

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

(21) **PI 0715428-3 A2**

(22) Data de Depósito: 17/07/2007
(43) Data da Publicação: 26/03/2013
(RPI 2203)



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

(54) **Título:** DERIVADOS DE PIRIMIDINA E SEU USO COMO PESTICIDAS

(30) **Prioridade Unionista:** 21/07/2006 EP 06117639.2

(73) **Titular(es):** Novartis Ag

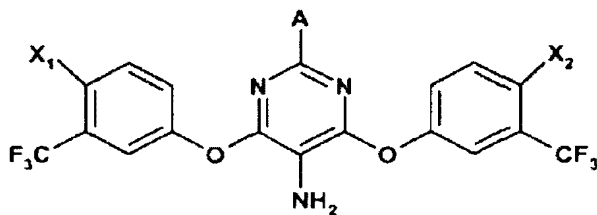
(72) **Inventor(es):** Beatrice Bapst, François Pautrat, Jacques Bouvier, Jörg Früchtel, Noëlle Gauvry, Sandra Schorderet Weber

(74) **Procurador(es):** Orlando de Souza

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007057395 de 17/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/009691 de 24/01/2008

(57) **Resumo:** DERIVADO DE PIRIMIDINA E SEU USO COMO PESTICIDAS. A invenção refere-se a novos compostos de pirimidina da fórmula (1) onde as variáveis têm o significado como indicado nas reivindicações; e forma livre e em forma de sal; e opcionalmente os enantiômeros e isômeros geométricos dos mesmos. Os compostos da fórmula (1) são úteis no controle de parasitas, em particular ectoparasitas, em animais de sangue quente.

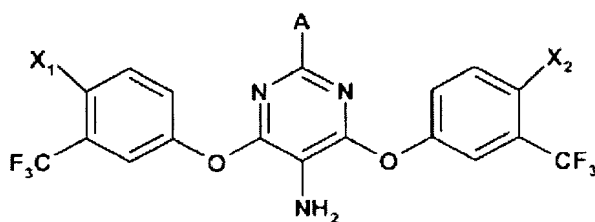


DERIVADOS DE PIRIMIDINA E SEU USO COMO PESTICIDAS

A presente invenção refere-se a compostos de 5-aminopirimidina 2,4,6-trissubstituídos novos, processos para sua fabricação, seu uso no controle de ectoparasitas, especialmente insetos e ácaros, em animais não humanos, especialmente animais domésticos e animais domésticos produtivos, e adicionalmente composições pesticidas que contêm um ou mais desses compostos.

WO 2005/85211 revela um grupo grande de 4,6-bis-fenóxi-5-amino-pirimidinas com vários substituintes na posição 2, entre eles 4,6-bis-(4-flúor-3-[trifluorometila]-fenóxi)-5-aminopirimidina que é substituído na posição-2 por fenila. As propriedades biológicas, em particular a eficácia contra ectoparasitas, desse composto são, entretanto, insatisfatórias no campo de controle de praga. Por conseguinte, há necessidade de encontrar compostos adicionais com propriedades pesticidas aperfeiçoadas, especialmente para o controle de ectoparasitas. Foi agora descoberto surpreendentemente que 4,6-bis(4-halogeno-3-[trifluorometil]fenóxi)-5-amino pirimidinas com um substituinte de fenila substituído ou heterocíclico na posição-2 têm propriedades superiores no controle de ectoparasitas.

A presente invenção, portanto, em um aspecto refere-se a um composto da fórmula

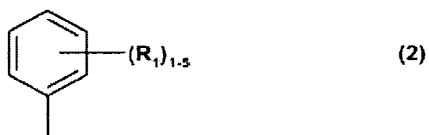


(1)

na qual X_1 e X_2 são, individualmente, independentemente halogênios; e

A é um radical da fórmula

5



na qual $(R_1)_{1-5}$ é 1 a 5 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_4 ,
 10 halogênio-alquila- C_1-C_4 , hidróxi-alquila C_1-C_4 , alcóxi- C_1-C_4 -
 alquila C_1-C_4 , $R_2R_3N-C_1-C_4$ -alquila, halogênio, ciano, hidróxi, alcóxi- C_1-C_4 , halogênio-alcóxi- C_1-C_4 , tiol, alquiltio- C_1-C_4 , halogênio-alquiltio- C_1-C_4 , alcanoíla- C_1-C_4 , halogênio-alcanoíla- C_1-C_4 , alcanoílamino- C_1-C_4 , halogênio-
 15 alcanoílamino- C_1-C_4 , $COOR_2$, $CONH_2$, $CONR_2R_3$, SO_3H , $SO_2NR_2R_3$, alquilsulfonyl amino- C_1-C_4 , alquil sulfonylóxi- C_1-C_4 , halogênio-alquil sulfonylóxi- C_1-C_4 , alquilsulfonyla- C_1-C_4 , halogênio-alquilsulfonyla- C_1-C_4 , alquilsulfinila C_1-C_4 , halo-alquilsulfinila- C_1-C_4 , NR_2R_3 e um radical heterocíclico
 20 C_3-C_5 tendo 1, ou 2, heteroátomos iguais ou diferentes selecionados entre O, S e N;

Ou A é um radical da fórmula



25 na qual o anel (a) indica um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 ou 6 membros que é anelado na posição 3 e 4;

Ou A é um radical heterocíclico tendo 3 a 9

átomos-C e de 1 a 3 heteroátomos iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em N, O e S, cujo radical heterocíclico é não substituído ou substituído adicional por alquila-C₁-C₄, hidróxi, alcóxi C₁-C₄,
 5 halogênio ou NR₂R₃; e

R₂ e R₃ são, individualmente, independentemente, hidrogênios ou alquila-C₁-C₄ que é não substituída ou substituída por halogênio, hidróxi, alcóxi C₁-C₄, tiol ou alquiltio-C₁-C₄, em forma livre ou na forma de sal.

10 Uma modalidade adicional da presente invenção refere-se aos compostos da fórmula (1) acima, em que X₁ e X₂ são como definido acima. A é um radical da fórmula (2) fornecida acima, e (R₁)₁₋₅ é 1 a 5 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em alquila
 15 C₁-C₄, halogênio-alquila-C₁-C₄, hidróxi-alquila C₁-C₄, alcóxi-C₁-C₄-alquila C₁-C₄, R₂R₃N-C₁-C₄-alquila, halogênio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi-C₁-C₄, halogênio-alcóxi-C₁-C₄, tiol, alquiltio-C₁-C₄, halogênio-alquiltio-C₁-C₄, alcanoíla-C₁-C₄, halogênio-alcanoíla-C₁-C₄, alcanoílamino-C₁-C₄,
 20 halogênio-alcanoílamino-C₁-C₄, COOR₂, CONH₂, CONR₂R₃, SO₃H, SO₂NR₂R₃, alquilsulfonyl amino-C₁-C₄, alquil sulfonylóxi-C₁-C₄, halogênio-alkyl sulfonylóxi-C₁-C₄, alquilsulfonyl-C₁-C₄, halogênio-alkylsulfonyl-C₁-C₄, alquilsulfinil C₁-C₄, halo-alkylsulfinil-C₁-C₄, NR₂R₃ e um radical heterocíclico
 25 C₃-C₅ tendo 1 ou 2 heteroátomos iguais ou diferentes selecionados entre O, S e N; e R₂ e R₃ são, individualmente, conforme definido acima.

Alquila como um grupo por si e como elemento estrutural de outros grupos e compostos como halogênio-
 30 alquila, hidróxi-alquila, alcóxi-alquila, R₂R₃N-alquila,

alcóxi, alquiltio, alquil sulfinila, alquil sulfonila ou alquil sulfonilóxi alquil sulfonil amino - é, em cada caso com devida consideração do número específico de átomos de carbono no grupo ou composto em questão, quer de cadeia
 5 reta, isto é, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila ou octila, ou ramificada, por exemplo, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, isopentil, neopentila ou isoexila. Significados preferidos de alquila são: metila, etila ou n- ou isopropila, em particular
 10 alquila C₁-C₂ e especialmente metila ou etila.

