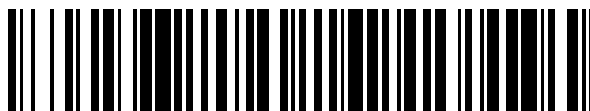


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 023**

51 Int. Cl.:

A01N 43/80

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014** **PCT/EP2014/074622**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015** **WO15071417**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014** **E 14801989 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018** **EP 3071559**

54 Título: **(Hetero)arilamidas para el control de endoparásitos**

30 Prioridad:

18.11.2013 CH 19182013

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

13.03.2018

73 Titular/es:

**ELANCO TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)
Mattenstr. 24A
4058 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**GAUVRY, NOËLLE y
PAUTRAT, FRANÇOIS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 659 023 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

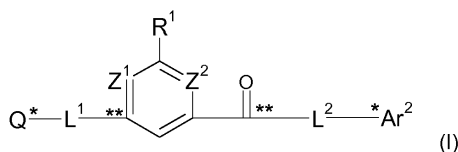
(Hetero)arilamidas para el control de endoparásitos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de piridinilo o pirimidinilo, procesos para su fabricación, su uso en el control de endoparásitos en animales, en especial ganado productivo y animales domésticos, y además composiciones pesticidas que contienen uno o más de estos compuestos. Los documentos WO 2010/126580 y WO 2012/163959 divulgan derivados pesticidas de piridilo.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos de fórmula



en la que Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente N o $CR^{1'}$;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente del otro H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_4 , halo- alquiltio C_1-C_4 , SF_5 , amino, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino-sulfonilo, N-mono- o N,N-di-halo-alquil C_1-C_4 -aminosulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, alquil- C_1-C_4 - sulfinilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilamino, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilo, halo-alquil C_1-C_4 -sulfinilo, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilamino o bencilsulfonilamino;

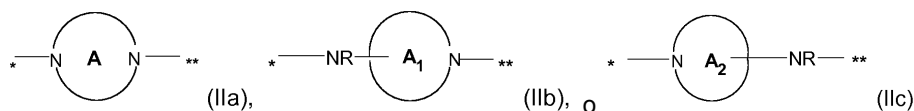
Q es Ar^1 o $-C(O)-(O)m-R^2$,

m es 0 o 1; R^2 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

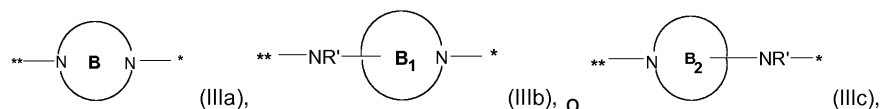
Ar^1 es (i) fenilo que está sustituido por 1 a 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo- alquiltio C_1-C_4 , SF_5 , amino, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino-sulfonilo, N-mono- o N,N-di-halo-alquil C_1-C_4 -aminosulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, alquil- C_1-C_4 -sulfinilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilamino, bencilsulfonilamino, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilo, halo-alquil C_1-C_4 -sulfinilo y halodioxolilo; o es (ii) heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en de 2-, 3- o 4-piridilo y 2- o 3-tiofenilo que está cada uno sustituido o no sustituido, por ejemplo, por metilo, etilo, halógeno, CF_3 o carboxi;

Ar^2 es fenilo que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo- alquiltio C_1-C_4 , SF_5 , amino, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino-sulfonilo, N-mono- o N,N-di-halo-alquil C_1-C_4 -aminosulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, alquil- C_1-C_4 -sulfinilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilamino, bencilsulfonilamino, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilo, halo-alquil C_1-C_4 -sulfinilo y halodioxolilo;

L_1 es un radical bifuncional de enlace de fórmula



L_2 es un radical bifuncional de enlace de fórmula



A y B son cada uno independientemente hetero-cicloalquilenos C_3-C_8 o hetero-bicicloalquilenos C_5-C_{10} que comprende dos átomos de N, de los cuales respectivamente cada uno está sustituido o no sustituido por alquilo C_1-C_2 ;

A_1 , A_2 , B_1 y B_2 son cada uno independientemente C_3-C_8 -hetero-cicloalquilenos que comprende un átomo de N,

respectivamente;

R y R' son cada uno independientemente del otro H o alquilo C₁-C₄;

o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

- 5 Esta invención también suministra una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal de él, y al menos un componente adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido.

- 10 En una realización, esta invención suministra también una composición para el control de parásitos, en particular endoparásitos, que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal de él, y al menos un componente adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, donde dicha composición comprende adicionalmente de modo opcional una cantidad biológicamente efectiva de al menos un compuesto o agente adicional biológicamente activo.

Detalles de la invención

- 15 En las citas anteriores, el término "alquilo", usado solo o en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "haloalquilo" incluye alquilo de cadena recta o ramificada, tal como, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo.

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

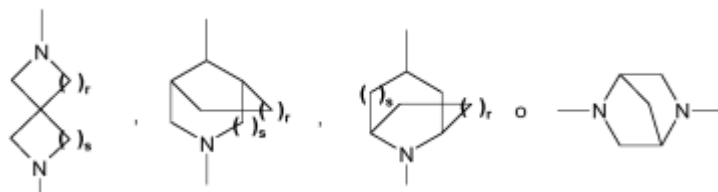
- 20 "Alquilsulfinilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Los ejemplos de "alquilsulfinilo" incluyen CH₃S(O)-, CH₃CH₂S(O)-, CH₃CH₂CH₂S(O)-, (CH₃)₂CHS(O)- y los diferentes isómeros de butilsulfinilo.

Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen CH₃S(O)₂-, CH₃CH₂S(O)₂-, CH₃CH₂CH₂S(O)₂-, (CH₃)₂CHS(O)₂-, y los diferentes isómeros de butilsulfonilo.

"N-alquilamino", "N,N-di-alquilamino", y similares, son definidos de manera análoga a los ejemplos anteriores.

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

Los ejemplos de radicales hetero-bicicloalquilenos que comprenden 1 o 2 heteroátomos son radicales de fórmula



- 30 en las que r y s son cada uno independientemente del otro un entero 0, 1 o 2. Ejemplos de radicales heterobicicloalquilenos preferidos son espiro-diaza- alquilenos C₅-C₁₀, tales como 1,6- o 2,6-diaza espiro-[3.3]heptileno, 1,6- o 2,6-diaza espiro-[3.4]octileno o 1,7- o 2,7-diaza espiro-[4.4]nonileno.

- 35 El término "halógeno", sea sólo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando es usado en palabras compuestas tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen F₃C-, ClCH₂-, CF₃CH₂- y CF₃CCl₂-. Los términos "halocicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", y similares, están definidos de manera análoga al término "haloalquilo". Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF₃O-, CCl₃CH₂O-, HCF₂CH₂CH₂O- y CF₃CH₂O-. Ejemplos de "haloalquiltio" incluyen CCl₃S-, CF₃S-, CCl₃CH₂S- y ClCH₂CH₂CH₂S-. Ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen CF₃S(O)-, CCl₃S(O)-, CF₃CH₂S(O)- y CF₃CF₂S(O)-. Ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen CF₃S(O)₂-, CCl₃S(O)₂-, CF₃CH₂S(O)₂- y CF₃CF₂S(O)₂-.

