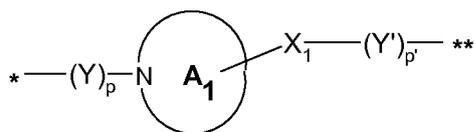
20 en donde uno de Z₁ y Z₂ es N y el otro es N o CR₁"'; R₁, R₁' y R₁" son cada uno independientemente del otro H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₃, alquiltio C₁-C₄, halogenoalquiltio C₁-C₄, SF₅, amino, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)aminosulfonilo, N- mono- o N,N-di-halogenoalquil(C₁-C₄)aminosulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfonilo, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfinilo, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfonilamino o bencilsulfonilamino; Ar₁ y Ar₂ son cada uno independientemente del otro

25 (i) fenilo que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halogenoalquiltio C₁-C₄, SF₅, amino, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)aminosulfonilo, N- mono- o N,N-di-halogenoalquil(C₁-C₄)aminosulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, bencilsulfonilamino, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfonilo, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfinilo, y halogenodioxolilo; o

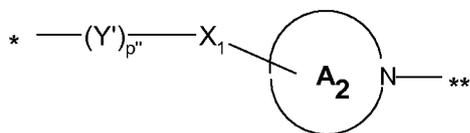
35 (ii) heteroarilo C₅-C₆ que comprende de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, que está además no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halogenoalquiltio C₁-C₄, SF₅, amino, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)aminosulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo y alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, bencilsulfonilamino, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfonilo y halogenoalquil(C₁-C₄)sulfinilo;

L₁ es un radical bifuncional conector de fórmula



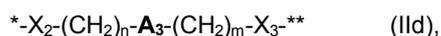


(IIb)

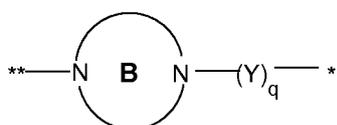


(IIc),

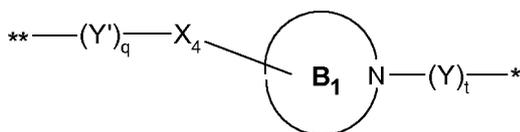
o



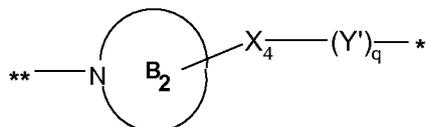
5 L₂ es un radical bifuncional conector de fórmula



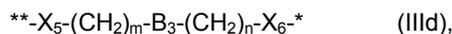
(IIIa),



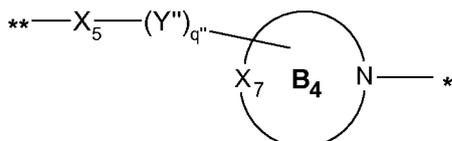
(IIIb),



(IIIc),



10 o



(IIIe);

A y B son cada uno independientemente heterocicloalquileno C₃-C₈ o heterobicioalquileno C₅-C₁₀ que comprenden dos átomos de N, que está cada uno respectivamente no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₂;

15 A₁, A₂, B₁ y B₂ son cada uno independientemente heterocicloalquileno C₃-C₈ que comprenden un átomo de N, respectivamente;

A₃ y B₃ son cada uno independientemente alquileno C₂-C₆, cicloalquileno C₃-C₈, bicicloalquileno C₅-C₁₀ o tricicloalquileno C₅-C₁₀, en los que el cicloalquileno, bicicloalquileno o tricicloalquileno está cada uno no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₂;

20 B₄ es heterocicloalquileno C₃-C₈ que comprende un átomo de N y además un heteroátomo X₇; X₁, X₃, X₄ y X₅ son cada uno independientemente del otro O o NR;

X₂, X₆ y X₇ son cada uno independientemente O, S, S(O), S(O₂) o N(R);

Y, Y' y Y'' son cada uno independientemente CH₂, C(O), S(O₂) o NR;

R es H o alquilo C₁-C₄;

25 m y n son cada uno independientemente del otro un número entero 0, 1 o 2; y p, p', p'', q, q'' y t son cada uno independientemente del otro un número entero 0 o 1;

o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Esta descripción también proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido.

- 5 En una realización, esta invención proporciona también una composición para controlar parásitos, en particular endoparásitos, que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un sal del mismo, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, comprendiendo además opcionalmente dicha composición una cantidad biológicamente eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

10 DETALLES DE LA INVENCION

En lo mencionado anteriormente, el término "alquilo", usado solo o en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "halogenoalquilo" incluye alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo.

- 15 "Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxi y hexiloxi. "Alquiltio" incluye restos alquiltio de cadena ramificada o lineal tales como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio.

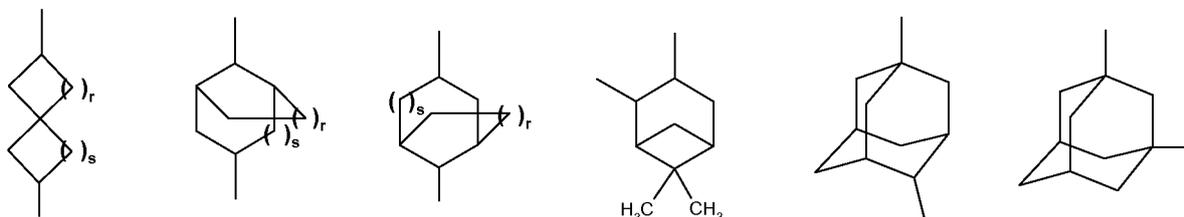
"Alquilsulfinilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Los ejemplos de "alquilsulfinilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})-$ y los diferentes isómeros de butilsulfinilo.

- 20 Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2-$, y los diferentes isómeros de butilsulfonilo.

"N-alquilamino", "N,N-dialquilamino", y similares, se definen de forma análoga a los ejemplos anteriores.

"Cicloalquilenos" incluye, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno o ciclooctileno, preferiblemente ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, y en particular ciclopentileno, ciclohexileno.

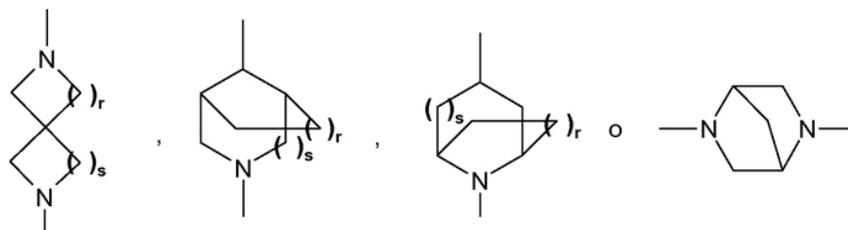
- 25 Los ejemplos de radicales bicicloalquileno y tricicloalquileno adecuados de acuerdo con la invención son



en donde r y s son cada uno independientemente del otro, un número entero 0, 1 o 2.

Los ejemplos de radicales bicicloalquileno preferidos son espiroalquilenos C_7 - C_{12} , por ejemplo, un radical espiro-[3.3]heptileno, espiro-[3.4]octileno o espiro-[4.4]nonileno.

- 30 Los ejemplos de radicales bicicloalifáticos que comprenden 1 o 2 heteroátomos son radicales de fórmula



en donde r y s son cada uno independientemente del otro, un número entero 0, 1 o 2. Los ejemplos preferidos de radicales heterobicycloalquileno son espiro-diazaalquilenos C_5 - C_{10} , tales como 1,6- o 2,6-diazaespiro-[3.3]heptileno, 1,6- o 2,6-diazaespiro-[3.4]octileno o 1,7- o 2,7-diazaespiro-[4.4]nonileno.

- 35 El término heteroarilo indica un anillo en el que al menos un átomo que forma la cadena principal del anillo no es carbono, p. ej., nitrógeno, oxígeno o azufre. Típicamente un anillo heterocíclico contiene no más de 4 nitrógenos, no

más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres. Salvo que se indique otra cosa, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado. Cuando un anillo heterocíclico completamente insaturado cumple la regla de Hückel, entonces dicho anillo se llama también un "anillo heteroaromático", "anillo heterocíclico aromático". Salvo que se indique otra cosa, los anillos heterocíclicos y sistemas de anillo pueden estar unidos por cualquier carbono o nitrógeno disponible por sustitución de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno.

Los ejemplos de radicales heteroarilo adecuados son piridilo, pirimidilo, s-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, tienilo, furanilo, pirrilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, preferiblemente piridilo, pirimidilo, pirrilo, imidazolilo o tiazolilo, en particular 2-, 3- o 4-piridilo.

El término "halógeno", sea solo o en palabras compuestas como "halogenoalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras compuestas como "halogenoalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "halogenoalquilo" incluyen F_3C- , $ClCH_2-$, CF_3CH_2- y CF_3CCl_2- . Los términos "halogenocicloalquilo", "halogenoalcoxi", "halogenoalquiltio", y similares, se definen de forma análoga al término "halogenoalquilo". Los ejemplos de "halogenoalcoxi" incluyen CF_3O- , CCl_3CH_2O- , $HCF_2CH_2CH_2O-$ y CF_3CH_2O- . Los ejemplos de "halogenoalquiltio" incluyen CCl_3S- , CF_3S- , CCl_3CH_2S- y $ClCH_2CH_2CH_2S-$. Los ejemplos de "halogenoalquilsulfonilo" incluyen $CF_3S(O)-$, $CCl_3S(O)-$, $CF_3CH_2S(O)-$ y $CF_3CF_2S(O)-$. Los ejemplos de "halogenoalquilsulfonilo" incluyen $CF_3S(O)_2-$, $CCl_3S(O)_2-$, $CF_3CH_2S(O)_2-$ y $CF_3CF_2S(O)_2-$.

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica por el sufijo " C_i-C_j " donde i y j son números enteros. Por ejemplo alquilsulfonilo C_1-C_4 indica de metilsulfonilo a butilsulfonilo; alcoialquilo C_2 indica CH_3OCH_2 ; alcoialquilo C_3 indica, por ejemplo, $CH_3CH(OCH_3)$, $CH_3OCH_2CH_2$ o $CH_3CH_2OCH_2$; y alcoialquilo C_4 indica los diferentes isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene un total de cuatro átomos de carbono, incluyendo los ejemplos $CH_3CH_2CH_2OCH_2$ y $CH_3CH_2OCH_2CH_2$.

Cuando un compuesto está sustituido con un sustituyente que lleva un subíndice que indica que el número de dichos sustituyentes puede ser mayor de 1, dichos sustituyentes (que son más de 1) se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, p. ej., $(R_2)_n$, n es 1 o 2.

"Aromático" indica que cada uno de los átomos del anillo está esencialmente en el mismo plano y tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, y en el que $(4n + 2)$ electrones π , donde n es un número entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir la regla de Hückel.

En los compuestos de fórmula (I), Z_1 es preferiblemente N, Z_2 es preferiblemente N o CH, en particular N. De acuerdo con una realización preferida, Z_1 y Z_2 son cada uno N. De acuerdo con una realización preferida adicional Z_1 es N y Z_2 es CH.