Alcóxi - como um grupo por si e como elemento estrutural de outros grupos - é, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi ou terc-butóxi; preferivelmente, alcóxi C₁-C₂ especialmente
 15 metóxi ou etóxi.

Halogênio - como um grupo por si e como elemento estrutural de outros grupos - preferivelmente significa, por exemplo, iodo, bromo, cloro ou flúor, preferivelmente cloro ou flúor.

20 Grupos e compostos contendo carbono substituído por halogênio, como halogênio-alquila, halogênio-alcóxi C₁-C₄, halogênio-alquiltio-C₁-C₄, halogênio-alcanoíla-C₁-C₄, halogênio-alcanoílamino- C₁-C₄, halogênio-alquilsulfonilóxi- C₁-C₄ ou halogênio-alquilsulfonil- C₁-C₄,
 25 podem ser parcialmente halogenados ou peralogenados, pelo que no caso de múltipla halogenação, os substituintes de halogênio podem ser idênticos ou diferentes. Os exemplos de halogênio-alquila, preferidos - como um grupo por si e como elemento estrutural de outros grupos e compostos como
 30 halogênio-alcóxi ou halogênio-alquiltio, - são metila que é

mono- a trissubstituído por flúor, cloro e/ou bromo, como CHF_2 ou CF_3 ; etila que é mono- a pentassubstituído por flúor, cloro e/ou bromo, como CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF ou CClFCHClF ; propila ou isopropila, mono- a heptassubstituído por flúor, cloro e/ou bromo, como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHFCH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ou $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butila ou um de seus isômeros, mono- a nonassubstituído por flúor, cloro e/ou bromo, como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHFCH}_2\text{F}$ ou $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentila ou um de seus isômeros substituídos uma a onze vezes por flúor, cloro e/ou bromo, como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ ou $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; e hexila ou um de seus isômeros substituídos uma a treze vezes por flúor, cloro e/ou bromo como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ ou $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Os exemplos de alcanoíla - como um grupo por si e como elemento estrutural de outros grupos e compostos como halogênio-alcanoíla, alcanoílamino ou halogênio-alcanoílamino - são propionila ou em particular acetila.

Os exemplos de radicais heterocíclicos ou anéis heterocíclicos são tienila, furanila, pirrila, pirrolidinila, dioxolanila, oxazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, pirazolila, pirazinila, piperazinila, piperidinila, morfolinila, piridila, pirimidila, s-triazinila, 1,2,4-triazinila, imidazolila, tiazolila, triazolila, tetrazolila, benzotienila, benzofuranila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzimidazolila, benztriazolila, indolila ou indazolila, que podem ser individualmente substituídos adicionalmente, por exemplo, por alquila- C_1 - C_2 ou halogênio.

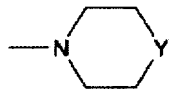
X_1 e X_2 são diferentes ou preferivelmente

idênticos e são cada um mais preferivelmente cloro ou flúor, em particular flúor.

Significados preferidos de R_2 e R_3 são: hidrogênio ou alquila- C_1-C_2 , que é não substituído ou substituído por cloro hidroxila, metóxi, etóxi, tiol, metiltio ou etiltio. Significados mais preferidos de R_2 e R_3 são: hidrogênio, metila, etila ou hidróxi etila. Radicais preferidos NR_2R_3 são amino, metil amino, etil amino, N,N-dimetil amino, N,N-dietil amino e N-2-hidróxi etil amino, em particular amino ou N,N-dimetil- ou dietil amino.

Os exemplos de R_2R_3N -alquila- C_1-C_4 são R_2R_3N -etila ou, em particular R_2R_3N -metila, em que o significado dado acima e preferências se aplicam para R_2 e R_3 . Radicais de R_2R_3N -alquila- C_1-C_4 preferidos são aminometila, N-metil aminometila, N,N-dimetil aminometila e N,N-dietil amino metila.

R_1 como um radical heterocíclico- C_3-C_5 pode ser, por exemplo, qualquer um dos radicais heterocíclicos mencionados acima tendo e a 4 átomos-C em sua estrutura básica. Os exemplos de radicais heterocíclicos preferidos R_1 são 1,3-dioxolano-2-ila, 2-metil-1,3-dioxolano-2-ila, N-pirrolidinila ou um radical da fórmula

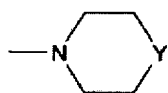


(4)

na qual Y é NH, NC_1-C_2 -alquila, O ou S, preferivelmente NH, NCH_3 ou O, e em particular O.

Radicais preferidos R_1 são não substituídos ou halogênio- tiol-, alcóxi- C_1-C_2 ou alquila- C_1-C_4 substituída

por hidroxila, hidroxila, alcóxi C_1-C_4 substituído por halogeno ou não substituído, tiol, alquiltio- C_1-C_4 , halogênio, alquilssulfinila- C_1-C_2 , alquilssulfonila- C_1-C_2 , alquilssulfonil amino- C_1-C_2 , acetila, acetilamino, um
 5 radical NR_2R_3 ou alquila- C_1-C_2 NR_2R_3 , em que cada um dos significados dados acima e preferências para R_2 e R_3 se aplicam, e um radical da fórmula



(4)

10 na qual Y é NH, alquila NC_1-C_2 , O ou S, preferivelmente NH, NCH_3 ou O, e em particular O.

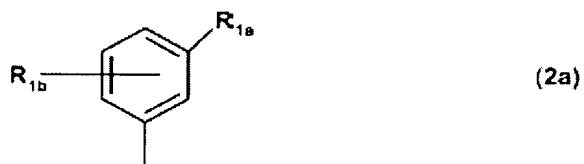
Radicais ainda mais preferidos R_1 incluem alquila- C_1-C_4 substituído por hidroxila ou alcóxi- C_2-C_2 ou não substituído, hidroxila, alcóxi- C_1-C_2 substituído por
 15 halogênio ou não substituído, alquiltio- C_1-C_2 , halogênio, um radical NR_2R_3 ou NR_2R_3 -metila, em que cada um dos significados dados acima e preferências para R_2 e R_3 se aplicam, e um radical da fórmula dada acima (4) em que Y é O.

20 Radicais preferidos específicos R_1 incluem metila, etila, isopropila, 1- ou 2-hidróxi etila, hidroxila, metóxi, etóxi, trifluorometóxi, metiltio, cloro, flúor, amino, N-mono- ou N,N-dimetil amino, N-mono- ou N,N-dietil amino, N-2-hidróxi etil amino, N,N-dimetil amino
 25 metila, N,N-dietil aminometila e morfolinila.

O número de radicais R_1 no anel de fenila A é de 1 a 15, preferivelmente 1 a 4, mais preferivelmente 1 a 3, e em particular 1 ou 2. Os radicais R_1 podem estar presentes na posição -o, -m e/ou -p, preferivelmente na
 30 posição-m, em relação ao átomo C que é ligado ao anel de

pirimidina.

Um radical de fenila preferido A é um radical da fórmula



5 na qual para R_{1a} os significados e preferências dados acima para R_1 se aplicam, e R_{1b} é H ou tem independentemente um dos significados dados acima para R_1 . Uma modalidade particularmente preferida da presente invenção se refere a

10 um radical da fórmula (2a) fornecida acima em que R_{1b} é H, halogênio, alcóxi- C_1-C_2 , alquila- C_1-C_2 , halo-alquila- C_1-C_2 ou halo-alcóxi- C_1-C_2 , em particular H e para R_{1a} os significados e preferências dados acima para R_1 se aplicam.

Uma modalidade ainda mais preferida se refere a um radical

15 da fórmula (2a), em que R_{1b} é H, cloro, flúor, metila, trifluorometila, metóxi ou trifluorometóxi, em particular H e para R_{1a} os significados e preferências dados acima para R_1 se aplicam.