- 40 El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente está indicado por el prefijo "C_i-C_j" donde i y j son enteros. Por ejemplo, alquil C₁-C₄ sulfonilo designa metilsulfonilo a través de butilsulfonilo; C₂-alcoxialquilo designa CH₃OCH₂-; C₃-alcoxialquilo designa, por ejemplo, CH₃CH(OCH₃)-, CH₃OCH₂CH₂- o CH₃CH₂OCH₂-; y C₄-alcoxialquilo designa los diferentes isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene un total de cuatro átomos de carbono, ejemplos que incluyen CH₃CH₂CH₂OCH₂- y CH₃CH₂OCH₂CH₂-.

Cuando un compuesto está sustituido con un sustituyente que porta un subíndice que indica que el número de dichos sustituyentes puede superar 1, dichos sustituyentes (cuando superan 1) son seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, $(R_2)_n$, n es 1 o 2.

- 5 "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 cual $(4n + 2)$ electrones π , donde n es un entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir con la regla de Hückel.

- 10 En los compuestos de fórmula (I), R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente preferiblemente H, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , alquil C_1-C_2 tio, amino o N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_2 -amino, más preferiblemente H, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alquil C_1-C_2 -tio o N,N-di-alquil C_1-C_2 -amino, y en particular H, ciano, metilo o metoxi. R^1 es preferiblemente H, ciano, metilo o metoxi, más preferiblemente H o ciano, y en particular H. $R^{1'}$ es preferiblemente H, ciano, metilo o metoxi, más preferiblemente H, ciano o metoxi, y en particular H.

De acuerdo con una realización, Z^1 es N y Z^2 es $CR^{1'}$, en la que para $R^{1'}$ son válidos los significados y preferencias dados anteriormente. Con máxima preferencia, Z^1 es N y Z^2 es CH.

- 15 De acuerdo con una realización adicional, Z^1 y Z^2 son ambos N.

De acuerdo con todavía otra realización, Z^1 es $CR^{1'}$ y Z^2 es N, en la que para $R^{1'}$ son válidos los significados y preferencias dados anteriormente. Con máxima preferencia, Z^1 es CH y Z^2 es N.

De acuerdo con todavía otra realización, Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente $CR^{1'}$, en la que para $R^{1'}$ son válidos los significados y preferencias dados anteriormente, en particular ambos CH.

- 20 Ar^1 como fenilo es preferiblemente fenilo el cual está sustituido por 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o haloalcoxilo C_1-C_2 . Un radical Ar^1 fenilo especialmente preferido es fenilo que está sustituido por 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano y haloalquilo C_1-C_2 , en particular cloro, flúor, ciano o CF_3 . Un radical fenilo Ar^1 particularmente preferido es fenilo mono-sustituido por CF_3 ,
25 especialmente 4- CF_3 -fenilo.

Un radical Ar^1 heteroarilo preferido es 2-, 3- o 4-piridilo que es no sustituido o sustituido, por ejemplo, por metilo, etilo, halógeno, CF_3 o carboxi. Un radical Ar^1 heteroarilo particularmente preferido es 2- o 3-piridilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno o CF_3 , especialmente 5- CF_3 -pirid-2-ilo o 6- CF_3 -pirid-3-ilo.

- 30 R^2 es preferiblemente alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , en particular tert.-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en particular tert.-butilo o ciclopropilo, especialmente tert.-butilo.

Un radical Q preferido es fenilo el cual está sustituido por 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano o CF_3 ; 2- o 3-piridilo el cual está sustituido o no sustituido por halógeno o CF_3 ; o es $-C(O)-(O)0-1-R^2$, en la que R^2 es alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 . Un radical Q particularmente preferido es 4- CF_3 -fenilo, 5- CF_3 -pirid-2-ilo, 6- CF_3 -pirid-3-ilo, $-C(O)-O$ -tert.-butilo o $-C(O)$ -ciclopropilo.

- 35 Ar^2 como fenilo es preferiblemente fenilo que está sustituido por 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxilo C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , haloalquiltio C_1-C_2 , alquil C_1-C_2 -sulfonilo, halo-alquil 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 por 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste
40 en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxilo C_1-C_2 , haloalquil C_1-C_2 -tio, alquil C_1-C_2 -sulfonilo, halo-alquil 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 por 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_2 , haloalcoxilo C_1-C_2 o haloalquiltio C_1-C_2 . Un radical
45 Ar^2 fenilo especialmente preferido es fenilo que está sustituido por 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano, nitro y CF_3 . Ejemplos de radicales Ar^2 específicamente preferidos son 4-nitro-3- CF_3 -fenilo, 4-ciano-2- CF_3 -fenilo, 4-ciano-3- CF_3 -fenilo, 3,4-di- CF_3 -fenilo, 4- CF_3 -3-fluorofenilo, 3- CF_3 -4-fluorofenilo, en particular 4-ciano-3- CF_3 -fenilo.

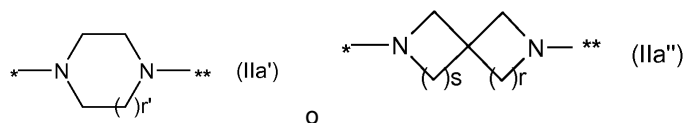
Los radicales L^1 y L^2 pueden ser idénticos o diferentes, en particular diferentes.

Respecto al radical L^1 son aplicables las siguientes preferencias:

- 50 La variable A es preferiblemente un radical hetero-cicloalquileno o hetero-bicicloalquileno no sustituido, y especialmente hetero-cicloalquileno C_3-C_6 o hetero-bicicloalquileno C_5-C_8 que comprende dos átomos de N

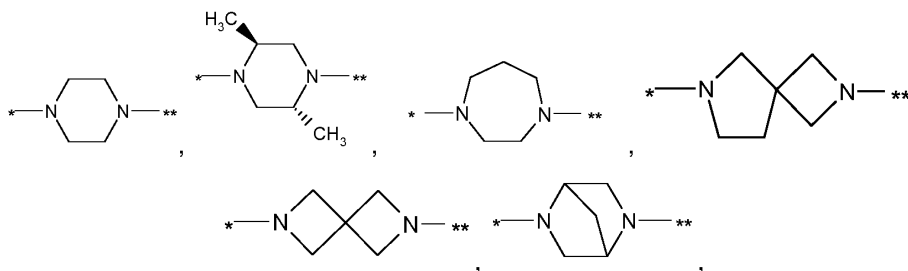
respectivamente.