R_1 , R_1' y R_1'' son cada uno independientemente preferiblemente H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halogenoalcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , amino o N-mono- o N,N-di-alquil(C_1-C_4)amino, más preferiblemente H, halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 o N,N-di-alquil(C_1-C_2)amino, y en particular H o metilo. R_1 , R_1' y R_1'' son cada uno independientemente del otro más preferiblemente H, halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 o N,N-di-alquil(C_1-C_2)amino. Lo más preferiblemente dos de R_1 , R_1' y R_1'' son H y el otro tiene uno de los significados mencionados antes incluyendo las preferencias. En particular, R_1 y R_1'' son cada uno H y R_1' es H o metilo, en particular H.

Ar_1 como fenilo preferiblemente es fenilo que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_2 , halogenoalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o halogenoalcoxilo C_1-C_2 . Un radical Ar_1 fenilo especialmente preferido es fenilo que está sustituido con 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y halogenoalquilo C_1-C_2 , en particular cloro, flúor o CF_3 . Un radical Ar_1 fenilo particularmente preferido es fenilo monosustituido con CF_3 , en especial 4- CF_3 -fenilo.

Un radical heteroarilo preferido Ar_1 o Ar_2 es 2-, 3- o 4-piridilo o 2- o 3-tiofenilo que está cada uno no sustituido o sustituido, por ejemplo, con metilo, etilo, halógeno, CF_3 o carboxi.

Ar_2 como fenilo preferiblemente es fenilo que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , halogenoalcoxilo C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , halogenoalquiltio C_1-C_2 , alquilsulfonilo C_1-C_2 , halogenoalquil(C_1-C_2)sulfonilo, amino, N-mono- y N,N-di-alquil(C_1-C_4)amino, aminosulfonilo y alquil(C_1-C_2)aminosulfonilo. Un radical Ar_2 fenilo incluso más preferido es fenilo que está sustituido con 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , halogenoalcoxilo C_1-C_2 , halogenoalquiltio C_1-C_2 , alquil(C_1-C_2)sulfonilo, halogenoalquil(C_1-C_2)sulfonilo, amino y alquil(C_1-C_2)aminosulfonilo. Un radical Ar_2 fenilo particularmente preferido es fenilo que está sustituido con 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, halogenoalquilo C_1-C_2 , halogenoalcoxilo C_1-C_2 o halogenoalquiltio C_1-C_2 . Un radical Ar_2 fenilo especialmente preferido es fenilo que está sustituido con 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano, nitro y CF_3 . Los ejemplos de radicales Ar_2 específicamente preferidos son 4-nitro-3- CF_3 -fenilo, 4-ciano-3- CF_3 -fenilo, 3,4-di- CF_3 -fenilo, 4- CF_3 -3-fluorofenilo, 3-

CF₃-4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 3- y 4-CF₃-fenilo, 4-cianofenilo, 4-OCF₃-fenilo y 4-SCF₃-fenilo, en particular 4-nitro-3-CF₃-fenilo.

Los radicales L₁ y L₂ pueden ser iguales o diferentes, en particular diferentes.

En relación con el radical L₁ se aplican las siguientes preferencias:

5 (i) X₁ es preferiblemente NH, N(alquilo C₁-C₂) u O, en particular NH o N(CH₃), en especial NH.

(ii) p, p' y p'' son cada uno independientemente preferiblemente 0.

(iv) m y n son cada uno preferiblemente 0.

10 (v) La variable A es preferiblemente un radical heterocicloalquileo o heterobicicloalquileo no sustituido, y en especial heterocicloalquileo C₃-C₆ o heterobicicloalquileo C₅-C₈ que comprende 2 átomos de N, respectivamente. A es más preferiblemente un radical



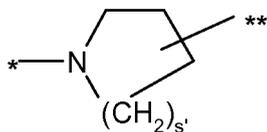
en el que s y r son cada uno independientemente un número entero 1 o 2, y r' es un número entero 0, 1 o 2; en las fórmulas anteriores uno de s y r es preferiblemente 1 y el otro es 1 o 2, y r' es preferiblemente 1 o 2, en particular 1. Un radical A particularmente preferido es un radical

15



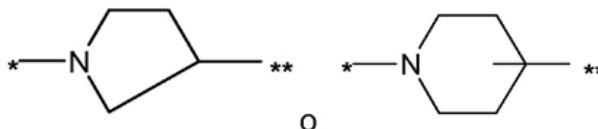
(piperazina-1,4-diilo).

(vi) Un radical preferido A₁ es de fórmula

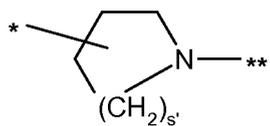


en la que s' es un número entero 0, 1 o 2, en particular 1 o 2. Son ejemplos un radical

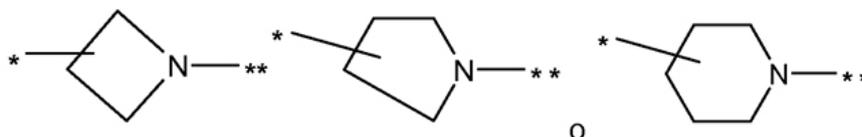
20



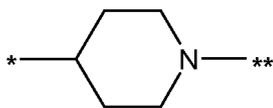
(vii) Un radical preferido A₂ es de fórmula



en el que s' es un número entero 0, 1 o 2. Son ejemplos un radical

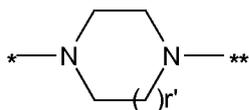


en particular un radical

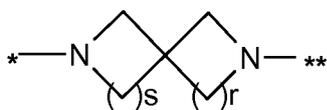


(viii) Un radical preferido A₃ es un radical alquileo C₂-C₄ o cicloalquileo C₃-C₆, en particular 1,2-etileno, 1,2- o 1,3-propileno, 1,3- o 1,4-butileno o cicloalquileo C₅-C₆.

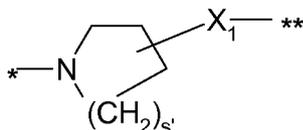
5 Preferiblemente, L₁ es un radical de fórmula



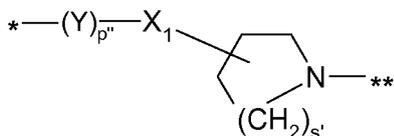
(IIa'),



(IIa''),



(IIb'),



(IIc'),

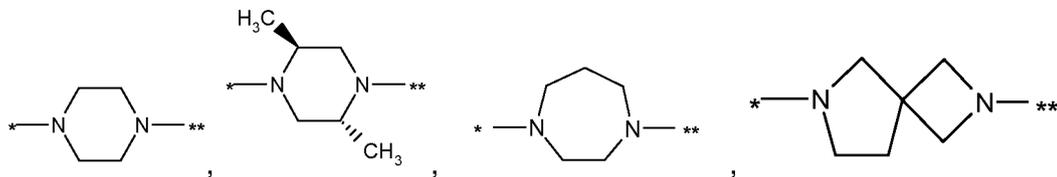
10 o



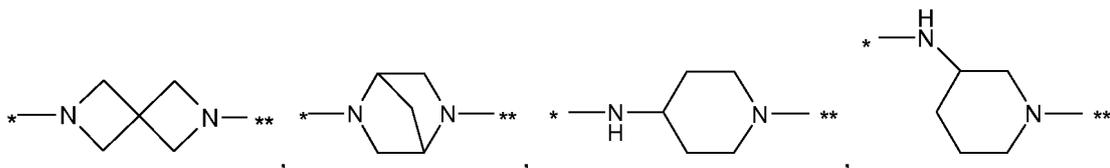
en las que X₁, X₂ y X₃ son cada uno independientemente NH, N(alquilo C₁-C₂) u O, en particular cada uno NH o N(CH₃), Y es -CH₂-, -NH-, -C(O)- o -S(O₂)-, en particular, -C(O)- o -S(O₂)-, p'' es 0 o 1, r' es 0, 1 o 2, r y s son cada uno independientemente 1 o 2, s' es un número entero 0, 1 o 2; y A₃ es alquileo C₂-C₄ o cicloalquileo C₃-C₆.

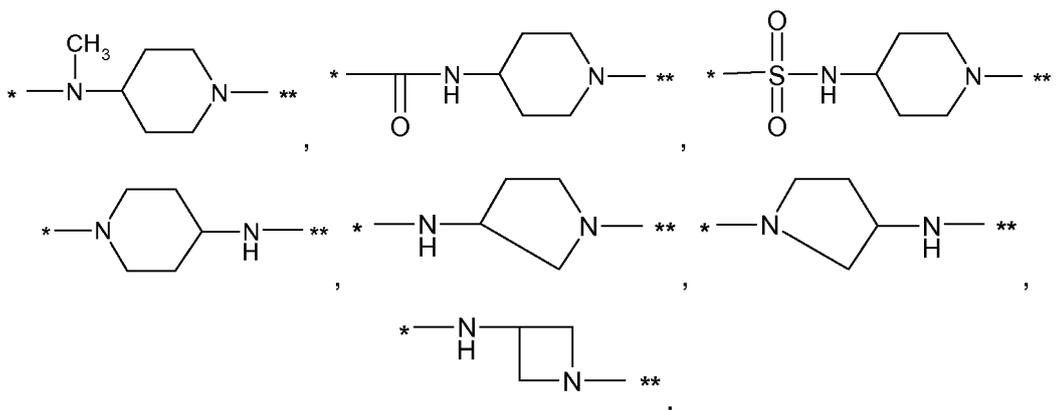
15 Incluso más preferiblemente, L₁ es un radical de la fórmula (IIa'), (IIa''), (IIb'), (IIc') o (II d') anterior, en las que uno de s y r es 1 y el otro es 1 o 2, r' es 0 o 1, s' es 1 o 2, X₁, X₂ y X₃ son cada uno NH, p'' es 0, y A₄ es alquileo C₂-C₄ o cicloalquileo C₅-C₆.

Ejemplos de radicales específicos L₁ son



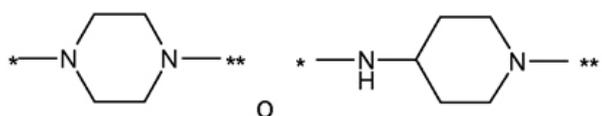
20





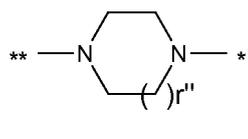
o *- NH - (CH₂)₂₋₄ - NH -**.