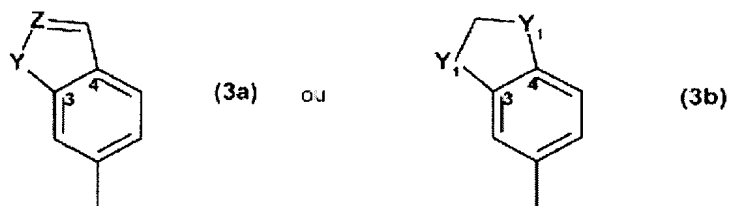
Caso A indique um radical da fórmula (3), o anel

20 (a) indica, por exemplo, um anel de fenila, ciclopentila ou cicloexila anelado que pode ser adicionalmente substituído, por exemplo, por um substituinte como fornecido anteriormente para R_1 . Preferivelmente, o anel anelado (a) é um anel heterocíclico com 6 membros ou em particular, com

25 5 membros tendo um ou dois heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S e sendo não substituído ou adicionalmente substituído por alquila- C_1-C_2 . Anéis anelado particularmente preferidos (a) são um anel heterocíclico

com 5 membros tendo 1, ou 2, átomos de N ou S.

Um radical preferido A é da fórmula



na qual Y é -NH-, -N(alquila-C₁-C₂)-, -O- ou -S- e Z é CH ou N, ou mais preferivelmente, Y é -NH- ou -N(alquila-C₁-C₂)- e Z é CH; e Y₁ é -O-.

Caso A indique um radical heterocíclico, o radical A é preferivelmente um anel com 5 ou 6 membros tendo 1, ou 2 heteroátomos iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em N, O e S, cujo radical pode ser adicionalmente substituído, por exemplo, por alquila-C₁-C₂, alcóxi-C₁-C₂ ou halogênio, e/ou pode conter um anel benzo anelado. Os exemplos de radicais heterocíclicos apropriados são mencionados anteriormente. Radicais heterocíclicos preferidos A são radicais heteroaromáticos.

Os exemplos de radicais heterocíclicos preferidos A são tienila; furanila; pirrolila; benzotienila; benzofuranila; pirazolila, piridinila; ou pirimidinila; cada um dos quais é não substituído ou substituído, por exemplo, por halogênio ou alquila-C₁-C₂. O radical heterocíclico pode ser ligado via átomo-C em posição -o ou -m. No caso de um anel com 6 membros também na posição -p, em relação ao heteroátomo. Radicais heterocíclicos particularmente preferidos A são tien-2- ou -3-ila, que é não substituído ou substituído por metila ou cloro; benzotien-3-ila; furano-2- ou -ila; pirazol-3- ou -4-ila;

N-metil-pirazol-3 ou -4-ila ou piridina-3- ou -4-ila.

Uma modalidade preferida da presente invenção se refere a um composto da fórmula (1) fornecida acima, em que X_1 e X_2 são individualmente flúores ou cloro; e A é

5 (i) um radical da fórmula (2) dada acima, em que $(R_1)_{1-5}$ é 1 a 4, preferivelmente 1 a 2, substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em alquila- C_1-C_4 substituída por halogeno-, tiol-, alcóxi- C_1-C_4 ou hidroxila não substituída; hidroxila; alcóxi- C_1-C_4
10 substituído por halogeno ou não substituído; tiol; alquiltio- C_1-C_4 ; halogênio; alquilssulfinila C_1-C_2 ; alquilssulfonila C_1-C_2 ; alquilssulfonil amino C_1-C_2 ; acetila; acetilamino; um radical NR_2R_3 ou alquila- $C_1-C_2-NR_2R_3$, em que R_2 e R_3 são, individualmente,
15 independentemente, hidrogênios ou alquila- C_1-C_4 que é não substituída ou substituída por halogênio, hidróxi, alcóxi C_1-C_4 , tiol ou alquiltio- C_1-C_4 ; e um radical da fórmula (4) dada acima, em que Y é NH, alquila- NC_1-C_2 , O ou S; ou é

(ii) um radical da fórmula (3) dada acima, em que
20 o anel anelado (a) é um anel heterocíclico com 6 membros ou, em particular, 5 membros tendo um ou dois heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S; ou é

(iii) um radical heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo 1, ou 2 heteroátomos iguais ou diferentes
25 selecionados do grupo que consiste em N, O ou S, cujo radical pode ser adicionalmente substituído, por exemplo, por alquila- C_1-C_2 , alcóxi- C_1-C_2 ou halogênio, e/ou pode conter um anel benzo anelado.

Uma modalidade preferida adicional da presente
30 invenção se refere a um composto da fórmula (1) dada acima,

em que X_1 e X_2 são, individualmente, flúores; e A é

(i) um radical da fórmula (2a) dada acima, em que R_{1a} é hidroxila de alquila- C_1-C_4 substituído por hidroxila ou alcóxi- C_1-C_2 ou não substituído; alcóxi- C_1-C_2 substituído
 5 por halogênio ou não substituído; alquiltio- C_1-C_2 ; halogênio; um radical NR_2R_3 ou metila- NR_2R_3 ; em que R_2 e R_3 são individualmente independentemente hidrogênios ou alquila- C_1-C_2 , que é não substituída ou substituída por cloro hidroxila, metóxi, etóxi, tiol, metiltio ou etiltio;
 10 ou morfolinila; e R_{1b} é H, halogênio, alcóxi- C_1-C_2 , alquila- C_1-C_2 , halo-alquila- C_1-C_2 ou halo-alcóxi- C_1-C_2 ; ou é

(ii) um radical da fórmula (3a) ou (3b) dada acima; em que Y é $-NH-$, $-N(\text{alquila-}C_1-C_2)-$, $-O-$ ou $-S$ e Z é CH ou N; e Y_1 é $-O$; ou é

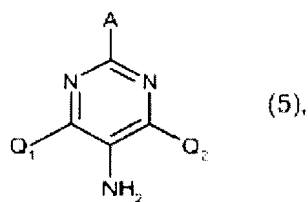
15 (iii) um radical de tienila; furanila; pirrolila; benzotienila; benzofuranila; pirazolila, piridinila, ou pirimidinila, cada um dos quais sendo não substituído ou substituído, por exemplo, por halogênio ou alquila- C_1-C_2 .

Uma modalidade particularmente preferida da
 20 presente invenção se refere a um composto da fórmula (1) dada acima, em que X_1 e X_2 são, individualmente, flúores; e A é um radical da fórmula (2a) dada acima, em que R_{1a} é metila, etila, isopropila, 1- ou 2-hidróxi etila, hidróxi, metóxi, etóxi, trifluorometóxi, metiltio, cloro, flúor,
 25 amino, N-mono ou N,N-dimetil amino, N-mono ou N,N-dietilamino, N-2-hidróxi etilamino, N,N-dimetil aminometila, N,N-dietil aminometila ou morfolinila; e R_{1b} é H, cloro, flúor, metila, trifluorometila, metóxi ou trifluorometóxi, em particular H.

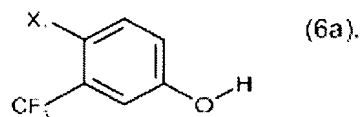
30 Ainda uma modalidade preferida adicional da

presente invenção se refere a um composto da fórmula (1) dada acima, em que X_1 e X_2 são individualmente flúores; e A é tien-2- ou 3-ila, sendo não substituído ou substituído por metila ou cloro; benztien-3-ila; furan-2- ou 3-ila; 5 pirazol-3- ou 4-ila; N-metil-pirazol-3- ou -4-ila ou piridina-3- ou 4-ila.