Un agente L¹ de enlace preferido de fórmula (IIa) es un radical



- 5 en las que s y r son cada uno independientemente un entero 1 o 2, y r' es un 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.

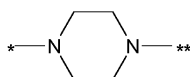
Son ejemplos de agentes bifuncionales de enlace de fórmula (IIa)



- 10 en particular

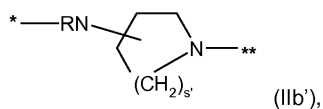


o en especial



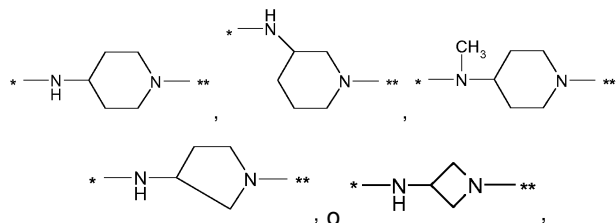
(piperazin 1,4-diilo).

- 15 Un agente bifuncional preferido de enlace de fórmula (IIb) es un radical



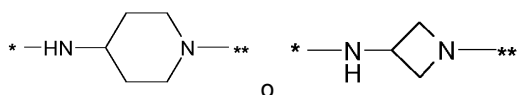
en la que s' es un entero 0, 1 o 2 y R es H o metilo, en particular H.

Son ejemplos de agentes bifuncionales de enlace de fórmula (IIb)

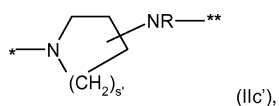


- 20

en particular el radical

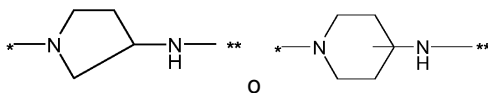


Un agente bidimensional preferido de enlace de fórmula (IIc) es un radical

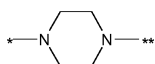


en la que s' es un entero 0, 1 o 2, en particular 1 o 2 y R es H o metilo.

Son ejemplos de agentes bifuncionales de enlace adecuados de fórmula (IIc) un radical



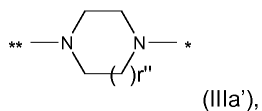
5 Un radical L_1 particularmente preferido es el radical



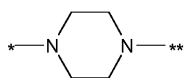
Respecto al radical L^2 son aplicables las siguientes preferencias:

B es preferiblemente un radical hetero-cicloalquileo o hetero-bicicloalquileo no sustituido, y especialmente heterocicloalquileo C_3-C_6 , en particular hetero-cicloalquileo C_3-C_4 , que comprende dos átomos de N.

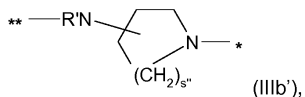
10 Un agente L^2 de enlace bifuncional preferido de fórmula (IIIa) es un radical de fórmula



en la que r'' es 0 o 1, en particular el radical

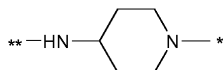


Un agente L^2 de enlace bifuncional preferido de fórmula (IIIb) es un radical de fórmula

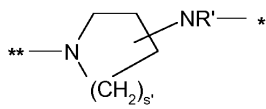


15

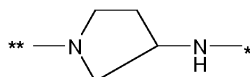
en la que s'' es un entero 0, 1 o 2, y R' es H o metilo, en particular H; especialmente un radical



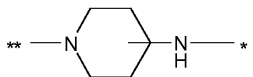
Un agente L^2 de enlace bifuncional preferido de fórmula (IIIc) es un radical de fórmula



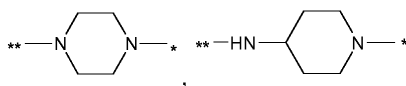
20 en la que s' es un entero 0, 1 o 2, en particular 1 o 2, y R' es H o metilo, en particular H. Son ejemplos un radical



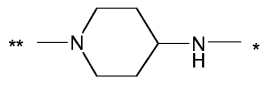
o especialmente



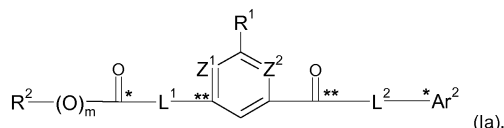
Ejemplos de radicales L^2 particularmente preferidos son un radical



o especialmente



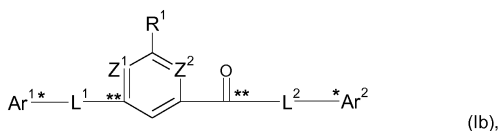
Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la invención es de fórmula



5

en la que para R^1 , R^2 , m , L^1 , L^2 , Z^1 , Z^2 y Ar^2 son válidos cada uno de los significados y preferencias dados anteriormente.

Un grupo adicional preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención es de fórmula



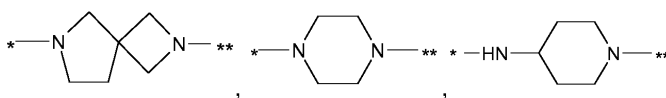
10 en la que para R^1 , Ar^1 , Ar^2 , L^1 , L^2 , Z^1 y Z^2 es válido cada uno de los significados y preferencias anteriores, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Una realización preferida de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) anterior, en la que Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente N o $CR^{1'}$;

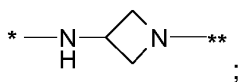
15 R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente del otro H, ciano, metilo o metoxi, en particular H; Q es fenilo que está sustituido por 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano o CF_3 ; 2- o 3-piridilo que esta no sustituido o sustituido por halógeno o CF_3 ; o es $-C(O)-(O)_{0-1}-R^2$, en la que R^2 es alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

Ar^2 es fenilo que está sustituido por 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano, nitro y CF_3 ;

20 L^1 es un radical

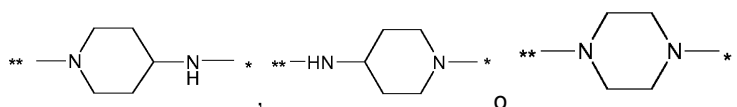


o



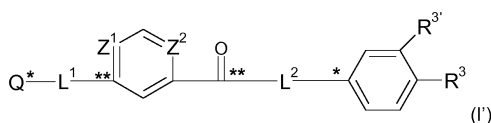
y

25 L^2 es un radical



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

Una realización adicional preferida de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula

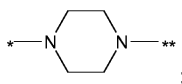


en la que Q es 4-CF₃-fenilo, 5-CF₃-pirid-2-ilo, 6-CF₃-pirid-3-ilo, -C(O)-O-tert.-butilo o -C(O)-ciclopropilo;

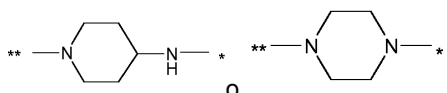
Z¹ es N o CH, en particular N;

Z² es N o CH, en particular CH;