5 Un radical L₁ particularmente preferido es



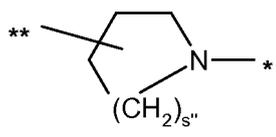
En relación con el radical L₂ se aplican las siguientes preferencias:

- (i) X₄, X₅ y X₇ son cada uno independientemente preferiblemente NH, N(alquilo C₁-C₂) u O, preferiblemente NH u O, y en particular cada uno O.
- 10 (ii) X₆ es preferiblemente NH, N(alquilo C₁-C₂) u O, en particular NH u O, en especial NH.
- (iii) q es preferiblemente 0. q" es preferiblemente 1. t es 0 o 1, en particular 0.
- (iv) m y n son cada uno preferiblemente 0.
- (v) Y es preferiblemente metileno, -C(O)-, -NH- o -S(O₂)-, en particular metileno o -C(O)-; Y' es preferiblemente C(O); Y" es preferiblemente metileno.
- 15 (vi) B es preferiblemente un radical heterocicloalquileno o heterobicioalquileno no sustituido, y en especial heterocicloalquileno C₃-C₆, en particular heterocicloalquileno C₃-C₄, que comprende dos átomos de N. Un radical B particularmente preferido es un radical de fórmula

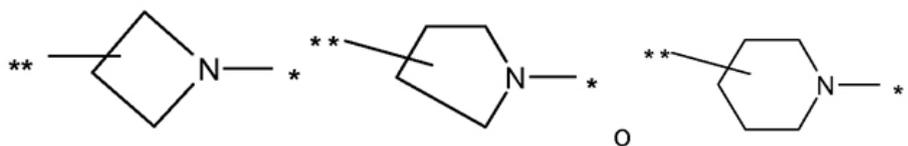


en la que r" es 0 o 1.

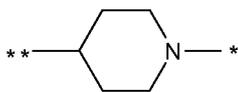
20 (vii) Un radical B₁ preferido es de fórmula



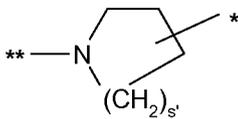
en la que s" es un número entero 0, 1 o 2. Son ejemplos un radical



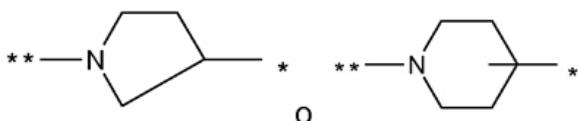
en particular un radical



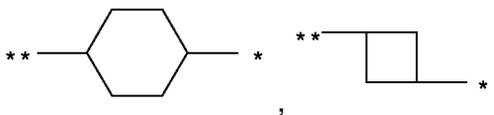
(viii) Un radical B₂ preferido es de fórmula



5 en la que s' es un número entero 0, 1 o 2, en particular 1 o 2. Son ejemplos un radical



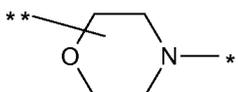
(ix) Un radical B₃ preferido es un radical alquileno C₂-C₄ o cicloalquileno C₃-C₆, en particular cicloalquileno C₃-C₆. Un radical B₄ particularmente preferido es



10 o

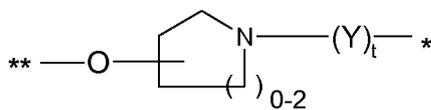


(x) Un radical B₄ preferido es un radical heterocicloalquileno C₃-C₄, más preferiblemente radical heterocicloalquileno C₃-C₄ que comprende los heteroátomos X₅ y X₆, en el que X₅ y X₆ son cada uno independientemente O o NH. Un radical B₄ particularmente preferido es

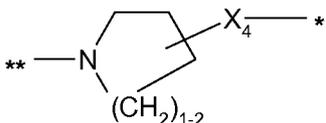


15

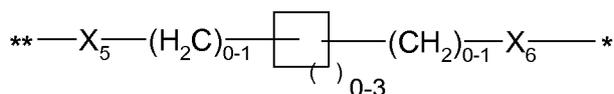
L₂ es preferiblemente un radical de fórmula



(IIIb'),

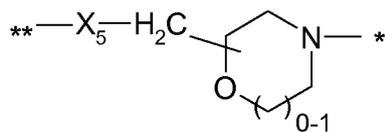


(IIIc'),



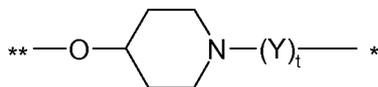
(III d*),

20 o



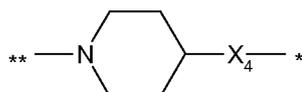
(IIIe'),

en las que Y es -CH₂-, -NH-, -C(O)- o -S(O)₂-, t es 0 o 1, y X₅ y X₆ son cada uno independientemente O o NH o N(alquilo C₁-C₂). L₂ es incluso más preferiblemente un radical de fórmula

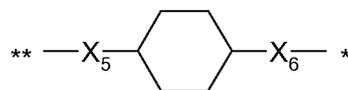


(IIIb**),

5

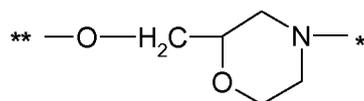


(IIIc**),



(III d**),

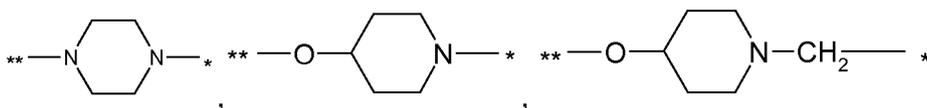
o



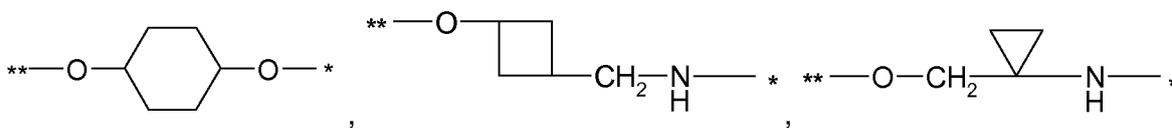
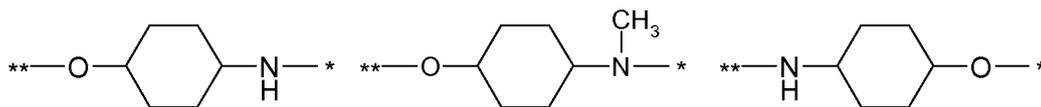
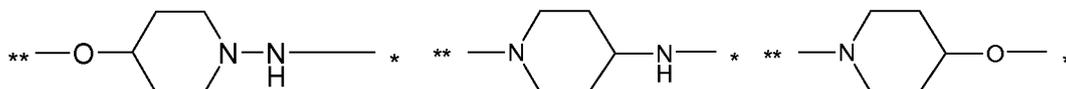
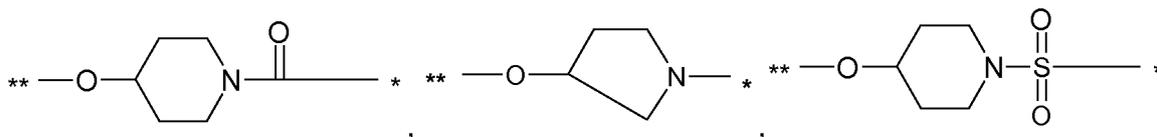
(IIIe**),

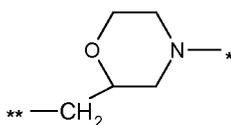
10 en las que Y es -CH₂-, -NH-, -C(O)- o -S(O)₂-, t es 0 o 1, y X₄, X₅ y X₆ son cada uno independientemente O o NH o N(CH₃). L₂ es particularmente preferido un radical de la fórmula (IIIb**) o (III d**) anterior; se prefieren en especial los radicales de fórmula (IIIb**) o (III d**), en las que Y es -CH₂- o -C(O)-, t es 0 o 1, en particular 0, X₅ es O, y X₆ es NH u O, en particular NH.

Son ejemplos específicos de radicales L₂

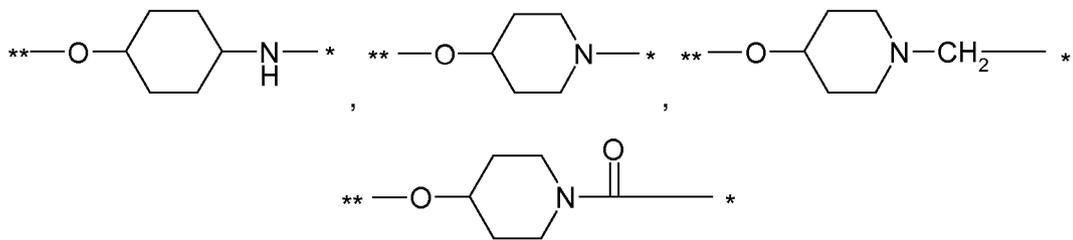


15



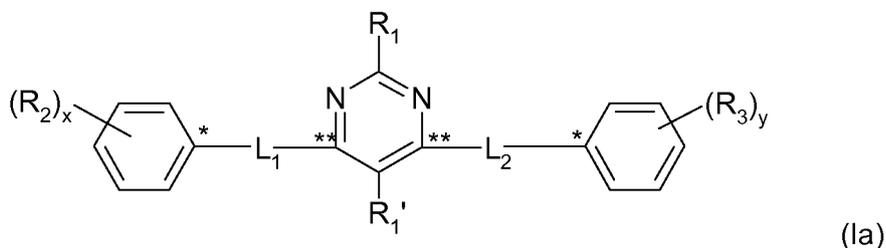


Son ejemplos de radicales L₂ específicamente preferidos



5 En los radicales L₂ anteriores, en el caso de un radical ciclohexileno, en general se prefiere la configuración trans.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



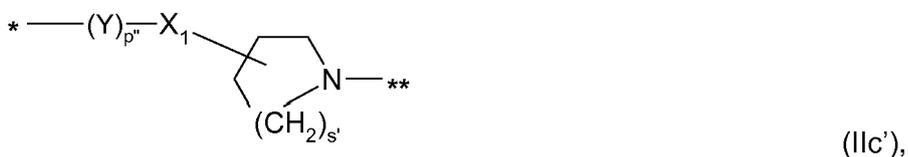
en la que uno de R₁ y R₁' es H y el otro es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, o amino, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino;

10 x e y son cada uno independientemente del otro 1, 2 o 3;

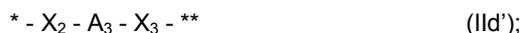
R₂ y R₃ son cada uno independientemente del otro halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halogenoalquiltio C₁-C₄, SF₅, amino, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)aminosulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, bencilsulfonilamino, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfonilo, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfinilo, y halogenodioxolilo; en los que si x o y es 2 o 3, los dos radicales R₂ o R₃ pueden ser iguales o diferentes;