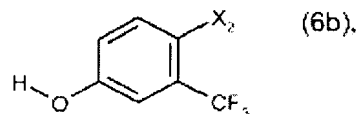
Os compostos da fórmula (1) da presente invenção, em forma livre ou em forma de sal respectivamente, podem ser preparados por um processo, por exemplo, caracterizado 10 pelo fato de que um composto da fórmula



na qual A é como definido acima e Q_1 e Q_2 são grupos de 15 partida, é reagido com um composto da fórmula



na qual X_1 é como definido acima, e o intermediário é reagido subsequentemente ou ao mesmo tempo com um composto 20 da fórmula



na qual X_2 é como definido acima,

25 e se desejado, um composto da fórmula (1) obtenível de acordo com o método ou de outro modo,

respectivamente em forma livre ou em forma de sal, é convertido em outro composto da fórmula (1), uma mistura de isômeros obteníveis de acordo com o método é separada e o isômero desejado isolado e/ou um composto livre da fórmula (1) obténível de acordo com o método é convertido em um sal ou um sal de um composto da fórmula (1) obténível de acordo com o método é convertido no composto livre da fórmula (1) ou em outro sal.

Os compostos das fórmulas (5), (6a) e (6b) são conhecidos ou podem ser produzidos analogamente a compostos conhecidos.

Os parceiros de reação podem ser reagidos entre si como se encontram, isto é, sem a adição de um solvente ou diluente, por exemplo, na fusão. Na maioria dos casos, entretanto, a adição de um solvente inerte ou diluente, ou uma mistura dos mesmos, é vantajosa. Os exemplos de tais solventes ou diluentes são: hidrocarbonetos aromático, alifático e alicíclico e hidrocarbonetos halogenados, como benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenzeno, diclorobenzeno, bromobenzeno, éter de petróleo, hexano, cicloexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano ou tetracloroetano; éteres como éter de dietila, éter de dipropila, éter de diisopropila, éter de dibutila, éter de metil terc-butila, éter de monometil etileno glicol, éter de monoetil etileno glicol, dimetil éter etileno glicol, dimetóxi dietil éter, tetraidrofurano ou dioxano; cetonas como acetona, metil etil cetona ou metil isobutil cetona; amidas como N,N-dimetil formamida, N,N-dietil-formamida, N,N-dimetil acetamida, N-metil

pirrolidona ou triamida de ácido hexametil fosfórico; nitrilas como acetonitrila ou propionitrila; e sulfóxidos como sulfóxido de dimetila. Prefere-se N,N-dimetil formamida, N-metil pirrolidona ou tetraidrofurano.

5 Grupos de partida preferidos Q são halogênios, especialmente cloro.

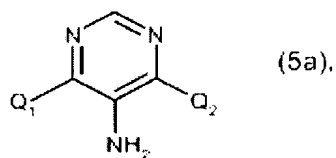
 Bases apropriadas para facilitar a reação são, por exemplo, hidróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, hidretos, amidas, alcanolatos, acetatos,
10 carbonatos, dialquilamidas ou alquilsilil-amidas; alquilaminas, alquenilo diaminas, opcionalmente N-alquilada, opcionalmente insaturadas, cicloalquilaminas, heterociclos básicos, hidróxidos de amônio, bem com aminas carbocíclicas. Aqueles que podem ser mencionados como
15 exemplo são hidróxido de sódio, hidreto, amida, metanolato, acetato, carbonato, terc-butanolato de potássio, hidróxido, carbonato, hidreto, diisopropilamida de lítio, bis(trimetil silila)-amida de potássio, hidreto de cálcio, trietil amina, diisopropil etil amina, trietilenó diamina,
20 cicloexil amina, N-cicloexil-N,N-dimetil-amina, N,N-dietil anilina, piridina, 4-(N,N-dimetil amino) piridina, quinuclidina, N-metil-morfolina, hidróxido de benziltrimetil amônio, bem como 1,5-diazabicyclo[5.4.0] undec-5-eno (DBU). Prefere-se hidreto de sódio ou carbonato
25 de potássio.

 A reação ocorre, vantajosamente, em uma faixa de temperatura de cerca de 60°C a cerca de 120°C, preferivelmente cerca de 80°C a cerca de 100°C.

 Um processo preferido adicional para a fabricação
30 dos compostos da fórmula (1) é caracterizado pelo fato de

que

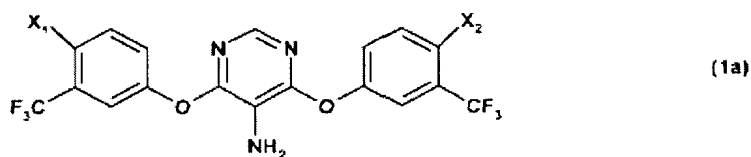
(i) um composto da fórmula



5

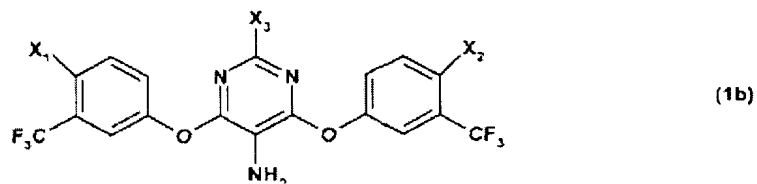
na qual Q_1 e Q_2 são grupos de partida, é primeiramente reagido com um composto da fórmula (6a) dada acima e subsequentemente ou ao mesmo tempo com um composto da fórmula (6b) dada acima para fornecer um composto da

10 fórmula



na qual X_1 e X_2 são como definido acima:

15 (ii) o composto da fórmula (1a) é então convertido em um derivado reativo da fórmula



na qual X_1 e X_2 são como definido acima, e X_3 é, por exemplo, halogênio, em particular bromo, ou é um derivado de metal, por exemplo, $B(OH)_2$ ou $Si(OEt)_3$; e

20 (iii) o composto da fórmula (1b) é reagido com um composto da fórmula

A - X_4 (7),

25 na qual A é como descrito acima e X_4 é um derivado de

metal, por exemplo, $\text{Si}(\text{OEt})_3$ ou preferivelmente $\text{B}(\text{OH})_2$, ou é halogênio, com a condição de que um entre X_3 e X_4 é halogênio e o outro é um derivado de metal.

A formação do composto da fórmula (1a) prossegue
5 conforme descrito acima, para a reação do composto da fórmula (5) com os compostos da fórmula (6a) e (6b). A halogenação do composto da fórmula (1a) é adequadamente executada de acordo com os processos conhecidos, por exemplo, a partir de livros de química orgânica. Os
10 processos para sintetizar um derivado de metal da fórmula (1b) ou (7) são de modo semelhante conhecidos ao trabalhador versado na técnica. Por exemplo, um composto da fórmula (1b) ou (7) na qual X_3 ou X_4 é halogênio, em particular bromo, é metalizado com um composto
15 organometálico, por exemplo, n-butil lítio, em uma baixa temperatura, e o composto metalorgânico resultante é adicionalmente reagido com um éster de ácido silícico ou borônico e então hidrolisado. A reação de acoplamento de um composto da fórmula (1b) com um composto da fórmula (7), na
20 qual um entre X_3 e X_4 é halogênio, por exemplo, bromo, e o outro é um derivado de metal, por exemplo, $\text{B}(\text{OH})_2$, é de modo semelhante conhecido na técnica (denominada reação Suzuki-Miyaura). A etapa é normalmente executada em um solvente aprótico como tolueno com a exclusão de oxigênio e
25 pode ser vantajosamente catalisada por um derivado de metal, por exemplo, um derivado de Pd, Cu ou Zn.

Os sais dos compostos da fórmula (1) podem ser produzidos no modo conhecido. Sais de adição de ácido, por exemplo, são obteníveis a partir dos compostos da fórmula
30 (1) por tratar com um ácido apropriado ou um reagente de

permuta de íons apropriado, e sais com bases são obteníveis por tratar com uma base apropriada ou um reagente de permuta de íons apropriado.

Os sais dos compostos da fórmula (1) podem ser
5 convertidos nos compostos livres da fórmula (1) pelo meio usual, sais de adição de ácido, por exemplo, por tratar com uma composição básica apropriada ou com um reagente de permuta de íons apropriado, e sais com bases, por exemplo, por tratar com um ácido apropriado ou um reagente de
10 permuta de íons apropriado.