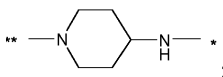
5 L¹ es un radical,



L² es un radical

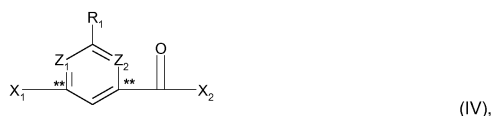


10 en particular

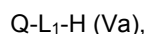


R³ es CF₃; y R₃' es ciano o nitro, en particular ciano, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

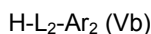
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados, por ejemplo, mediante reacción de un compuesto de fórmula



15 en la que R₁, Z¹ y Z² son cada uno como se definió anteriormente y X₁ y X₂ son cada uno independientemente un grupo saliente, por ejemplo halógeno, en particular cloro, sucesivamente con un compuesto cada uno de las fórmulas



20 y



25 en las que Q, Ar₂, L₁ y L₂ son cada uno como se definió anteriormente, en una manera de por sí conocida, en particular en un medio que es adecuado para sustitución aromática nucleofílica 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) empleado. Un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) con un grupo hidroxilo o tiol terminal reacciona más fácilmente con un compuesto de fórmula (IV) - por ejemplo en un solvente aprótico dipolar a temperatura ambiente - que un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) con un grupo amino terminal primario o secundario, el cual reacciona preferiblemente en solventes dipolares apróticos a elevadas temperaturas tales como 70 a 120°C, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como Pd(OAc)₂, RuPhos y similares. Se conocen ejemplos específicos de éstas reacciones de sustitución aromática nucleofílica de halopiridinas y halopirimidinas, por ejemplo, de 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.

35 Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos o pueden ser obtenidos por procedimientos conocidos en sí mismos. De modo similar, los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) pueden ser obtenidos por procedimientos conocidos en sí mismos, por ejemplo mediante sustitución aromática nucleofílica de un compuesto Ar₁ o Ar₂ halogenado con un compuesto H-L₁-H o H-L₂H.

Pueden producirse sales de compuestos I de manera conocida. Las sales de adición ácida de compuestos I, por ejemplo, son obtenibles mediante tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado, y son obtenibles sales con bases mediante tratamiento con una base adecuada o un reactivo de intercambio iónico adecuado.

- 5 Las sales de compuestos I pueden ser convertidas en los compuestos I libres mediante los medios usuales, las sales de adición ácida, por ejemplo mediante tratamiento con una composición básica adecuada o con un reactivo de intercambio iónico adecuado, y sales con bases por ejemplo mediante tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado.

- 10 Las sales de compuestos I pueden ser convertidas en otras sales de compuestos I de una manera conocida; las sales de adición ácida pueden ser convertidas por ejemplo en otras sales de adición ácida, por ejemplo mediante tratamiento de una sal de un ácido inorgánico, tal como un clorhidrato, con una sal metálica adecuada, tal como una sal de sodio, bario o plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un solvente adecuado, en el cual una sal inorgánica resultante, por ejemplo cloruro de plata, es insoluble y así precipita desde la mezcla de reacción.

- 15 Dependiendo del procedimiento y/o condiciones de reacción, pueden obtenerse compuestos I con características de formación de sal, en forma libre o en la forma de sales.

Pueden obtenerse también compuestos I en la forma de sus hidratos y/o pueden también incluir otros solventes, usados por ejemplo donde sea necesario para la cristalización de compuestos presentes en forma sólida.

- 20 Los compuestos de fórmula I pueden estar opcionalmente presentes como isómeros ópticos y/o geométricos o como una mezcla de los mismos. La invención se refiere a los isómeros puros y con todas las posibles mezclas de isómeros, y es entendida anteriormente y en lo sucesivo como tal, incluso si en cada caso no se mencionan específicamente detalles estereoquímicos.

- 25 Las mezclas de diastereoisómeros de compuestos de fórmula (I), que son obtenibles en el proceso o en otra forma, pueden ser separadas de manera conocida, sobre la base de las diferencias fisicoquímicas en sus componentes, en los diastereoisómeros puros, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

- 30 La separación de mezclas de enantiómeros, que son obtenibles de acuerdo con ello, en los isómeros puros, puede ser lograda mediante procedimientos conocidos, por ejemplo mediante recristalización a partir de un solvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alta presión (HPLC) sobre acetil celulosa, con la asistencia de microorganismos apropiados, mediante ruptura con enzimas inmovilizadas de modo específico, a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo usando éteres de corona quirales, en los que sólo un enantiómero está en forma de complejo.

- 35 Los compuestos (I) de acuerdo con la invención son notables por su amplio espectro de actividad y son ingredientes activos valiosos para el uso en control de plagas, incluyendo en particular el control de endo- y ectoparásitos, especialmente helmintos, en y sobre animales de sangre caliente, especialmente ganado y animales domésticos, mientras es bien tolerado por animales de sangre caliente y pescado.

- 40 En el contexto de la presente invención, se entiende que 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 pueden mencionarse en particular son aquellos que causan problemas a humanos o 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 chupan sangre, por ejemplo pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de gatos y perros), *Xenopsilla cheopis*, *Pulex irritans*, *Dermatophilus penetrans*, piojos, tales como *Damalina ovis*, *Pediculus humanis*, moscas que muerden y moscas de caballo (*Tabanidae*), *Haematopota spp.* tales como *Haematopota pluvialis*, *Tabanidea spp.* tales como *Tabanus nigrovittatus*, *Chrysopsinae spp.* tal como *Chrysops caecutiens*, moscas tsetse, tales como especies de *Glossinia*, insectos que muerden, en particular cucarachas, tales como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, ácaros, tales como *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates spp.* y por último pero no menos importante, garrapatas. Las últimas pertenecen al orden *Acarina*. Son representantes conocidos de las garrapatas, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipiceptor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, los cuales preferiblemente infestan animales de sangre caliente, incluyendo animales de granja, tal como vacas, cerdos, ovejas y cabras,
- 55

aves de corral tales como pollos, pavos y gansos, animales para vestir tales como visón, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales domésticos tales como gatos y perros, pero también humanos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son activos también contra todas o etapas individuales de desarrollo de plagas animales que muestran sensibilidad normal, así como aquellas 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 puede manifestarse en sí mismo directamente, es decir muerte de las plagas bien sea inmediatamente o después de que ha pasado algún tiempo, por ejemplo cuando ocurre la muda, o destruyendo sus huevos, o indirectamente, por ejemplo reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión, buena eficacia que corresponde a una rata pesticida (mortalidad) de al menos 50 a 60 %.

Los compuestos (I) pueden ser usados también contra plagas de higiene, especialmente del orden *Diptera* de las familias *Sarcophagidae*, *Anophilidae* y *Culicidae*; los órdenes *Orthoptera*, *Dictyoptera* (por ejemplo la familia *Blattidae*) e *Hymenoptera* (por ejemplo la familia *Formicidae*).