15

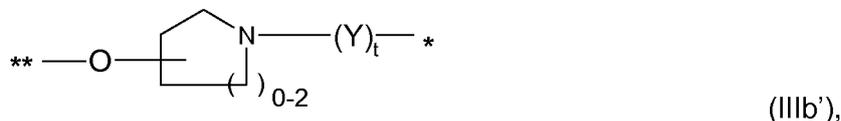
L₁ es un radical de fórmula



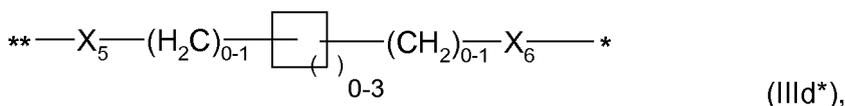
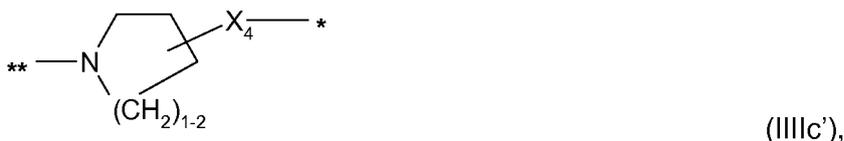
o



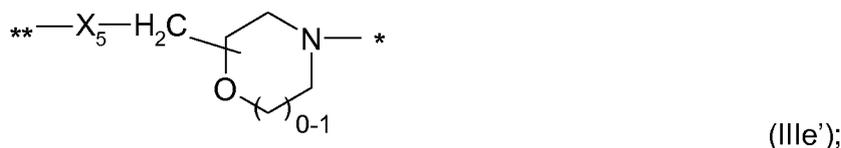
L₂ es un radical de fórmula



5



o



Y es -CH₂-, -NH-, -C(O)- o -S(O)₂-;

10 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ son cada uno independientemente O, NH o N(alquilo C₁-C₂);

r' es 0, 1 o 2, r y s son cada uno independientemente 1 o 2, s' es cada uno independientemente un número entero 0, 1 o 2; p" es 0 o 1; t es 0 o 1; y A₃ es alquileno C₂-C₄ o cicloalquileno C₃-C₆;

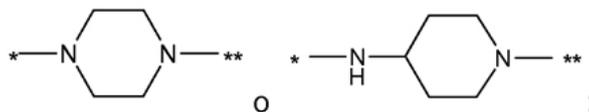
o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

15 Una realización particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (1a) anteriores, en los que R₁ es H y R₁' es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, o amino, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino, en particular H o metilo;

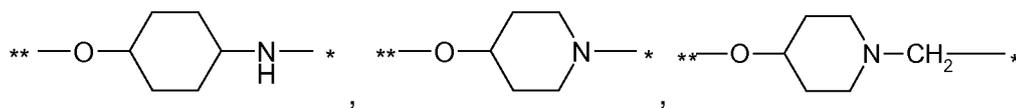
x e y son cada uno independientemente del otro 1 o 2;

20 R₂ y R₃ son cada uno independientemente del otro halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, halogenoalcoxilo C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, halogenoalquiltio C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂, halogenoalquil(C₁-C₂)sulfonilo, amino, N-mono y N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino, aminosulfonilo y alquil(C₁-C₂)aminosulfonilo; en los que, si x o y es 2, los dos radicales R₂ o R₃ pueden ser cada uno iguales o diferentes;

L₁ es un radical

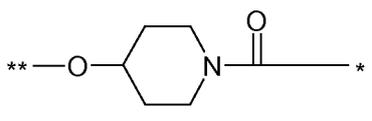


y L₂ es un radical



25

o



o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Una realización especialmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (1a) anteriores, en los que R₁ es H y R₁' es H o metilo;

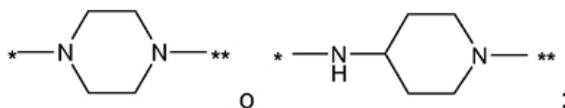
5 x es 1 o 2, en particular 1, e y es 1 o 2, en particular 2;

R₂ es halógeno o halogenoalquilo C₁-C₂, en particular CF₃;

R₃ es flúor, ciano, nitro o CF₃, en particular nitro o CF₃;

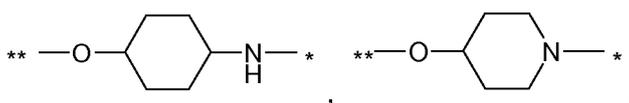
en los que, si x o y es 2, los dos radicales R₂ o R₃ son cada uno diferente;

L₁ es un radical L₁ que es



10

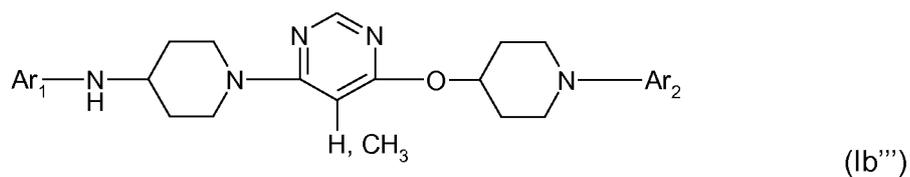
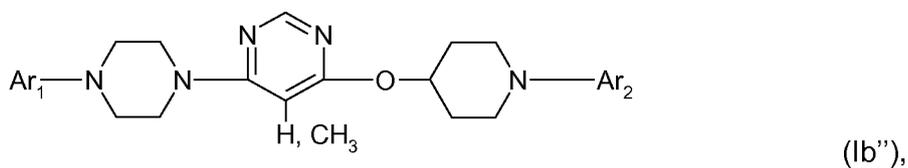
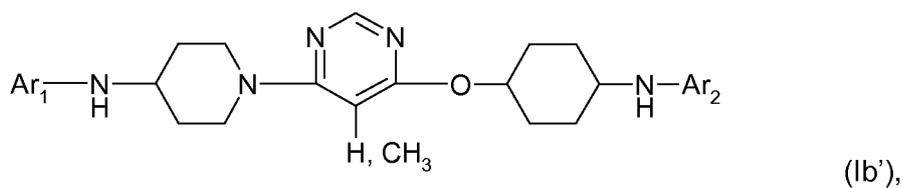
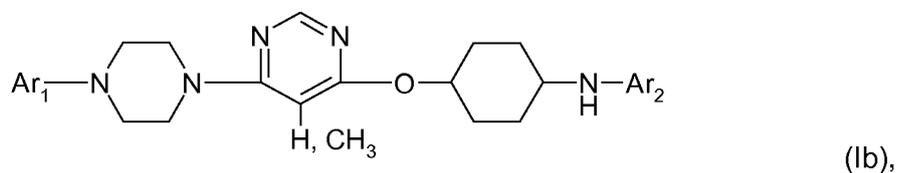
L₂ es un radical



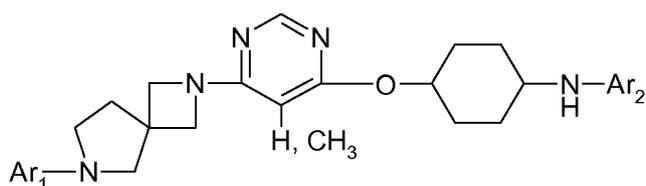
o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Realizaciones adicionales preferidas de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula

15



o

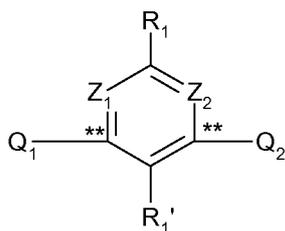


(Ib'''''),

en las que para Ar₁ y Ar₂ se aplican cada uno de los significados dados antes y preferencias.

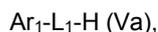
Son compuestos especialmente preferidos los de fórmula (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ib''') o (Ib''''') en las que Ar₁ es 4-CF₃-fenilo, y Ar₂ es 4-nitro-3-CF₃-fenilo, 4-ciano-3-CF₃-fenilo, 3,4-di-CF₃-fenilo, 4-CF₃-3-fluorofenilo, 3-CF₃-4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 3- o 4-CF₃-fenilo, 4-cianofenilo, 4-OCF₃-fenilo o 4-SCF₃-fenilo, en particular 4-nitro-3-CF₃-fenilo.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



(IV),

en la que R₁, R₁', Z₁ y Z₂ son cada uno como se han definido antes, y Q₁ y Q₂ son cada uno independientemente un grupo lábil, por ejemplo halógeno, en particular cloro, sucesivamente con un compuesto de cada uno de fórmulas



y



en las que Ar₁, Ar₂, L₁ y L₂ son cada uno como se han definido antes, de una forma conocida, en particular en un medio que es adecuado para la sustitución nucleófila aromática de una piridina o pirimidina de la fórmula (IV) anterior. Las condiciones de reacción varían dependiendo de la reactividad del compuesto de fórmula (Va) o (Vb) usado. Un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) con un grupo hidroxilo o tiol termina reacciona más fácilmente con un compuesto de fórmula (IV), por ejemplo, en un disolvente dipolar aprótico, a temperatura ambiente, que un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) con un grupo amino primario o secundario terminal, que se hace reaccionar preferiblemente en disolvente apróticos dipolares a altas temperaturas tales como de 70 a 120°C, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como Pd(OAc)₂, RuPhos y similares. Se conocen ejemplos específicos de estas reacciones de sustitución nucleófila aromática de halogenopiridinas y halogenopirimidinas, por ejemplo, en *J. Med. Chem.* 2011, Vol 54, p.6563-6585, *J. Med. Chem.* 2009, Vol 52, p.5999-6011, o *Chem. Science* 2011, Vol.2, p.57-68.

Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos o se pueden obtener por procedimientos conocidos. Los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) igualmente se pueden obtener por procedimientos conocidos, por ejemplo, por sustitución nucleófila aromática de un compuesto halogenado Ar₁ o Ar₂ con un compuesto H-L₁-H o H-L₂-H.

Se pueden producir sales de los compuestos I de una forma conocida. Las sales de adición de ácido de los compuestos I, por ejemplo, se pueden obtener por tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado, y las sales con bases se pueden obtener por tratamiento con una base adecuada o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Las sales de los compuestos I se pueden convertir en los compuestos I libres por medios habituales, las sales de adición de ácido, p. ej., por tratamiento con una composición básica adecuada o con un reactivo de intercambio iónico adecuado, y las sales con bases, p. ej., por tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Las sales de los compuestos I se pueden convertir en otras sales de compuestos I de una forma conocida; las sales de adición de ácido se pueden convertir, por ejemplo, en otras sales de adición de ácido, p. ej., por tratamiento de una sal con un ácido inorgánico, tal como hidrócloruro, con una sal de metal adecuada, tal como sal de sodio, bario o plata, de un ácido, p. ej., con acetato de plata, en un disolvente adecuado, en el que una sal inorgánica resultante, p. ej., cloruro de plata, es insoluble y por lo tanto precipita en la mezcla de reacción.

Dependiendo del método y/o las condiciones de reacción, los compuestos I con características de formación de sales se pueden obtener en forma libre o en la forma de sales.

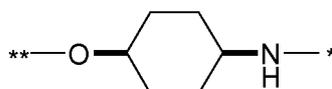
Los compuestos I también se pueden obtener en forma de sus hidratos y/o también pueden incluir otros disolventes, usados por ejemplo cuando sea necesario para la cristalización de los presentes compuestos en forma sólida.