Sais de compostos da fórmula (1) podem ser convertidos em outros sais de compostos da fórmula (1) em um modo conhecido, sais de adição de ácido podem ser convertidos, por exemplo, em outros sais de adição de
15 ácido, por exemplo, por tratar um sal de um ácido inorgânico, como cloridreto, com um sal de metal apropriado, como sódio, bário ou sal de prata, de um ácido, por exemplo, com acetato de prata, em um solvente apropriado, no qual um sal inorgânico resultante, por
20 exemplo, cloreto de prata, é insolúvel e desse modo precipita para fora a partir da mistura de reação.

Dependendo do método e/ou condições de reação, os compostos da fórmula (1) com características de formação de sal podem ser obtidos em forma livre ou na forma de sais.

25 Os compostos da fórmula (1) também podem ser obtidos na forma de seus hidratos e/ou também podem incluir outros solventes, utilizados, por exemplo, onde necessário para a cristalização de compostos presentes em forma sólida.

30 Os compostos da fórmula (1) podem estar

opcionalmente presentes como isômeros ópticos e/ou geométricos ou como uma mistura dos mesmos. A invenção refere-se tanto aos isômeros puros e a todas as possíveis misturas isoméricas, e é anteriormente e doravante
5 entendido como fazendo isso, mesmo se detalhes estereoquímicos não forem especificamente mencionados em todo caso.

Misturas diastereoisoméricas dos compostos da fórmula (1), que são obteníveis pelo processo ou de outro
10 modo, podem ser separadas de modo conhecido, com base nas diferenças físico-químicas em seus componentes, nos diastereoisômeros puros, por exemplo, por cristalização fracional, destilação e/ou cromatografia.

A divisão de misturas de enantiômeros que são
15 obteníveis, por conseguinte pode ser obtida por métodos conhecidos, por exemplo, por recristalização a partir de um solvente opticamente ativo, por cromatografia em adsorventes quirais, por exemplo, cromatografia líquida de pressão elevada (HPLC) em acetil celulose, com o auxílio de
20 microorganismos apropriados, por clivagem com enzimas imobilizadas específicas, através da formação de compostos de inclusão, por exemplo, utilizando éteres de coroa quiral, pelo que somente um enantiômero é complexado.

De acordo com a invenção, além da separação de
25 misturas de isômero correspondentes, métodos genericamente conhecidos de síntese diaestereosseletiva ou enantiosseletiva também podem ser aplicados para obter diastereoisômeros ou enantiômeros puros, por exemplo, por realizar o método da invenção utilizando meios de extração
30 com estereoquímica correspondentemente apropriadas.

É vantajoso isolar ou sintetizar o isômero biologicamente mais ativo, por exemplo, enantiômero, com a condição de que os componentes individuais tenham eficácia biológica diferente.

5 Os compostos da fórmula (1), de acordo com a invenção, são notáveis por seu espectro de atividade ampla e são ingredientes ativos valiosos para uso no controle de praga. São particularmente apropriados no controle de ectoparasitas e, de certo modo, também para controlar
10 endoparasitas em animais e no campo de higiene, enquanto sendo bem tolerado por animais de sangue quente.

No contexto da presente invenção, ectoparasitas são entendidos como sendo em particular insetos, ácaros (ácaros e carrapatos) e crustáceos (piolhos do mar). Esses
15 incluem insetos das seguintes ordens: Lepidóptera, Coleóptera, Homóptera, Hemíptera, Heteroptera, Díptera, Dictyoptera, Thysanoptera, Ortóptera, Anoplura, Siphonaptera, Mallophaga, Thysanura, Isoptera, Psocoptera e Himenóptera. Entretanto, os ectoparasitas que podem ser
20 mencionados em particular são aqueles que incomodam seres humanos ou animais e carregam patógenos, por exemplo, moscas como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*,
25 *Hypoderma lineatum*, *Chysomyia chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, moscas que mordem como *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, mutucas (Tabanids) com as subfamílias
30 de Tabanidae como *Haematopota* spp. (por exemplo,

Haematopota pluvialis) e Tabanus spp. (por exemplo, Tabanus nigrovittatus) e Chrysopsinae como Chrysops spp. (por exemplo, Chrysops caecutiens); Hippoboscids como Melophagus ovinus (sheep ked); moscas tsé-tsé, como

5 Glossinia spp.; outros insetos que mordem como mosquito-pólvora, como Ceratopogonidae (mosquito-pólvora que morde), Simuliidae (Blackflies), Psychodidae (Sandflies); porém também insetos sanguessugas, por exemplo mosquitos, como Anopheles spp., Aedes spp e Culex spp, moscas, como

10 Ctenocephalides felis e Ctenocephalides canis (moscas de cão e gato), Xenopsylla cheopis, Pulex irritans, Ceratophyllus gallinae, Dermatophilus penetrans, piolhos sanguessuga (Anoplura) como Linognathus spp, Haemotopinus spp, Solenopotes spp, Pediculus humanis; porém também

15 piolhos de mastigar (Mallophaga) como Bovicola (Damalinia) ovis, Bovicola (Damalinia) bovis e outro Bovicola spp. Ectoparasitas também incluem membros da ordem Acarina, como ácaros (por exemplo, Chorioptes bovis, Cheyletiella spp., Dermanyssus gallinae, Ornithonyssus spp., Demodex canis,

20 Sarcoptes scabiei, Psoroptes ovis e Psorergates spp. e carrapatos). Representantes conhecidos de carrapatos são, por exemplo, Boophilus, Amblyomma, Anocentor, Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma, Ixodes, Rhipicentor, Margaropus, Rhipicephalus, Argas, Otobius e Ornithodoros e similares,

25 que infestam preferivelmente animais de sangue quente incluindo animais de fazenda, como gado, cavalos, porcos, ovelhas e cabras, aves domésticas como galinhas, perus, galinhas d'angola e gansos, animais que têm pelo como marta, raposas, chinchilas, coelhos e similares, bem como

30 animais de companhia como furões, porquinhos-da-índia,

ratos, hamster, gatos e cães, como também seres humanos.

Os compostos da fórmula (1) de acordo com a invenção são também ativos contra todos os estágios de desenvolvimento individuais de pragas de animais que mostram sensibilidade normal, bem como aqueles que mostram resistência a parasiticidas amplamente utilizados. Isso é especialmente verdadeiro para insetos resistentes e membros da ordem Acarina. O efeito inseticida, ovicida e/ou acaricida das substâncias ativas da invenção pode se manifestar diretamente, isto é matando os insetos imediatamente ou após algum tempo ter decorrido, por exemplo, quando muda ocorre, ou por destruir seus ovos, ou indiretamente, por exemplo, reduzindo o número de ovos postos e/ou a taxa de choco, boa eficácia correspondendo a uma taxa pesticida (mortalidade) de pelo menos 50 a 60%.

Os compostos da fórmula (1) também podem ser utilizados contra insetos de higiene, especialmente da espécie Díptera das famílias Muscidae, Sarcophagidae, Anophilidae e Culicidae; as espécies: Ortóptera, Dictyoptera (por exemplo, a família Blatídea (baratas) como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) e Himenóptera (por exemplo, as famílias Formicidae (formigas) e Vespidae (vespas)).

Surpreendentemente, os compostos da fórmula (1) são também eficazes contra ectoparasitas de peixes, especialmente a subclasse de Copepoda (por exemplo, espécie de Siphonostognatoidae (piolhos do mar)), enquanto é bem tolerado por peixe.

Certos compostos da fórmula (1) parecem ser também eficazes contra certas espécies de helmintos.

Helmintos são comercialmente importantes porque causam doenças graves em mamíferos e aves, por exemplo, em ovelhas, porcos, cabras, gado, cavalos, burros, camelos, cães, gatos, coelhos, porquinhos-da-índia, hamsters, galinha, perus, galinhas d'angola e outros pássaros de criação, bem como aves exóticas. Nematódeos típicos são: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Charbertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris e Parascaris. Os trematódeos incluem, em particular, a família de Fasciolidae, especialmente Fasciola hepatica.