En particular, los compuestos son efectivos contra helmintos, en los cuales los nemátodos y tremátodos parásitos pueden ser la causa de serias enfermedades en mamíferos y aves de corral, por ejemplo ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, burros, perros, gatos, conejillos de indias o pájaros exóticos, en particular ovejas o especialmente ganado. Los nemátodos típicos de esta indicación son: *Haemonchus*, *Trichostrongilus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongilus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxiuris*, *Ancilostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris*, *Dirofilaria*, *Acanthocheilonema* y *Parascaris*. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*.

Pudo mostrarse también de manera sorprendente e inesperada que los compuestos de fórmula (I) tienen eficacia excepcionalmente alta contra nemátodos que son resistentes a muchas sustancias activas. Esto puede ser demostrado *in vitro* por la prueba LDA e *in vivo* por ejemplo en gerbo de Mongolia. Se ha mostrado que las cantidades de sustancia activa que matan cepas sensibles de *Haemonchus contortus* o *Trichostrongilus colubriformis*, son también suficientemente efectivas para controlar las cepas correspondientes que son resistentes a benzimidazoles o levamisoles.

Ciertas plagas de las especies *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* infestan el tracto intestinal de los animales huéspedes, mientras otras de las especies *Haemonchus* y *Ostertagia* son parásitos en el estómago y aquellos de las especies *Dictyocaulus* son parásitos en el tejido del pulmón. Los parásitos de las familias *Filariidae* y *Setariidae* pueden ser hallados en el tejido celular intestinal y en los órganos, por ejemplo 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 altamente efectivos contra estos parásitos.

Las plagas que pueden ser controladas por los compuestos de fórmula I también incluyen aquellas de la clase de *Cestoda* (tenias), por ejemplo las familias *Mesocestoidae*, especialmente el género *Mesocestoides*, en particular *M. lineatus*; *Dilepididae*, especialmente *Dipilidium caninum*, *Joyeuxiella* spp., en particular *Joyeuxiella pasquali*, y *Diplopilidium* spp., y *Taeniidae*, especialmente *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis*, y *Echinococcus* spp., más preferiblemente *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, así como *Multiceps*.

Del modo más particular, *Taenia hydatigena*, *T. pisiformis*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis*, *Multiceps*, *Joyeuxiella pasquali*, *Dipilidium caninum*, *Mesocestoides* spp., *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis* son controladas sobre o en perros y gatos simultáneamente con *Dirofilaria* spp., *Ancilostoma* spp., *Toxocara* spp. y/o *Trichuris vulpis*. De modo igualmente preferido, *Ctenocephalides felis* y/o *C. canis* son controlados simultáneamente con nemátodos y cestodos mencionados anteriormente.

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

La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención corresponde a una rata de mortalidad de al menos 50-60 % de la plaga mencionada. En particular, los compuestos de fórmula (I) son notables por la duración de eficacia excepcionalmente larga.

Los compuestos de fórmula (I) son empleados preferiblemente en forma inmodificada o preferiblemente junto con

los adyuvantes usados convencionalmente en la técnica de la formulación y pueden por ello ser procesados de una manera conocida para dar, por ejemplo, concentrados emulsificables, soluciones que puede ser diluidas directamente, emulsiones diluidas, polvos solubles, gránulos o microencapsulaciones en sustancias poliméricas. Como con las composiciones, los procedimientos de aplicación son seleccionados de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalentes.

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, son producidos de una manera de por sí conocida, por ejemplo mediante mezcla íntima y/o molienda de los ingredientes activos con composiciones para esparcir, por ejemplo con solventes, vehículos sólidos, y opcionalmente compuestos con actividad superficial (tensioactivos).

Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes, tales como etanol, propanol o butanol, y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como propilenglicol, dipropilen glicol éter, etilen glicol, etilen glicol monometil o -etil éter, cetonas, tal como ciclohexanona, isoforona o diacetanol alcohol, solventes polares fuertes tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido o dimetilformamida, o agua, aceites vegetales tales como aceites de colza, ricino, coco o soja, y también, si es apropiado, aceites de silicona.

Las formas de aplicación preferidas para uso en animales de sangre caliente en el control de helmintos incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones (pociones), aditivos para alimentos, polvos, comprimidos incluyendo comprimidos efervescentes, boli, cápsulas, microcápsulas y formulaciones para vertimiento, en las que tiene que tomarse en consideración la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación.

Los aglutinantes para comprimidos y boli pueden ser sustancias naturales poliméricas modificadas por vía química que son solubles en agua o en alcohol, tales como almidón, celulosa o derivados de proteína (por ejemplo metil celulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietil celulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tal como polvinil alcohol, polivinil pirrolidona etc. Los comprimidos contienen también agentes de relleno (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa, etc.), glidantes y agentes de desintegración.

Si los antihelmínticos están presentes en la forma de concentrados alimenticios, entonces los vehículos usados son por ejemplo alimentos de desempeño, granos alimenticios o concentrados de proteína. Tales concentrados alimenticios o composiciones pueden contener, aparte de los ingredientes activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapéuticos u otros pesticidas, primariamente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, o incluso preparaciones hormonales, sustancias que tienen acción anabólica o sustancias que promueven el crecimiento, que afectan la calidad de la carne de animales para sacrificio o que son benéficos para los organismos, de otra forma. Si las composiciones o los ingredientes activos de fórmula I contenidos allí son añadidos directamente al alimento o a los abrevaderos para beber, entonces el alimento o bebida formulados contienen 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 pueden ser usados solos o en combinación con otros biocidas. Pueden combinarse con pesticidas que tienen la misma esfera de actividad, por ejemplo un incremento en la actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad, por ejemplo ampliar el intervalo de actividad. Puede ser también sensible agregar los denominados repelentes. Si se va a extender el intervalo de actividad a endoparásitos, por ejemplo purgantes, los compuestos de fórmula I son combinados de manera adecuada con sustancias que tienen propiedades endoparasitarias. Desde luego, pueden ser usados también en combinación con composiciones antibacteriales. Dado que los compuestos de fórmula I son adulticidas, es decir dado que son efectivos en particular contra los estados adultos de los parásitos objetivo, puede ser muy ventajosa la adición de pesticidas que en lugar atacan los estados juveniles de los parásitos. De esta forma, se cubrirá la mayor parte de aquellos parásitos que producen gran daño económico. Además, esta acción contribuirá de manera sustancial a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones pueden conducir también a efectos sinérgicos, es decir puede reducirse la cantidad total de ingrediente activo, lo cual es deseable desde un punto de vista ecológico. A continuación se nombran los grupos preferidos de asociados de combinación y asociados de combinación especialmente preferidos, en los que las combinaciones pueden contener uno o más de estos asociados, adicionalmente a un compuesto de fórmula (I).

Los asociados adecuados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo variable de actividad, que son conocidos por la persona experta en la técnica, por ejemplo inhibidores de síntesis de quitina, reguladores de 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 bien conocidos antihelmínticos y sustancias que repelen los insectos y/o acáridos, repelentes, separadores y agentes sinérgicos.