5 Los compuestos de fórmula I pueden estar presentes opcionalmente como isómeros ópticos y/o geométricos o como una mezcla de los mismos. La invención se refiere tanto a los isómeros puros como a todas las posibles mezclas de isómeros, y se entiende que esto se hace en lo que antecede y en lo sucesivo, incluso si no se mencionan específicamente en cada caso los detalles estereoquímicos.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) puede tener dos o más estructuras conformacionales, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), en la que L₂ es un radical de fórmula



10 puede tener la configuración cis



o, preferiblemente, la configuración trans



15 En general, una estructura de compuesto que no indica una conformación particular, se pretende que abarque todos los posibles isómeros conformacionales del compuesto, así como las composiciones que comprenden menos de todos los isómeros conformacionales posibles o solo un isómero. En el caso de un anillo de ciclohexilo disustituido, en general se prefiere el isómero trans.

20 Las mezclas diastereoisómeras de los compuestos de fórmula (I), que se pueden obtener por el procedimiento o de otra forma, se pueden separar de una forma conocida, basándose en las diferencias fisicoquímicas de sus componentes, en los diastereoisómeros puros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

25 La separación de las mezclas de enantiómeros, que se pueden obtener en consecuencia, en los isómeros puros, se puede lograr por procedimientos conocidos, por ejemplo por recristalización en un disolvente ópticamente activo, por cromatografía en adsorbentes quirales, p. ej., cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, por escisión con enzimas inmovilizadas específicas, por la formación de compuestos de inclusión, p. ej., usando éteres corona quirales, de modo que solo forma complejo un enantiómero.

30 Los compuestos (I) de acuerdo con la invención destacan por su amplio espectro de actividad y son ingredientes activos valiosos para usar en el control de plagas, incluyendo en particular el control de endo y ectoparásitos, en especial helmintos, en y sobre animales de sangre caliente, en especial ganado y animales domésticos, mientras que son bien tolerados por los animales de sangre caliente y peces.

35 En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros y garrapatas. Estos incluyen insectos del orden: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* y *Hymenoptera*. Sin embargo, los ectoparásitos que se pueden mencionar en particular son los que causan problemas a seres humanos y animales y llevan patógenos, por ejemplo, moscas tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans* y mosquitos (*Nematocera*), tales como *Culicidae*, *Simuliidae*, *Psychodidae*, pero también parásitos que succionan la sangre, por ejemplo pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de perros y gatos), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Dermatophilus penetrans*, piojos, tales como *Damalina ovis*, *Pediculus humanis*, moscas de los establos y tábanos (*Tabanidae*), *Haematopota* spp. tales como *Haematopota pluvialis*, *Tabanidea* spp. tales como *Tabanus nigrovittatus*, *Chrysopsinae* spp. tales como *Chrysops caecutiens*, moscas tse-tsé, tales como especies *Glossinia*, insectos masticadores, en particular cucarachas, tales como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, ácaros tales como *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates* spp. y finalmente, pero no menos, garrapatas. Estas últimas pertenecen al orden *Acarina*. Garrapatas representativas conocidas son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, que prefieren infestar animales de sangre caliente que

incluyen animales de granja, tales como ganado, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como pollos, pavos y gansos, animales de peletería tales como visones, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales domésticos, tales como gatos y perros, pero también seres humanos.

5 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también son activos contra todas las etapas o etapas individuales de desarrollo de plagas de animales que muestran sensibilidad normal, así como las que muestran resistencia, tales como insectos y miembros del orden *Acarina*. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención se pueden poner de manifiesto por sí mismas directamente, es decir, matando las plagas sea inmediatamente o después de que haya transcurrido un tiempo, por ejemplo, cuando se produce la muda, o destruyendo sus huevos, o indirectamente, p. ej., reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de incubación, correspondiendo una buena eficacia a una tasa plaguicida (mortalidad) de al menos 50 a 60%.

Los compuestos (I) también se pueden usar contra plagas por falta de higiene, en especial del orden *Diptera* de las familias *Sarcophagidae*, *Anophilidae* y *Culicidae*; los órdenes *Orthoptera*, *Dictyoptera* (p. ej., la familia *Blattidae*) y *Hymenoptera* (p. ej., la familia *Formicidae*).

15 En particular, los compuestos son eficaces contra helmintos, en los que nematodos y trematodos endoparásitos pueden producir enfermedades graves en mamíferos y aves de corral, p. ej., ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, burros, perros, gatos, cobayas o pájaros exóticos, en particular ovejas o en especial ganado. Los nematodos típicos de esta indicación son: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris*, *Dirofilaria*, *Acanthocheilonema* y *Parascaris*. Los trematodos incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, en especial *Fasciola hepatica*.

También se podría mostrar de forma sorprendente e inesperada que los compuestos de fórmula (I) tienen una eficacia excepcionalmente alta contra nematodos que son resistentes a muchas sustancias activas. Esto se puede demostrar in vitro por el ensayo de LDA e in vivo, por ejemplo, en jerbos de Mongolia. Se mostró que cantidades de sustancia activa que matan cepas sensibles de *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis*, también son suficientemente eficaces para controlar las correspondientes cepas que son resistentes a bencimidazoles o levamisol.

Algunas plagas de las especies *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* infestan el tracto intestinal del animal hospedante, mientras otras de las especies *Haemonchus* y *Ostertagia* son parásitas en el estómago y las de la especie *Dictyocaulus* son parásitas en el tejido pulmonar. Los parásitos de las familias *Filariidae* y *Setariidae* se pueden encontrar en el tejido celular interno y en los órganos, p. ej., el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el tejido subcutáneo. Un parásito particularmente notable es el gusano del corazón del perro, *Dirofilaria immitis*. Los compuestos de fórmula (I) son muy eficaces contra estos parásitos. Las plagas que se pueden controlar mediante los compuestos de fórmula I también incluyen las de la clase de *Cestoda* (tenias), p. ej., las familias *Mesocestoidae*, en especial del género *Mesocestoides*, en particular *M. lineatus*; *Dilepididae*, en especial *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella* spp., en particular *Joyeuxiella pasquali*, y *Diplopylidium* spp., y *Taeniidae*, en especial *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis*, y *Echinococcus* spp., lo más preferiblemente *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, así como *Multiceps multiceps*.

Lo más particularmente, se controlan *Taenia hydatigena*, *T. pisiformis*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis*, *Multiceps multiceps*, *Joyeuxiella pasquali*, *Dipylidium caninum*, *Mesocestoides* spp., *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis* sobre y dentro de perros y gatos, simultáneamente con *Dirofilaria* ssp., *Ancylostoma* ssp., *Toxocara* ssp. y/o *Trichuris vulpis*. Igualmente preferido, se controlan simultáneamente *Ctenocephalides felis* y/o *C. canis*, con los nematodos y cestodos mencionados antes.

Además, los compuestos de fórmula (I) son adecuados para el control de parásitos patógenos humanos. De estos, son representativos típicos que aparecen en el tracto digestivo los de las especies *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son eficaces contra parásitos de las especies *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa* de la familia *Filariidae*, que aparecen en la sangre, en el tejido y en diferentes órganos, y también contra *Dracunculus* y parásitos de las especies *Strongyloides* y *Trichinella*, que infectan el tracto gastrointestinal en particular.

50 La buena actividad plaguicida de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención corresponde a una tasa de mortalidad de al menos 50-60% de las plagas mencionadas. En particular, los compuestos de fórmula (I) son notables por la excepcionalmente larga duración de la eficacia.

Los compuestos de fórmula (I) se usan preferiblemente en forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes usados convencionalmente en la técnica de la formulación, y por lo tanto se pueden procesar de una forma conocida para dar, por ejemplo, concentrados emulsionables, disoluciones directamente diluibles, emulsiones diluidas, polvos solubles, gránulos o microencapsulaciones en sustancias poliméricas. Como con las composiciones, los procedimientos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos previstos y las circunstancias imperantes.

- La formulación, es decir, los agentes, preparaciones o composiciones que contienen el ingrediente activo de fórmula (I), o combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos, y opcionalmente un adyuvante sólido o líquido, se producen de una forma conocida, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o moliendo los ingredientes activos con composiciones para esparcir, por ejemplo, con disolventes, vehículos sólidos y opcionalmente compuestos tensioactivos (tensioactivos).
- Los disolventes en cuestión pueden ser: alcoholes, tales como etanol, propanol o butanol y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como propilenglicol, éter de dipropilenglicol, etilenglicol, éter monometílico o etílico del etilenglicol, cetonas tales como ciclohexanona, isoforona o alcohol diacetanol, disolventes polares fuertes, tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, o agua, aceites vegetales, tales como aceite de colza, ricino, coco o soja, y también, si es adecuado aceites de silicona.
- Las formas de aplicación preferidas para usar sobre los animales de sangre caliente en el control de los helmintos incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones (pociones), aditivos de alimentos, polvos, comprimidos incluyendo comprimidos efervescentes, bolos, cápsulas, microcápsulas y formulaciones de vertido, con las cuales debe tenerse en cuenta la compatibilidad de los excipientes de la formulación.
- Los aglutinantes para comprimidos y bolos puede ser sustancias naturales poliméricas químicamente modificadas que son solubles en agua o en alcohol, tales como almidón, celulosa o derivados de proteína (p. ej., metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona etc. Los comprimidos también contienen cargas (p. ej., almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa, etc.), deslizantes y disgregantes.
- Si están presentes antihelmínticos en forma de concentrados de alimentos, entonces los vehículos usados son, p. ej., alimentos para la producción, cereales forrajeros o concentrados de proteínas. Dichos concentrados de alimentos o composiciones pueden contener, a parte de los ingredientes activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, compuestos quimioterapéuticos u otros plaguicidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, o incluso preparaciones hormonales, sustancias que tienen acción anabólica o sustancias que promueven el crecimiento, que afectan a la calidad de la carne de los animales para la matanza o que son beneficiosos para el organismo de otra forma. Si las composiciones o los ingredientes activos de fórmula I contenidos en las mismas se añaden directamente al alimento o a los bebederos, entonces el alimento o bebida formulada contiene los ingredientes activos preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,0005 a 0,02% en peso (5-200 ppm).
- Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden usar solos o en combinación con otros biocidas. Se pueden combinar con plaguicidas que tienen el mismo campo de actividad, p. ej. para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otro campo de actividad, p. ej., ampliar el espectro de actividad. También puede ser sensible a añadir los llamados repelentes. Si el espectro de actividad se va a extender a endoparásitos, p. ej., antihelmínticos, los compuestos de fórmula (I) se combinan adecuadamente con sustancias que tienen propiedades endoparasitarias. Por supuesto, también se pueden usar en combinación con composiciones antibacterianas. Puesto que los compuestos de fórmula (I) son adulticidas, es decir, puesto que son eficaces en particular contra las fases adultas de los parásitos objetivo, puede ser muy ventajosa la adición de plaguicidas que en su lugar atacan en las fases juveniles de los parásitos. De esta forma, se cubrirá la mayor parte de esos parásitos que causan grandes daños económicos. Además, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones también pueden conducir a efectos sinérgicos, es decir, la cantidad total del ingrediente activo se puede reducir, lo cual es deseable desde un punto de vista ecológico. Los grupos preferidos de parejas de combinación y parejas de combinación especialmente preferidas se nombran más adelante, de modo que las combinaciones pueden contener una o más de estas parejas además de un compuesto de fórmula (I).
- Las parejas adecuadas en la mezcla pueden ser biocidas, p. ej., los insecticidas y acaricidas con un mecanismo de actividad variable, que se son conocidos para el experto en la materia, p. ej. inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores del crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de amplio espectro, acaricidas y nematocidas de amplio espectro; y también los antihelmínticos bien conocidos y/o sustancias para disuadir insectos y/o acaricidas, repelentes, separadores y agentes sinérgicos.
- Los ejemplos no limitantes de insecticidas y acaricidas adecuados se mencionan en el documento WO 2009/071500, compuestos n° 1-284 en las páginas 18-21.
- Se mencionan ejemplos no limitantes de antihelmínticos adecuados en el documento WO 2009/071500, compuestos (A1) - (A31) en la página 21
- Se mencionan ejemplos no limitantes de repelentes y separadores adecuados en el documento WO 2009/071500, compuestos (R1) -(R3) en las páginas 21 y 22.
- Se mencionan ejemplos no limitantes de productos sinérgicos adecuados en el documento WO 2009/071500, compuestos (S1)-(S3) en la página 22.