A boa atividade pesticida dos compostos da fórmula (1), de acordo com a invenção corresponde a uma taxa de mortalidade de pelo menos 50-60% das pragas mencionadas, mais preferivelmente a uma taxa de mortalidade acima de 90%, mais preferivelmente a 95-100%. Os compostos da fórmula (1) são preferivelmente empregados interna e externamente em forma não modificada ou preferivelmente juntamente com os adjuvantes convencionalmente utilizados na técnica de formulação e podem, portanto, ser processados em um modo conhecido para fornecer, por exemplo, formulações líquidas (por exemplo, emulsões de colocar; derramar; pulverizar; suspensões; soluções; concentrados emulsificáveis; concentrados de solução), formulações semi-sólidas (por exemplo, cremes, unguentos, pastas, géis, preparados lipossomais) e preparados sólidos (por exemplo, aditivos de alimentos, tabletes incluindo, por exemplo, cápsulas, pós incluindo os pós solúveis, grânulos ou

incorporações do ingrediente ativo em substâncias poliméricas, como implantes e micropartículas). Como com as composições, os métodos de aplicação são selecionados de acordo com os objetivos pretendidos e as circunstâncias prevalentes.

A formulação, isto é, preparados contendo o ingrediente ativo da fórmula (1), ou combinações desses ingredientes ativos com outros ingredientes ativos, e opcionalmente um sólido, semi-sólido ou adjuvante líquido, são produzidos em um modo conhecido por si, por exemplo, por misturar intimamente, amassar ou dispersar os ingredientes ativos com composições de excipientes, pelo que a compatibilidade fisiológica dos excipientes de formulação deve ser levada em consideração.

Os solventes em questão podem ser: álcoois (alifático e aromático), como álcool de benzila, etanol, propanol, isopropanol ou butanol, álcoois graxos, como álcool de oleíla e glicóis e seus éteres e ésteres, como glicerina, propileno glicol, éter de dipropileno glicol, etileno glicol, éter de monometila ou -etila de etileno glicol e dioxtol de butila, carbonatos, como carbonato de propileno, cetonas, como cicloexanona, isoforona ou álcool de diacetanol e polietileno glicóis, como PEG 300. Além disso, as composições podem compreender solventes polares fortes, como N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetila ou dimetil formamida, ou água, ésteres de ácido graxo, como oleato de etila ou isopropil palmitato, óleos vegetais, como colza, rícino, coco, ou óleo de soja, mono-, di-, triglicerídeos sintéticos como, por exemplo, monoestearato de glicerol e triglicerídeos de cadeia média e também, se

apropriado, óleos de silicone. Os ingredientes mencionados também podem servir como veículo para formas de aplicação em partículas.

Como ingredientes de construção de estrutura
5 resp. de base de unguento os seguintes excipientes podem ser utilizados: substâncias de base de petróleo, como Vaselina ou parafinas, bases feitas de gordura de lã, como por exemplo, lanolina ou álcoois de lanolina, polietileno glicóis como, por exemplo, macrogols e bases de lipídeo
10 como por exemplo, fosfolipídios ou triglicerídeos, como óleos vegetais hidrogenados.

O uso de emulsificantes, agentes umectantes e agentes de dispersão também podem ser necessários, em geral, lecitinas como a lecitina de soja; os sais de ácidos
15 graxos com metais alcalinos e alcalinos terrosos, sulfatos de alquila como sulfato de cetilestearila de sódio, colatos, álcoois graxos como álcool de cetila, esteróis como colesterol, ésteres de ácido graxo de sorbitano polioxietileno como polisorbato 20, ésteres de ácido graxo
20 sorbitano como mono laureato de sorbitano, ésteres de ácido graxo e éteres de álcool graxo de polioxietileno como éter de oleíla poloxil, copolímeros de bloco de polioxipropileno polioxietileno como, por exemplo, Pluronic™, ésteres de sacarose como distearato de sacarose, ésteres de ácido
25 graxo de poligliceril como oleato de poliglicerol e ésteres de ácido graxo, por exemplo, como oleato de etila ou isopropil miristato.

As formulações também podem incluir agentes gelificantes e de enrijecimento, como, por exemplo,
30 derivados de ácido poliacrílico, éteres de celulose,

álcoois de polivinila, polivinil pirrolidonas e dióxido de silício disperso, fino.

Como agentes poliméricos com propriedades de liberação controlada, podem ser aplicados derivados feitos, por exemplo, por ácido poliláctico, ácido coglicólico poliláctico, poli ortoéster, carbonato de polietileno, poli anidridos e matrizes à base de PVC e amido.

A adição de intensificadores de penetração como cetonas, sulfóxidos, amidas, ésteres de ácido graxo e álcoois graxos pode ser necessária.

Também preservativos como: ácido sórbico, álcool de benzila e parabenos, e antioxidantes, como por exemplo, alfa tocoferol, podem ser adicionados.

O ingrediente ativo ou combinações do ingrediente ativo pode ser aplicado também em cápsulas, como cápsulas de gelatina dura ou cápsulas moles.

Os aglutinantes para tabletes e pílulas grandes podem ser substâncias naturais poliméricas quimicamente modificadas que são solúveis em água ou em álcool, como amido, derivados de proteína ou celulose (por exemplo, metil celulose, carbóxi metil celulose, etil hidróxi etil celulose, proteínas como zeína, gelatina e similares), bem como polímeros sintéticos, como álcool de polivinila, polivinil pirrolidona, etc. Os tabletes também contêm cargas (por exemplo, amido, celulose microcristalina, açúcar, lactose, etc.), lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio), deslizantes (por exemplo, dióxido de silício coloidal) e desintegrantes (por exemplo, derivados de celulose) e revestimentos resistentes a ácido, como, por exemplo, ésteres de ácido acrílico.

Os compostos da fórmula (1), de acordo com a invenção, podem ser utilizados individualmente ou em combinação com outros biocidas. Podem ser combinados com pesticidas tendo a mesma esfera de atividade, por exemplo, 5 aumentar a atividade, ou com substâncias tendo outra esfera de atividade, por exemplo, ampliar a gama de atividade. Também pode ser sensato acrescentar os denominados repelentes. Uma vez que os compostos da fórmula (1) são adulticidas, isto é, uma vez que são eficazes em particular 10 contra o estágio adulto dos parasitas alvo, a adição de pesticidas que em vez disso atacam os estágios juvenis dos parasitas pode ser muito vantajosa. Desse modo, a maior parte desses parasitas que produzem grande prejuízo econômico será coberta. Além disso, essa ação contribuirá 15 substancialmente para evitar a formação de resistência. Muitas combinações também podem levar a efeitos sinérgicos, isto é a quantidade total de ingrediente ativo pode ser reduzida, que é desejável a partir de um ponto de vista ecológico. Grupos preferidos de parceiros de combinação e 20 parceiros de combinação especialmente preferidos são citados a seguir, pelo que combinações podem conter um ou mais desses parceiros além de um composto da fórmula (1).

Parceiros apropriados na mistura podem ser biocidas, por exemplo, os inseticidas e acaricidas com um 25 mecanismo variável de atividade, que são citados a seguir e são conhecidos para a pessoa versada na técnica há muito tempo, por exemplo, inibidores de síntese de quitina, reguladores de crescimento; ingredientes ativos que atuam como hormônios juvenis; ingredientes ativos que atuam como 30 adulticidas; inseticidas de faixa ampla, nematicidas e

acaricidas de faixa ampla; e também os anti-helmínticos bem conhecidos e substâncias que impedem insetos e/ou acarídeo, os repelentes ou desprendedores. Exemplos não limitadores de inseticidas e acarídeos apropriados são revelados, por exemplo, em WO 2005/058802 nas páginas 13-15, número 1 a 185. Exemplos não limitadores de anti-helmínticos apropriados são citados, por exemplo, em WO 2005/058802 na página 16, nos. (A1) a (A12). Exemplos não limitadores de repelentes e desprendedores apropriados são: (i) DEET, (N,N-dietil-m-toluamida), (ii) KBR 3023 N-butil-2-oxicarbonil-(2-hidróxi)-piperidina, e (iii) cimiazol = N,2,3-diidro-3-metil-1,3-tiazol-2-ilideno-2,4-xilideno.