En el documento WO 2009/071500, compuestos Nos. 1-284 en las páginas 18-21 se mencionan ejemplos no limitantes de insecticidas y acaricidas adecuados.

En el documento WO 2009/071500, compuestos (A1) - (A31) en la página 21 se mencionan ejemplos no limitantes de antihelmínticos adecuados.

- 5 En el documento WO 2009/071500, compuestos (R1) -(R3) en las páginas 21 y 22 se mencionan ejemplos no limitantes de repelentes y separadores adecuados.

En el documento WO 2009/071500, compuestos (S1) -(S3) en la página 22 se mencionan ejemplos no limitantes de agentes sinérgicos adecuados.

- 10 De acuerdo con ello, un aspecto adicional esencial de la presente invención se refiere a preparaciones de combinación para el control de parásitos en animales de sangre caliente, caracterizadas porque contienen, en adición a un compuesto de fórmula (I), al menos un ingrediente activo adicional que tiene la misma o diferente esfera de actividad y al menos un vehículo fisiológicamente aceptable. La presente invención no se restringe a combinaciones dobles.

- 15 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es usado en combinación con uno o más agentes antihelmínticos adicionales. Tal combinación puede reducir además la probabilidad de desarrollo de resistencia. Los agentes antihelmínticos adecuados adicionales incluyen.

- 20 Los ejemplos ilustran adicionalmente la invención. Los datos de caracterización reportados a continuación en la última columna en las tablas 1 y 2 son realizados usando un sistema Waters Autopurification (HPLC/MS) con una columna de fase inversa (XTerra®, MS C18 5 µm, 50x4,6mm). Las muestras se caracterizan por m/z y tiempo de retención. El tiempo de retención se relaciona en cada caso con el uso de un sistema de solvente que comprende dos solventes diferentes, el solvente A: H₂O + 0,01 % HCOOH, y solvente B: CH₃CN + 0,01 % HCOOH). Dichos dos solventes A y B son empleados a una rata de flujo de 2,00 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

- 25 **Ejemplo 1** (No. 32 en la Tabla 2 abajo):

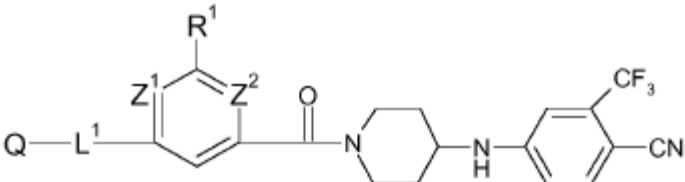
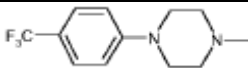
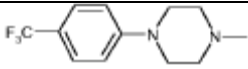
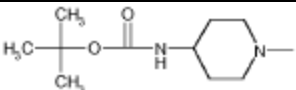
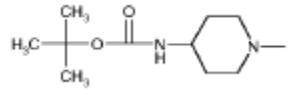
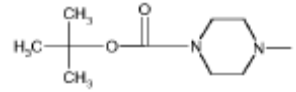
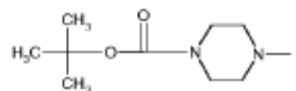
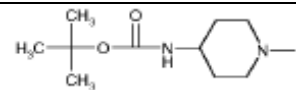
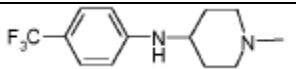
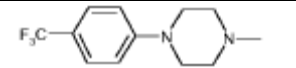
- 30 A 0°C bajo nitrógeno, se añadieron gota a gota 366mg de cloruro de 2-cloropiridin-4-carbonilo disponible comercialmente disueltos en 2ml de diclorometano a una solución de 530mg de 4-(1-piperazinil)-2-trifluorometilbenzonitrilo disponible comercialmente en 5ml de diclorometano y 630mg de Et₃N. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se colocó sobre una mezcla agitada de 100ml de EtOAc y 40ml de agua. Se realizó extracción con EtOAc a la capa acuosa. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para aislar 620mg de 4-{4-[(2-cloropiridin-4-il)carbonil]piperazin-1-il}-2-

5 (trifluorometil)benzonitrilo. Se añadieron 99mg de este material a una mezcla de 85mg de 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina disponible comercialmente, 6mg de Pd(OAc)₂, 23mg de RuPhos, 163mg de Cs₂CO₃, y 1,5ml de tert-butanol a la que se había extraído el gas, entonces se calentó durante la noche a 85 °C. Se colocó entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente sobre una mezcla agitada de 50ml de EtOAc y 10ml de agua. Se realizó extracción a la capa acuosa con 10ml de EtOAc. Se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para aislar 60mg de compuesto No. 32 en Tabla 2.

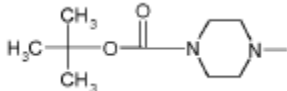
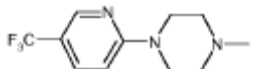
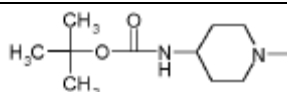
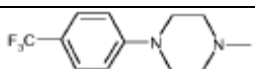
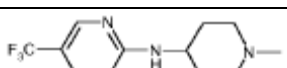
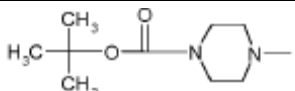
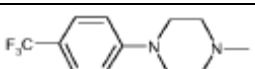
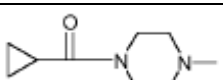
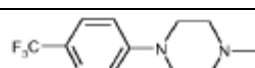
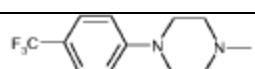
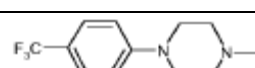
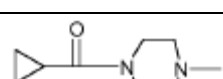
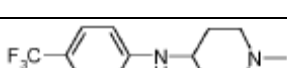
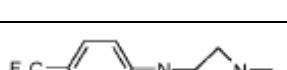
Las sustancias como se muestran en las siguientes Tablas 1 y 2 son preparadas de manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente.