5 Por consiguiente, un aspecto esencial adicional de la presente invención se refiere a preparaciones de combinaciones para el control de parásitos sobre animales de sangre caliente, caracterizadas porque contienen, además de un compuesto de fórmula (I), al menos un ingrediente activo adicional que tiene el mismo o diferente campo de actividad y al menos un vehículo fisiológicamente aceptable. La presente invención no se restringe a combinaciones de dos.

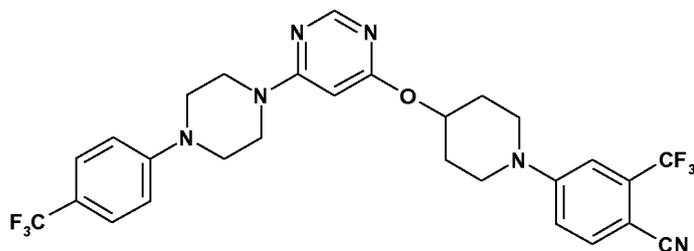
En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con uno o más agentes antihelmínticos adicionales. Dicha combinación puede reducir más la probabilidad de desarrollar resistencia. Se incluyen agentes antihelmínticos adicionales adecuados.

Los ejemplos ilustran más la invención.

10 Solo los ejemplos cubiertos por el alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Los datos de caracterización dados en lo sucesivo en la última columna de las tablas 1-3, se obtienen usando un sistema de autopurificación de Waters (HPLC/MS) con una columna de fase inversa (XTerra®, MS C18 5 µm, 50x4,6 mm). Las muestras se caracterizar por m/z y el tiempo de retención. Los tiempos de retención se refieren en cada caso al uso de un sistema de disolvente que comprende dos disolventes diferentes, disolvente A: H₂O + HCOOH al 0,01%, y disolvente B: CH₃CN + HCOOH al 0,01%. Dichos dos disolventes A y B se usan con un caudal de 2,0 ml/min con un gradiente dependiente del tiempo, como se da en la tabla:

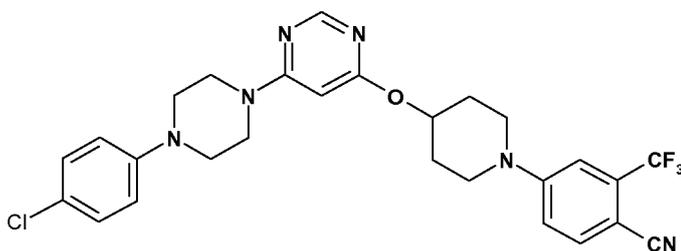
| Tiempo [min] | A [%] | B [%] |
|--------------|-------|-------|
| 0 | 70,0 | 30,0 |
| 0,5 | 70,0 | 30,0 |
| 0,75 | 55,1 | 44,9 |
| 1 | 41,2 | 58,8 |
| 1,25 | 30,3 | 69,7 |
| 1,5 | 21,4 | 78,6 |
| 1,75 | 13,8 | 86,2 |
| 2 | 9,0 | 91,0 |
| 2,25 | 6,0 | 94,0 |
| 2,5 | 5,0 | 95,0 |
| 2,8 | 5,0 | 95,0 |
| 2,9 | 70,0 | 30,0 |
| 3,0 | 70,0 | 30,0 |

Ejemplo 1 (Nº 23 en la siguiente tabla):



20 Se hicieron reaccionar 2,5 g de 4-hidroxipiperidina y 4,7 g de 4-fluoro-2-(trifluorometil)-benzonitrilo 5 h a 95°C en DMSO para formar el 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo que, después de tratamiento acuoso y aislamiento, se disolvió en 10 ml de DMF y se hizo reaccionar a 5°C con 250 mg de NaH (al 60% en p/p) durante 30 min. Después, a 0°C, se añadieron 2 g de 4,6-dicloropirimidina a la mezcla, se agitó 30 min a temperatura ambiente para formar el 4-{4-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}-2-(trifluorometil)-benzonitrilo. 115 mg de producto aislado por tratamiento acuoso y aislamiento por cromatografía en columna se hicieron reaccionar con 138 mg de 1-[4-(trifluorometil)-fenil]piperazina en presencia de 117 mg de CsCO₃, 7 mg de Pd(OAc)₂, 21 mg de RuPhos en 2 ml de terc-BuOH a 85°C durante la noche para proporcionar el compuesto nº 23, después de aislamiento por tratamiento acuoso y cromatografía en columna.

Ejemplo 2 (Nº 88 en la siguiente tabla):



Se hicieron reaccionar 100 mg de 4-{4-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}-2-(trifluorometil)-benzonitrilo preparado usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 con 84 mg de dihidrocloruro de 1-(4-clorofenil)piperazina en 2 ml de NMP en presencia de 0,18 ml de trietilamina durante 6 h a 80°C para proporcionar el compuesto n° 88 después de aislamiento por cromatografía en columna.

- 5 Las sustancias como se muestran en las siguientes tablas 1 a 3 se preparan de forma análoga a los métodos descritos antes. En ellas se usan las siguientes abreviaturas para los radicales *-L₁-** y **-L₂*:

| | | | |
|------|------------------------|-------------------|--|
| L1-A | | L1-J | *-NH-(CH ₂) ₂ -NH-* |
| L1-B | | L1-K | |
| L1-C | | L1-L | *-SO ₂ NH- |
| L1-D | *-NH- | L1-M | *-C(O)NH- |
| L1-E | *-N(CH ₃)- | L1-N | *-CH ₂ NH- |
| L1-F | | L1-O | *-NH- |
| L1-G | *-NH- | L1-P | |
| L1-H | | L1-Q | |
| L1-I | *-NH- | | |
| L2-A | **-O- | L2-K ₁ | **-O- |
| L2-B | **-O- | L2-K ₂ | **-O- |
| L2-C | **-O- | L2-L | **-O- |
| L2-D | **-O- | L2-M | **-O- |

| | | | |
|------|--|-------|--|
| L2-E | | L2-N | |
| L2-F | | L2-O1 | |

Tabla 1

| Nº | Ar ₁ | L ₁ | Ar ₂ | L ₂ | Tiempo de retención (min)/[MH] ⁺ |
|----|---------------------|----------------|--|----------------|---|
| 1 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-CF3-fenilo | L2-E | |
| 2 | 3-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 2,26/611,3 |
| 3 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-F | 1,4/595,9 |
| 4 | 3-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 2/610,9 |
| 5 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-B | 2/596,9 |
| 6 | 4-CF3-fenilo | L1-D | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 2,1/624,9 |
| 7 | 4-CF3-fenilo | L1-F | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 2,1/625 |
| 8 | 4-CF3-fenilo | L1-K | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 2,2/624,9 |
| 9 | 4-CF3-fenilo | L1-G | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 1,96/610,9 |
| 10 | 4-CF3-fenilo | L1-H | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 2,1/610,9 |
| 11 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-CN-fenilo | L2-A | 2,2/590,9 |
| 12 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4SO ₂ NH ₂ -fenilo | L2-A | 2,08/673 |
| 13 | 4-CF3-fenilo | L1-C | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 2,1/622,9 |
| 14 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-F-4-CF ₃ -fenilo | L2-A | 2,41/583,2 |
| 15 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-NH ₂ -fenilo | L2-A | 1,46/580,2 |
| 16 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-NHS(O ₂)-Et-fenilo | L2-A | 2,01/672,2 |
| 17 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-N | 2,4/624,2 |
| 18 | 4-CF3-fenilo | L1-B | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 2,2/636,9 |
| 19 | 6-CF3-piridin-3-ilo | L1-A | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 2,0/612,0 |
| 20 | 4-CF3-fenilo | L1-J | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-A | 1,8/584,8 |
| 21 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-R | 2,1/612,8 |
| 22 | 4-CF3-fenilo | L1-D | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-R | 2,1/626,8 |
| 23 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-CN-fenilo | L2-B | 2,2/576,8 |
| 24 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-S(O ₂)CH ₃ -4-nitrofenilo | L2-A | 1,9/621,0 |
| 25 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-K | 2,2/582,8 |
| 26 | 4-CF3-fenilo | L1-D | 3-CF3-4-nitrofenilo | L2-K | 2,1/596,8 |
| 27 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-OCF ₃ -fenilo | L2-M | 2,2/631,8 |
| 28 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-nitrofenilo | L2-M | 2/592,8 |
| 29 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-metoxifenilo | L2-D | 1,8/541,9 |
| 30 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4- <i>tert</i> -butilfenilo | L2-D | 2,2/567,9 |
| 31 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-CF ₃ -fenilo | L2-M | 2,2/615,8 |
| 32 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-OCF ₃ -fenilo | L2-D | 2/595,8 |
| 33 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-CF ₃ -fenilo | L2-D | 2/579,8 |
| 34 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-CN-fenilo | L2-D | 1,8/536,8 |
| 35 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -fenilo | L2-D | 2/579,9 |
| 36 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-CF ₃ -fenilo | L2-C | 1,8/565,8 |
| 37 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -5-F-fenilo | L2-C | 1,3/583,8 |
| 38 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-CN-fenilo | L2-C | 1,3/522,9 |
| 39 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-F-fenilo | L2-C | 1,4/583,8 |
| 40 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-F-fenilo | L2-D | 1,9/529,8 |
| 41 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CN-fenilo | L2-D | 1,8/536,8 |
| 42 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3-CN-fenilo | L2-C | 1,3/522,9 |
| 43 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 2-CF ₃ -fenilo | L2-D | 2/579,9 |
| 44 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 3,5-bis(CF ₃)-fenilo | L2-D | 2,2/647,9 |
| 45 | 4-CF3-fenilo | L1-A | 4-OCF ₃ -fenilo | L2-C | 1,4/581,9 |