Os parceiros na mistura são mais bem conhecidos por especialistas nesse campo. A maioria é descrita em várias edições do Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, e outros nas várias edições de The Merck index, Merck & Co., Inc., Rahway, nova Jérsei, EUA ou na literatura de patente. Uma lista de parceiros apropriados incluindo uma referência é revelado em WO 2005/058802 nas páginas 16-21, no. (I) a (CLXXXIII).

Como consequência dos detalhes acima, um aspecto adicional da presente invenção refere-se a um preparado de combinação para o controle de parasitas em animais de sangue quente, caracterizado pelo fato de que contém, além de um composto da fórmula (1), pelo menos um ingrediente ativo adicional tendo esfera de atividade igual ou diferente e pelo menos um veículo fisiologicamente aceitável. A presente invenção não é limitada a combinações de duas vezes.

Como regra, as composições inseticidas e

acaricidas; de acordo com a invenção, contêm 0,1 a 99% em peso, especialmente 0,1 a 95% em peso de um ou mais ingredientes ativo da fórmula (1), 99,9 a 1% em peso, especialmente 99,8 a 5% em peso de uma mistura líquida ou sólida, incluindo 0 a 25% em peso, especialmente 0,1 a 25% em peso de um tensoativo.

A aplicação das composições, de acordo com a invenção, aos animais a serem tratados pode ocorrer por via tópica, peroral, parenteral ou subcutânea, a composição estando presente, por exemplo, na forma de soluções, emulsões, suspensões, (remédios líquidos), pós, comprimidos, pílulas grandes, cápsulas, colares, etiquetas para as orelhas e formulações de derramar.

Formulações tópicas preferidas são entendidas como se referindo a uma solução pronta para uso na forma de uma formulação de colocar, derramar ou pulverizar consistindo frequentemente em uma dispersão ou suspoemulsão ou uma combinação de ingrediente ativo e meios auxiliares de dispersão. A expressão método de colocar ou derramar é entendida como se referindo a um concentrado pronto para uso destinado a ser aplicado por via tópica e local no animal. Esse tipo de formulação pretende ser aplicado diretamente a uma área relativamente pequena do animal, preferivelmente no dorso e parte traseira do animal ou em um ou vários pontos ao longo da linha do dorso e parte traseira. É aplicada como um volume baixo de aproximadamente 0,05 a 1 ml por kg, preferivelmente aproximadamente 0,1 ml por kg, com um volume total de 0,1 a 100 ml por animal, preferivelmente limitado a um máximo de aproximadamente 50 ml. Entretanto, é desnecessário dizer

que o volume total tem de ser adaptado ao animal que necessita do tratamento e será claramente diferente, por exemplo, em gatinhos e em gado. Essas formulações de derramar e colocar são projetadas para se espalhar em todo o animal dando proteção ou tratamento a quase qualquer parte do animal. Embora a administração seja realizada aplicando-se uma mecha de algodão ou pulverização da formulação de derramar ou colocar em uma área relativamente pequena do pelo, observa-se que a partir da substância ativa é dispersa quase automaticamente sobre áreas amplas do pêlo devido à natureza de dispersão dos componentes na formulação e auxiliado pelos movimentos do animal.

Formulações de derramar ou colocar contêm, de modo apropriado, veículos, que promovem dispersão rápida sobre a superfície da pele ou no pelo do animal hospedeiro, e são genericamente consideradas como óleos de dispersão. Veículos apropriados são, por exemplo, soluções oleosas, soluções alcoólicas e isopropanólica como soluções de 2-octildodecanol ou álcool de oleíla; soluções em ésteres de ácidos monocarboxílicos, como miristato de isopropila, palmitato de isopropila, oxalato de ácido láurico, éster de oleíla de ácido oléico, éster de decila de ácido oléico, laurato de hexila, oleato de oleíla, oleato de decila, ésteres de ácido cáprico de álcoois de gordura saturada de comprimento de cadeia C_{12} - C_{18} ; soluções de ésteres de ácidos dicarboxílicos, como ftalato de dibutila, isoftalato de diisopropila, éster de diisopropila de ácido adípico, adipato di-n-butila ou também soluções de ésteres de ácidos alifáticos, por exemplo, glicóis. Pode ser vantajoso para um agente de dispersão estar adicionalmente presente, como

um conhecido a partir da indústria farmacêutica ou cosmética. Os exemplos são 2-pirrolidona, 2-(N-alquil) pirrolidona, acetona, polietileno glicol e éteres e ésteres dos mesmos, propileno glicol ou triglicerídeos sintéticos.

5 As soluções oleosas incluem, por exemplo, óleos vegetais como azeite, óleo de amendoim moído, óleo de gergelim, óleo de pinho, óleo de linhaça ou óleo de rícino. Os óleos vegetais também podem estar presentes em forma epoxidada. Parafinas e óleos de silicone também podem ser
10 utilizados.

Uma formulação de derramar ou colocar contém genericamente 1 a 98,9% em peso de um composto da fórmula (1), 0,1 a 80% em peso de agente de dispersão e 1 a 98,9% em peso de solvente.

15 O método de derramar ou colocar é especialmente vantajoso para uso em animais de rebanho como gado, cavalos, ovelhas ou porcos, nos quais é difícil ou demorado tratar todos os animais por via oral ou por injeção. Devido a sua simplicidade, esse método pode evidentemente também
20 ser utilizado para todos os outros animais, incluindo animais domésticos individuais, e é grandemente favorecido pelos cuidadores dos animais, visto que pode ser frequentemente realizado sem a presença especialista do veterinário.

25 Embora seja preferido formular produtos comerciais como concentrados, o usuário final frequentemente utilizará formulações diluídas. Entretanto, isso depende do modo de administração. Produtos administrados por via oral são mais frequentemente
30 utilizados em forma diluída ou como aditivos de ração, ao

passo que formulações de derramar e colocar comerciais são normalmente concentrados prontos para uso.

Tais composições também podem conter aditivos adicionais, como estabilizadores, agentes anti-espumação, reguladores de viscosidade, agentes de ligação ou taquificantes, bem como outros ingredientes ativos, para obter efeitos especiais.

Composições inseticidas e acaricidas desse tipo, que são utilizadas pelo usuário final, formam similarmente um constituinte da presente invenção.

Em cada um dos processos, de acordo com a invenção para controle de praga ou em cada uma das composições de controle de praga, de acordo com a invenção, os ingredientes ativos da fórmula (1) podem ser utilizados em todas as suas configurações estéricas ou em misturas das mesmas.

A invenção também inclui um método de proteger profilaticamente animais, especialmente animais domésticos produtivos, animais domésticos, contra helmintos parasíticos, que é caracterizado pelo fato de que os ingredientes ativos da fórmula (1) ou as formulações de ingrediente ativo, preparadas a partir da mesma são administrados aos animais como aditivo para a ração, ou às bebidas ou também forma sólida ou líquida, por via oral ou por injeção ou por via parenteral. A invenção também inclui os compostos da fórmula (1), de acordo com a invenção, para uso em um dos processos.

Os exemplos a seguir servem meramente para ilustrar a invenção sem limitar a mesma, o termo ingrediente ativo representando qualquer substância como

descrito nos exemplos de preparação.

Em particular, formulações preferidas são compostas como a seguir:

(% = percentagem em peso)

5 Exemplos de formulação

1. granulado	a)	b)
(i) ingrediente ativo	5%	10%
Caulim	94%	-
Ácido silícico altamente disperso	1%	-
atapulgita	-	90%

O ingrediente ativo é dissolvido em cloreto de metileno, pulverizado sobre o veículo e o solvente subsequentemente concentrado por evaporação a vácuo. Granulados desse tipo podem ser misturados com a ração de animal.