10

Tabla 1

					
No.	Q- L ¹ -	Z ¹	Z ²	R ¹	Tiempo de retención (min.) / [MH] ⁺
1		N	N	H	1,78/604,1
2		N	CH	H	1,76/603,1
3		CH	N	H	1,24/573,1
4		N	CH	H	1,33/573,0
5		N	CH	H	1,51/559,0
6		N	N	H	1,56/560,0
7		N	N	H	1,48/574,0
8		N	N	H	1,75/618,0
9		CH	N	H	1,37/603,0

(continuación)

No.	Q- L ¹ -	Z ¹	Z ²	R ¹	Tiempo de retención (min.) / [MH] ⁺
10		CH	N	H	1,24/559,0
11		N	CH	H	1,63/603,9
12		CH	CH	H	1,67/572,0
13		CH	CH	H	2,00/602,2
14		N	CH	H	1,42/617,9
15		CH	CH	H	1,78/558,0
16		C(OCH ₃)	CH	H	2,00/632,1
17		N	CH	H	1,22/527,0
18		CH	N	H	1,28/604,1
19		CH	CH	CN	1,99/627,1
20		CH	C(OCH ₃)	H	1,98/632,1
21		C(OCH ₃)	CH	H	1,48/556,2
22		CH	N	H	1,28/618,2
23		CH	CH	H	1,93/(586,3)

(continuación)

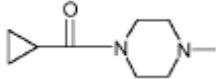
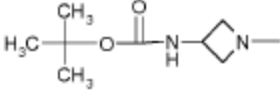
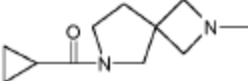
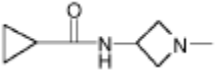
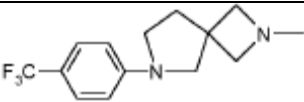
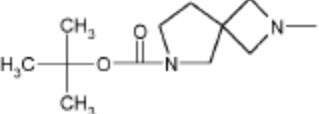
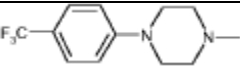
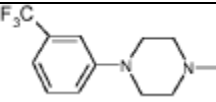
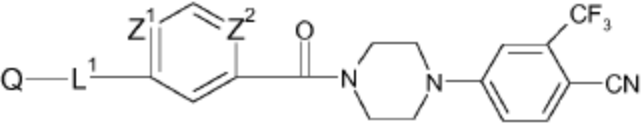
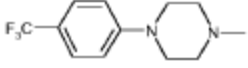
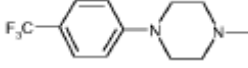
No.	Q- L ¹ -	Z ¹	Z ²	R ¹	Tiempo de retención (min.) / [MH] ⁺
24		CH	CH	H	1,5/526
25		CH	CH	H	1,71/(542,4)
26		CH	CH	H	1,52/(550,4)
27		CH	CH	H	1,5/512
28		CH	CH	H	2,15/(626,6)
29		CH	CH	H	1,84/(582,5)
30		C(CN)	CH	H	2,01/(625,1)
30a		N	CH	H	1,82/(602,9)

Tabla 2

				
No.	Q-L ¹	Z ₁	Z ₂	Tiempo de retención (min.)/[MH] ⁺
31		N	N	1,80/590,0
32		N	CH	1,78/589,0

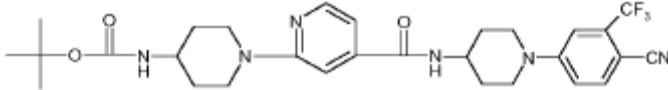
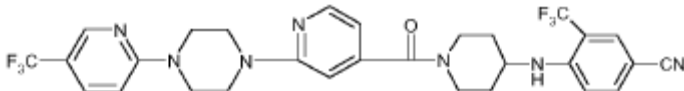
(continuación)

No.	Q-L ¹	Z ₁	Z ₂	Tiempo de retención (min.)/[MH] ⁺
33		N	CH	-/628,2
34		N	CH	1,37/559,0
35		CH	N	1,53/559,0
36		CH	N	1,24/544,9
37		N	CH	1,55/545,0
38		CH	N	1,37/589,0
39		CH	N	-/603,2
40		N	N	1,58/545,9
41		N	N	1,50/559,9
42		N	N	1,77/603,9

Las siguientes moléculas son preparadas de manera análoga:

No.	Fórmula química	Tiempo de retención (min.)/[MH] ⁺
43		1,83/624,0
44		1,80/623,0

(continuación)

No.	Fórmula química	Tiempo de retención (min.)/[MH] ⁺
45		1,41/573,1
46		1,70/603,9

El potencial antihelmíntico del compuesto novedoso es evaluado en las siguientes pruebas:

Ensayo de desarrollo larvario gastrointestinal

- 5 Se usan huevos de nemátodo recientemente cosechados y limpiados, para inocular una placa de pozos con formato adecuado, que contiene las sustancias de prueba que van a ser evaluadas frente a su actividad contra los parásitos y medio que permite el desarrollo total de los huevos hasta un tercer estado larvario. Se incuban las placas por 6 días a 25°C y 60 % de humedad relativa. Se registran la eclosión de los huevos y el consiguiente desarrollo de larvas, para identificar una posible actividad nematodocida. La eficacia es expresada como porcentaje de reducción en la eclosión de huevos, reducción en el desarrollo de L3, o parálisis y muerte de las larvas en cualquier estado. Los compuestos Nos. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 y 46 alcanzaron ≥ 60 % de eficacia a 10ppm, y por ello se consideran activos.

Gusanos gastrointestinales en gerbo

- 15 Se infectan artificialmente gerbos mediante sonda con aproximadamente 2.000 larvas de tercer estado de en cada caso *T. colubriformis* (Tc) y *H. contortus* (Hc) 7 y 6 días respectivamente antes del tratamiento. El tratamiento es realizado de manera oral (p.o.) con el compuesto de prueba formulado. 3 días después del tratamiento se hizo eutanasia a los gerbos y se disecaron para recuperar *H. contortus* del estómago y *T. colubriformis* de la parte superior del intestino medio.
- 20 La eficacia es expresada como un porcentaje de reducción en el número de gusanos en comparación con un grupo tratado con un placebo, usando la fórmula de Abbot. Los compuestos Nos. 1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 15, 23, 25, 31, 32, 34, 42, 43, y 44 mostraron una eficacia superior a 80 % contra Hc en gerbos al menos a 10mg/kg p.o., y los compuestos Nos 2, 11, 13, 43, y 44 mostraron una eficacia superior a 80 % contra Tc en gerbos al menos a 10mg/kg p.o. y por ello son considerados activos.

25 Ensayo con *Dirofilaria immitis microfilaria*

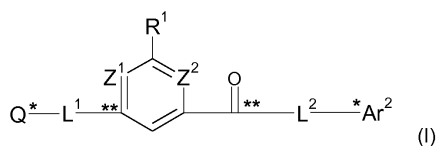
- Se preparan *Dirofilaria immitis microfilariae* recientemente cosechadas y limpiadas a partir de sangre de perros animales donantes. Se distribuyen entonces las microfilarias en microplacas con formato que contienen las sustancias de prueba que van a ser evaluadas en su actividad contra los parásitos. Se incuban las placas durante 48 horas a 25°C y 60 % de humedad relativa (RH). Se registra entonces la movilidad de las microfilarias, para determinar la eficacia. La eficacia es expresada en porcentaje de reducción de movilidad comparada con el control y estándares. Los compuestos Nos. 1-46 mostraron cada uno una eficacia superior a 50 % a 10ppm, y por ello son considerados activos.