| Nº | Ar ₁ | L ₁ | Ar ₂ | L ₂ | Tiempo de retención (min)/[MH] ⁺ |
|-----|--|----------------|--|-------------------|---|
| 46 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo | L2-D | 2/591,8 |
| 47 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 2,4,6-tri-F-fenilo | L2-C | 1,3/551,8 |
| 48 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 4-SO ₂ CF ₃ -fenilo | L2-D | 2/643,8 |
| 49 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3,5-bis(CF ₃)-fenilo | L2-C | 1,4/633,9 |
| 50 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-fluoro-4-CF ₃ -fenilo | L2-C | 1,4/583,8 |
| 51 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-OCF ₃ -fenilo | L2-C | 1,4/581,9 |
| 52 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3,4,5-tri-F-fenilo | L2-C | 1,3/551,9 |
| 53 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-B | 1/590,9 |
| 54 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-E | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-B | 2/604,6 |
| 55 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-O ₁ | 2,4/611,9 |
| 57 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3,4-bis(CF ₃)-fenilo | L2-B | 2,5/619,9 |
| 58 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-nitro-4-CF ₃ -fenilo | L2-B | 2,3/596,9 |
| 59 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-H | 1,5/590,9 |
| 60 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-H | 1,6/610,9 |
| 61 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-F | 1,5/575,9 |
| 62 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-F | 1,4/589,9 |
| 63 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-R | 2,1/592,9 |
| 64 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-cianofenilo | L2-R | 2/606,9 |
| 65 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-K | 2,2/562,8 |
| 66 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-K | 2,1/576,8 |
| 67 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-L | 2,3/611,9 |
| 68 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-L | 2,2/625,9 |
| 69 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-B | 2,7/611 |
| 70 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 4-CF ₃ -fenilo | L2-B | 2,9/566 |
| 71 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-F-4-CF ₃ -fenilo | L2-B | 2,9/584 |
| 72 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 4-SCF ₃ -fenilo | L2-B | 2,9/598 |
| 73 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-aminofenilo | L2-B | 1,52/581 |
| 74 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-cianofenilo | L2-Q | 2,2/548,8 |
| 75 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-Q | 2,1/562,8 |
| 76 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-J | 2,1/576,9 |
| 77 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-J | 2/590,9 |
| 78 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-H | 1,5/624,9 |
| 79 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-F | 1,5/609,9 |
| 80 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-nitro-4-CF ₃ -fenilo | L2-B | 2,2/611 |
| 81 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-P | 2,2/582,9 |
| 82 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-I | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-B | 2/562,9 |
| 83 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-P | 2,1/597 |
| 84 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-G | 1,6/577 |
| 85 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-G | 1,6/591 |
| 86 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3,4-bis(CF ₃)-fenilo | L2-B | 2,41/634 |
| 87 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-Cl-4-CN-fenilo | L2-B | 2,24/543 |
| 88 | 4-Cl-fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4CN-fenilo | L2-B | 2,24/543 |
| 89 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-O ₂ | 2,5/611,9 |
| 90 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-I | 3-CF ₃ -4-nitrofenilo | L2-A | 2,54/596,9 |
| 91 | 4-Cl-fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-B | 2,17/556,9 |
| 92 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-D | 3-Cl-4-CN-fenilo | L2-B | 2,19/556,8 |
| 93 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 3-CF ₃ -4-NHSO ₂ bencil-fenilo | L2-A | 2,36/735,1 |
| 94 | 4-Nitro-fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-B | 1,90/567,9 |
| 95 | 3-CF ₃ -4-nitro-fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-B | 2,04/635,9 |
| 96 | 4-CF ₃ -fenilo | L1-L | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-B | 1,90/654,9 |
| 97 | 4-CH ₃ -S(O ₂)-NH-fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-B | 1,56/616,0 |
| 98 | 3-CF ₃ -4-CH ₃ -S(O ₂)-NH-fenilo | L1-D | 3-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-B | 1,76/684,1 |
| 98a | 4-CF ₃ -fenilo | L1-A | 2-CF ₃ -4-CN-fenilo | L2-K ₁ | 2,30/563,0 |

Tabla 2

| Nº | Z ₁ | Z ₂ | L ₂ | Tiempo de retención (min)/[MH]+ |
|-----|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|
| 99 | N | CH | L2-F | 1,45/595,3 |
| 100 | CH | N | L2-F | 1,45/595,3 |
| 101 | N | CH | L2-A | 1,4/610,4 |
| 102 | CH | N | L2-A | 1,55/1,65/609,9 |

Tabla 3

| Nº | R ₂ | R ₂ ' | L ₁ | R ₁ | R ₁ ' | L ₂ | R ₃ | R ₃ ' | Tiempo de retención (min)/[MH]+ |
|-----|------------------|------------------|----------------|----------------------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|---------------------------------|
| 103 | CF ₃ | H | L1-A | N(CH ₃) ₂ | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 2,2/654 |
| 104 | CF ₃ | H | L1-A | H | CH ₃ | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 2,5/624,9 |
| 105 | CF ₃ | H | L1-A | S(CH ₃) | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 2,56/656,9 |
| 106 | CF ₃ | H | L1-A | CH ₃ | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 1,9/624,9 |
| 107 | CF ₃ | H | L1-A | H | Cl | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 2,55/644,8 |
| 108 | Cl | H | L1-D | H | CH ₃ | L2-B | CN | Cl | 2,3/536,9 |
| 109 | Cl | H | L1-A | H | CH ₃ | L2-B | CN | Cl | 2,5/522,9 |
| 110 | CF ₃ | H | L1-D | H | CH ₃ | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 2,4/639 |
| 111 | CF ₃ | H | L1-N | H | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 1,36/639,0 |
| 112 | CF ₃ | H | L1-M | H | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 1,90/653,0 |
| 113 | CF ₃ | H | L1-L | H | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 1,93/689,0 |
| 114 | CN | CF ₃ | L1-A | H | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 2,05/636,1 |
| 115 | CN | CF ₃ | L1-D | H | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 1,99/650,1 |
| 116 | OCF ₃ | H | L1-D | H | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 1,91/641,0 |
| 117 | terc-Butilo | H | L1-A | H | H | L-2-B | CN | CF ₃ | 2,51/564,7 |
| 118 | terc-Butilo | H | L1-D | H | H | L2-B | CN | CF ₃ | 2,15/579,0 |
| 119 | CF ₃ | H | L1-B | H | H | L2-B | CN | CF ₃ | 2,24/562,9 |
| 120 | CF ₃ | H | L1-A | H | H | L2-K ₁ | CN | CF ₃ | 2,24/562,9 |
| 121 | CF ₃ | H | L1-A | H | H | L2-K ₂ | CN | CF ₃ | 2,23/562,9 |
| 122 | CF ₃ | H | L1-A | H | H | L2-A | CN | CF ₃ | 2,28/591,0 |
| 123 | CF ₃ | H | L1-A | H | H | L2-B | CF ₃ | CN | 2,30/576,9 |
| 124 | CF ₃ | H | L1-D | H | H | L2-B | CF ₃ | CN | 2,20/591,0 |
| 125 | CF ₃ | H | L1-O | H | H | L2-B | CN | CF ₃ | 2,14/591,0 |
| 126 | CF ₃ | H | L1-D | H | H | L2-A | SCF ₃ | H | 2,38/612,0 |
| 127 | CF ₃ | H | L1-A | H | H | L2-A | SCF ₃ | H | 2,54/598,0 |
| 128 | CF ₃ | H | L1-D | H | H | L2-A | CN | CF ₃ | 2,06/605,1 |
| 129 | CF ₃ | H | L1-P | H | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 2,11/623,0 |
| 130 | CF ₃ | H | L1-Q | H | H | L2-A | NO ₂ | CF ₃ | 2,15/639,1 |
| 131 | CF ₃ | H | L1-A | H | H | L2-O ₂ | NO ₂ | CF ₃ | 2,38/611,9 |

El potencial antihelmíntico del nuevo compuesto se evalúa en los siguientes ensayos:

Ensayo de desarrollo larvario gastrointestinal

- Se usaron huevos de nematodos recién recogidos y limpiados para sembrar una placa de pocillos de formato adecuado que contenía las sustancias de ensayo en las que se iba a evaluar la actividad antiparasitaria y medios que permitirían el desarrollo completo de los huevos hasta las larvas de tercer estadio. Las placas se incubaron durante 6 días a 25°C y 60% de humedad relativa. La eclosión de los huevos y el consiguiente desarrollo larvario se

recogen para identificar una posible actividad nematocida. La eficacia se expresa en porcentaje de reducción de eclosión de huevos, desarrollo reducido de L3 o parálisis y muerte de larvas en cualquier estadio. Los compuestos nº 2, 6-9, 11, 14, 15, 17, 19, 20, 23, 25, 53, 57, 58, 61, 62, 69, 71, 79, 80, 82, 84, 85, 87, 88-90, 99-102, 106, 118, 121-124, y 131 alcanzaron una eficacia $\geq 50\%$ con 10 ppm, y por lo tanto se consideran activos.

5 Gusanos gastrointestinales en jerbo

Se infectan de forma artificial jerbos mediante alimentación por sonda con aproximadamente 2000 larvas en el tercer estadio de cada uno de *T. colubriformis* y *H. contortus*, 7, respectivamente 6, días antes del tratamiento. El tratamiento se lleva a cabo por vía oral (p.o.) o subcutáneo (s.c.) con el compuesto de ensayo formulado. 3 días después del tratamiento, los jerbos se sacrifican y diseccionan para recuperar *H. contortus* del estómago y *T. colubriformis* de la parte superior del intestino medio.

La eficacia se expresa como un porcentaje de reducción del número de gusanos en comparación con un grupo tratado con placebo, usando la fórmula de Abbot. Los compuestos nº 2, 19, 96 y 101 mostraron una eficacia superior a 80% en jerbos con 32 mg/kg (p.o. o s.c.), y por lo tanto se consideran activos.