Acanthocheilonema viteae en gerbo

- 35 Mediante inyección subcutánea se infectan artificialmente gerbos con 80 larvas L3 de *A. viteae*. El tratamiento mediante sonda con los compuestos de prueba formulados ocurre consecutivamente del día 5 al día 9 después de la infección. 84 días después de la infección, se sangran los gerbos para contar las microfilarias circulantes, usando una cámara de recuento Fuchs-Rosenthal y microscopio. Sólo los grupos de prueba con un promedio de microfilarias circulantes de al menos 50 % menos que en el grupo tratado con placebo, se disecan completamente para recuperar los gusanos adultos. La eficacia es expresada como un % de reducción en los números de gusanos en comparación con el grupo tratado con el placebo, usando la fórmula de Abbot. El compuesto No. 1 mostró una eficacia superior a 80 % a 3mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente N o $CR^{1'}$;

5 R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente del otro H, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_4 , halo- alquiltio C_1-C_4 , SF_5 , amino, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino-sulfonilo, N-mono- o N,N-di-halo-alquil C_1-C_4 -aminosulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, alquil- C_1-C_4 - sulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilamino, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilo, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilo, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilamino o bencilsulfonilamino;

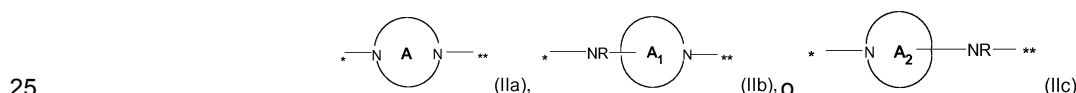
10 Q es Ar^1 o $-C(O)-(O)m-R^2$;

m es 0 o 1; R^2 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

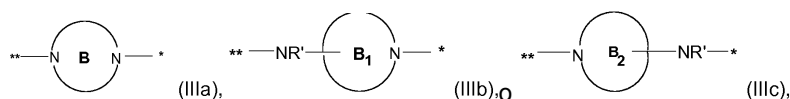
Ar^1 es (i) fenilo que está sustituido por 1 a 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo- alquiltio C_1-C_4 , SF_5 , amino, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino-sulfonilo, N-mono- o N,N-di-halo-alquil C_1-C_4 -aminosulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, alquil- C_1-C_4 - sulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilamino, bencilsulfonilamino, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilo, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilo y halodioxolilo; o es (ii) heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en de 2-, 3- o 4-piridilo y 2- o 3-tiofenilo que está cada uno sustituido o no sustituido, por ejemplo, por metilo, etilo, halógeno, CF_3 o carboxi;

20 Ar^2 es fenilo que está sustituido por 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo- alquiltio C_1-C_4 , SF_5 , amino, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino, aminosulfonilo, N-mono- o N,N-di-alquil C_1-C_4 -amino-sulfonilo, N-mono- o N,N-di-halo-alquil C_1-C_4 -aminosulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, alquil- C_1-C_4 - sulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilamino, bencilsulfonilamino, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilo, halo-alquil C_1-C_4 -sulfonilo y halodioxolilo;

L_1 es un radical bifuncional de enlace de fórmula



L_2 es un radical bifuncional de enlace de fórmula



30 A y B son cada uno independientemente hetero-cicloalquilenos C_3-C_8 o hetero-bicicloalquilenos C_5-C_{10} que comprende dos átomos de N, de los cuales respectivamente cada uno está sustituido o no sustituido por alquilo C_1-C_2 ;

A_1 , A_2 , B_1 y B_2 son cada uno independientemente C_3-C_8 -hetero-cicloalquilenos que comprende un átomo de N, respectivamente;

R y R' son cada uno independientemente del otro H o alquilo C_1-C_4 ;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente del otro H, ciano, metilo o metoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Z^1 es N y Z^2 es $CR^{1'}$.

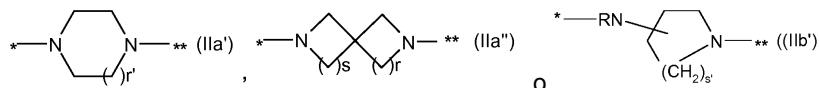
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que Q es Ar^1 y Ar^1 es fenilo que está sustituido por 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,

ciano y haloalquilo C₁-C₂.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que Q es un radical -C(O)-(O)m-R², en la que R² es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆.

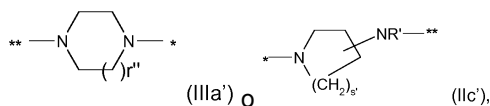
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que Ar² es fenilo que está sustituido por 1 o 2 radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-haloalcoxi o haloalquil C₁-C₂-tio.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el agente L¹ de enlace es de fórmula



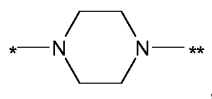
10 en las que s y r son cada uno independientemente un entero 1 o 2, r' es un entero 0, 1 o 2, s' es un entero 0, 1 o 2 y R es H o metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agente L² de enlace es un radical de fórmula

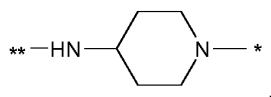


15 en las que r'' es 0 o 1, s' es un entero 1 o 2 y R' es H o metilo.

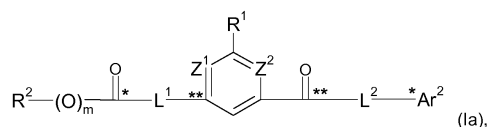
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que L¹ es un radical



y L² es un radical

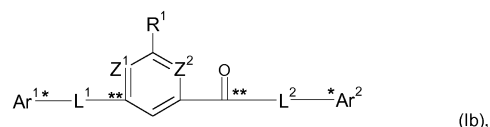


20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



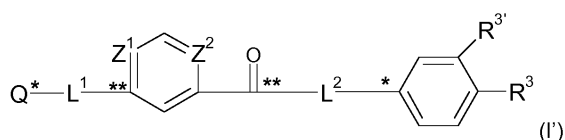
en la que R¹, R², m, L¹, L², Z¹, Z² y Ar² son cada uno como se definió en la reivindicación 1.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



25 en la que R¹, Ar¹, Ar², L¹, L², Z¹ y Z² son cada uno como se definió en la reivindicación 1.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula

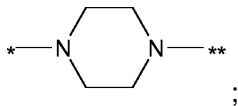


en la que Q es 4-CF₃-fenilo, 5-CF₃-pirid-2-ilo, 6-CF₃-pirid-3-ilo, -C(O)-O-tert.-butilo o -C(O)-ciclopropilo;

Z¹ es N o CH;

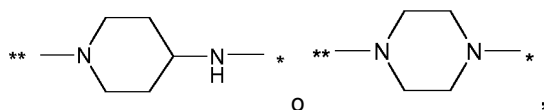
Z² es N o CH;

L¹ es un radical,



5

L² es un radical



R³ es CF₃; y R^{3'} es ciano o nitro, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

10

13. Composición para el control de parásitos, que contiene como ingrediente activo al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, adicionalmente a vehículos y/o agentes de dispersión.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el control de endoparásitos en animales de sangre caliente.