Ensayo de microfilaria *Dirofilaria immitis*

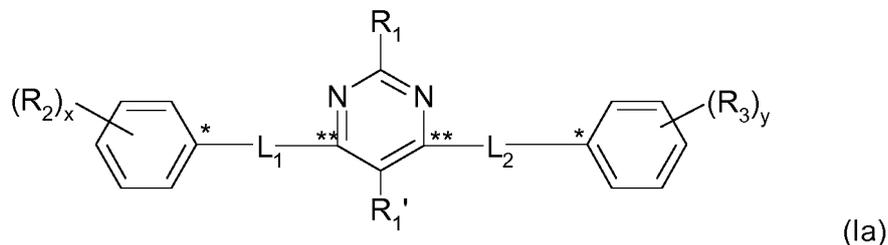
Se preparan microfilarias de *Dirofilaria immitis* recién recogidas y limpiadas a partir de sangre de animales donantes, perros. Después las microfilarias se distribuyen en microplacas de formato adecuado que contienen las sustancias de ensayo para evaluar la actividad antiparasitaria. Las placas se incuban durante 48 h a 25°C y 60% de humedad relativa (HR). Después se registra la movilidad de las microfilarias para determinar la eficacia. La eficacia se expresa como porcentaje de movilidad reducida comparado con el control y las referencias. Los compuestos 1-11, 13-26, 28-54, 57-90 99-104, 106-110, 118-125 y 127-131 mostraron una eficacia superior a 50% con 30 ppm, y por lo tanto se consideran activos.

A. vitae en jerbo

Se infectan de forma artificial jerbos con 80 larvas L3 de *A. vitae* por inyección subcutánea. El tratamiento por alimentación con sonda (p.o.) o por inyección subcutánea (s.c.) con los compuestos de ensayo formulados se produce consecutivamente del día 5 al día 9 después de infección. 84 días después de la infección, se extrae sangre de los jerbos para contar las microfilarias en la circulación, usando una cámara de recuento Fuchs-Rosenthal y microscopio. Solo los grupos de ensayo con un promedio de microfilarias en la circulación de al menos 50% inferior al del grupo tratado con el placebo se diseccionan completamente para recuperar los gusanos adultos. La eficacia se expresa como % de reducción en el número de gusanos en comparación con el grupo tratado con placebo, usando la fórmula de Abbot. Los compuestos nº 2 (con 3 mg/kg p.o.), 6 (con 32 mg/kg p.o.), 18 (con 10 mg/kg p.o.), 57 (con 32 mg/kg p.o.), 65 (con 32 mg/kg p.o.), 80 (con 32 mg/kg p.o.), 90 (con 10 mg/kg p.o.), y 104 (con 23 mg/kg s.c.) mostraron una eficacia superior a 90% y por lo tanto se consideran activos.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula

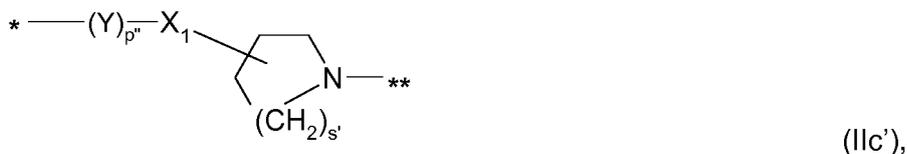
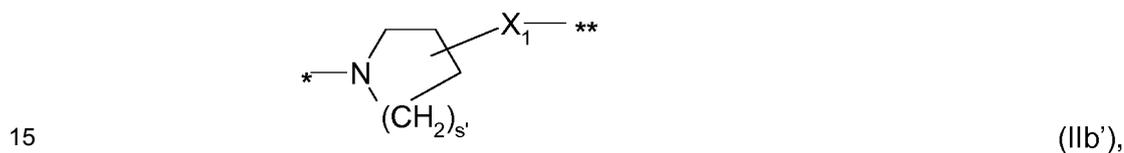


5 en la que uno de R₁ y R₁' es H y el otro es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, amino, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino;

x e y son cada uno independientemente del otro 1, 2 o 3;

10 R₂ y R₃ son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halogenoalquiltio C₁-C₄, SF₅, amino, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil(C₁-C₄)aminosulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilamino, bencilsulfonilamino, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfonilo, halogenoalquil(C₁-C₄)sulfinilo y halogenodioxolilo; en los que si x o y es 2 o 3, los dos radicales R₂ o R₃ pueden ser iguales o diferentes;

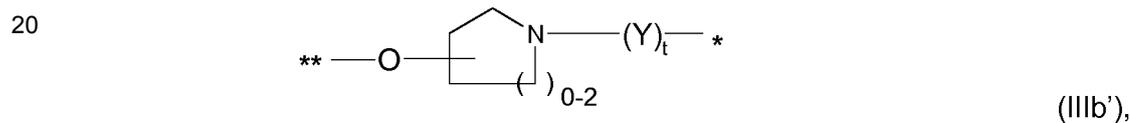
L₁ es un radical de fórmula

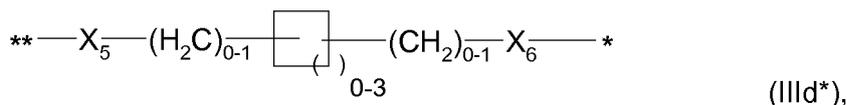


o

* - X₂ - A₃ - X₃ - ** (II d');

L₂ es un radical de fórmula





o



Y es -CH₂-, -NH-, -C(O)- o -S(O)₂-;

5 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ son cada uno independientemente O, NH o N(alquilo C₁-C₂);

r' es 0, 1 o 2, r y s son cada uno independientemente 1 o 2, s' es cada uno independientemente un número entero 0, 1 o 2; p" es 0 o 1; t es 0 o 1; y A₃ es alquileno C₂-C₄ o cicloalquileno C₃-C₆;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 1, en el que

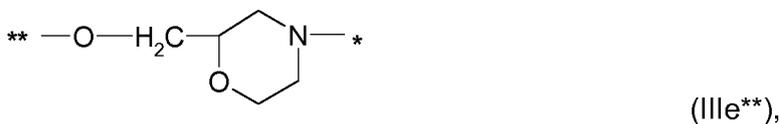
10 R₂ y R₃ son cada uno independientemente del otro halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, halogenoalcoxilo C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, halogenoalquiltio C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂, halogenoalquil(C₁-C₂)sulfonilo, amino, N-mono y N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino, aminosulfonilo y alquil(C₁-C₂)aminosulfonilo; en los que, si x o y es 2, los dos o tres radicales R₂ o R₃ pueden ser cada uno iguales o diferentes;

15 L₁ es un radical (IIa'), (IIa''), (IIb'), (IIc') o (II d'), en las que uno de s y r es 1 y el otro es 1 o 2, r' es 0 o 1, s' es 1 o 2, X₁, X₂ y X₃ son cada uno NH, p" es 0, y A₄ es alquileno C₂-C₄ o cicloalquileno C₅-C₆;

y L₂ es un radical de fórmula



20 o



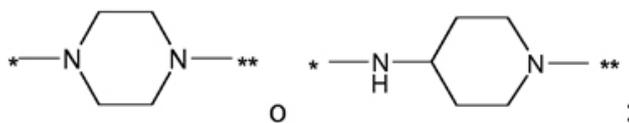
en las que Y es -CH₂-, -NH-, -C(O)- o -S(O)₂-, t es 0 o 1, y X₅ y X₆ son cada uno independientemente O o NH o N(CH₃).

3. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es H y R₁' es H o metilo;

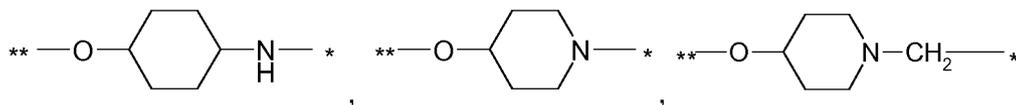
25 x e y son cada uno independientemente del otro 1 o 2;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente del otro halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, halogenoalcoxilo C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, halogenoalquiltio C₁-C₂, alquil(C₁-C₂)sulfonilo, halogenoalquil(C₁-C₂)sulfonilo, amino, N-mono- y N,N-di-alquil(C₁-C₄)amino, aminosulfonilo y alquil(C₁-C₂)aminosulfonilo; en los que si x o y es 2, los dos radicales R₂ o R₃ pueden ser cada uno iguales o diferentes;

30 L₁ es un radical

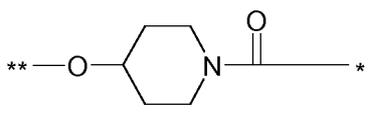


y L₂ es un radical



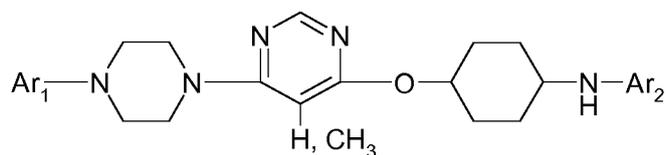
o

5

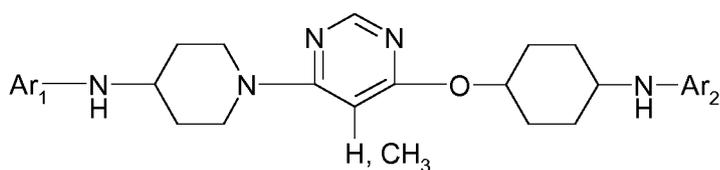


o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

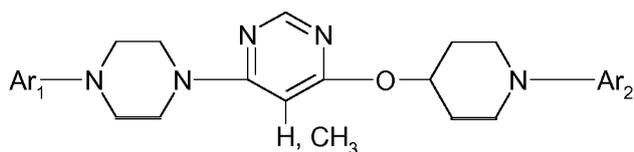
4. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula



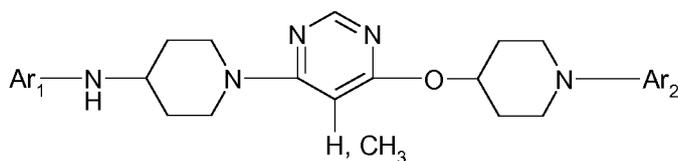
(Ib),



(Ib'),

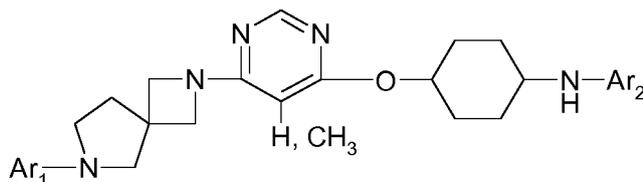


(Ib'')



(Ib''')

o



(Ib''''),

15 en las que Ar₁ es 4-CF₃-fenilo, y Ar₂ es 4-nitro-3-CF₃-fenilo, 4-ciano-3-CF₃-fenilo, 3,4-di-CF₃-fenilo, 4-CF₃-3-fluorofenilo, 3-CF₃-4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 3- o 4-CF₃-fenilo, 4-cianofenilo, 4-OCF₃-fenilo o 4-SCF₃-fenilo.

5. Un compuesto de fórmula (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ib''') o (Ib''') de acuerdo con la reivindicación 4, en el que Ar₂ es 4-nitro-3-CF₃-fenilo.

6. Composición para el control de parásitos, que contiene como un ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, además de vehículos y/o dispersantes.
7. Un compuesto de fórmula (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en el control de endoparásitos en o sobre animales de sangre caliente.