(ii) ingrediente ativo 3%
 polietileno glicol (mw 200) 3%
 caulim 94%
 (mw = peso molecular)

15 O ingrediente ativo finamente moído é aplicado uniformemente em um misturador ao caulim que foi umedecido com polietileno glicol. Desse modo, grânulos revestidos isentos de pó são obtidos.

2. Comprimidos ou pílulas grandes

20 I. ingrediente ativo 33,00%
 metil celulose 0,80%
 ácido silícico, altamente disperso 0,80%
 amido de milho 8,40%
 25 II. lactose, crist. 22,50%

amido de milho	17,00%
celulose microcrist.	16,50%
estearato de magnésio	1,00%

I. Metil celulose é agitada na água. Após
5 intumescimento do material, ácido silícico é agitado e a
mistura homogeneamente suspensa. O ingrediente ativo e o
amido de milho são misturados. A suspensão aquosa é
trabalhada nessa mistura e amassada até ficar uma massa. A
massa resultante é granulada através de uma peneira 12 M e
10 seca.

II. Todos os 4 excipientes são misturados
totalmente.

III. As misturas preliminares obtidas de acordo
com I e II são misturadas e prensadas em comprimidos ou
15 pílulas grandes.

3. Injetáveis

A. veículo oleoso (liberação lenta)

(i) ingrediente ativo 0,1 - 1,0 g
óleo de amendoim moído ad 100 ml
20 (ii) ingrediente ativo 0,1 - 1,0 g
óleo de gergelim ad 100 ml

Preparação: o ingrediente ativo é dissolvido em
parte do óleo enquanto agita e, se necessário, com
aquecimento suave, a seguir após resfriamento composto até
25 o volume desejado e filtrado estéril através de um filtro
de membrana apropriado com um tamanho de poro de 0,22 µm.

B. solvente miscível em água (taxa média de
liberação)

(i) ingrediente ativo 0,1 - 1,0 g
30 4-hidróxi metil-1,3-dioxolano

	(glicerol formal)	40 g
	1,2-propanodiol	ad 100 ml
	(ii) ingrediente ativo	0,1 - 1,0 g
	glicerol dimetil cetil	40 g
5	1,2-propanodiol	ad 100 ml

Preparação: o ingrediente ativo é dissolvido em parte do solvente enquanto se agita o composto até o volume desejado e é filtrado de forma estéril através de um filtro de membrana apropriado com um tamanho de poro de 0,22 µm.

10	C. solubilisate aquoso (liberação rápida)	
	(i) ingrediente ativo	0,1 - 1,0 g
	óleo rícino polietoxilado	
	(40 unidades de óxido de etileno)	10 g
	1,2-propanol	20 g
15	álcool de benzila	1 g
	aqua ad inject.	Ad 100 ml
	(ii) ingrediente ativo	0,1 - 1,0 g
	monooleato sorbitano polietoxilado	
	(20 unidades de óxido de etileno)	8 g
20	4-hidróxi metil-1,3-dioxolano	
	(glicerol formal)	20 g
	álcool de benzila	1 g
	aqua ad inject.	Ad 100 ml

Preparação: o ingrediente ativo é dissolvido nos solventes e tensoativo, e composto com água até o volume desejado. Filtração estéril através de um filtro de membrana apropriado de 0,22 µm de tamanho de poro.

4. Derramar

	(i) ingrediente ativo	5 g
30	miristato de isopropila	10 g

	isopropanol	ad 100 ml
	(ii) ingrediente ativo	2 g
	laurato de hexila	5 g
	triglicerídeo de cadeia média	15 g
5	etanol	ad 100 ml
	(iii) ingrediente ativo	2 g
	oleato de oleíla	5 g
	N-metil-pirrolidona	40 g
	Isopropanol	ad 100 ml
10	5. colocar	
	(i) ingrediente ativo	10 - 15g
	dietileno glicol monoetil éter	ad 100 ml
	(ii) ingrediente ativo	10 - 15 g
	palmitato de octila	10 g
15	isopropanol	ad 100 ml
	(iii) ingrediente ativo	10 - 15 g
	isopropanol	20 g
	álcool de benzila	ad 100 ml
	6. pulverizar	
20	(i) ingrediente ativo	1 g
	isopropanol	40 g
	carbonato de propileno	ad 100 ml
	(ii) ingrediente ativo	1 g
	propileno glicol	10 g
25	isopropanol	ad 100 ml
Os sistemas aquosos podem ser também preferivelmente utilizados para aplicação oral e/ou intraruminal.		
30	As composições também podem conter aditivos adicionais, como estabilizadores, por exemplo, onde óleos	

vegetais epoxidados apropriados (óleo de coco epoxidado, óleo de semente de colza, ou óleo de soja); antiespumas, por exemplo, óleo de silicone, preservativos, reguladores de viscosidade, aglutinantes, taquificantes, bem como
5 fertilizantes ou outros ingredientes ativos para obter efeitos especiais.

Aditivos ou substâncias biologicamente ativas adicionais, que são neutras em relação aos compostos da fórmula (1) e não têm efeito prejudicial para o animal
10 hospedeiro a ser tratado, bem como vitaminas ou sais minerais, também podem ser adicionados às composições descritas.

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a invenção. Não limitam a invenção. A letra "h" indica hora.
15 Os materiais de partida são conhecidos e parcialmente comercialmente disponíveis ou podem ser produzidos em analogia a métodos conhecidos por si.

Exemplos de preparação:

Exemplo 1: 4,6-bis(4-flúor-3-(trifluorometil)
20 fenóxi)-pirimidina-5-ilamina

Dissolvidos em 70 ml DMF, 40,8 g de 4-flúor-3-(trifluorometila)-fenol são agitados sob uma atmosfera de gás inerte e resfriados a 10°C. A esse, 5,8 g de hidreto de sódio são adicionados lentamente sob agitação vigorosa. A
25 mistura é então deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 1 h. A seguir, uma solução de 19,9 g de 4,6-dicloro-5-aminopirimidina em 50 ml de DMF é adicionada em gotas e a mistura de reação é aquecida por 24 h a 80°C. Após resfriamento brusco com água e concentração sob
30 pressão reduzida a mistura bruta é extraída duas vezes com

acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e cloreto de sódio saturado e, finalmente, são secas sobre sulfato de magnésio, e carvão. O resíduo oleoso marrom escuro é dissolvido em 100 ml de éter dietílico e tratado com 100 ml de hexano. O composto título resultante cristaliza como um sólido incolor com um ponto de fusão de 104-105°C.

Exemplo 2: 2-bromo-4,6-bis(4-flúor-3-trifluorometila-fenóxi)-pirimidina-5-ilamina

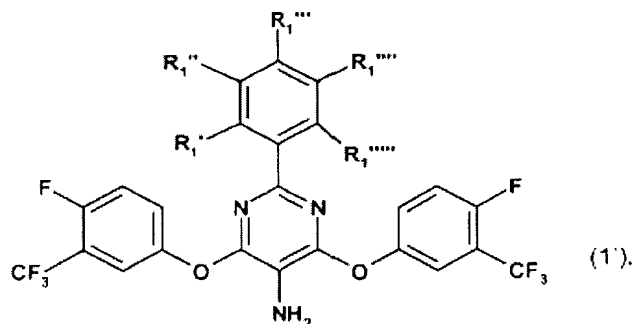
3,9 ml de bromo em 50 ml de ácido acético são adicionados em gotas a uma solução de 34 g de 4,6-bis-(4-flúor-3-(trifluorometila) fenóxi)-pirimidina-5-ilamina em 150 ml de ácido acético sob nitrogênio. A mistura é agitada durante a noite em temperatura ambiente. 2 ml de bromo em 25 ml de ácido acético são adicionados em gotas. A mistura é agitada durante a noite em temperatura ambiente e é então derramada sobre 2,5l de gelo/água. O precipitado é coletado por filtração, dissolvido em 400 ml de diclorometano, e lavado com água. A camada orgânica é seca sobre $MgSO_4$, filtrada e então concentrada a vácuo para fornecer 29 g de um sólido marrom. O sólido é adicionalmente purificado por filtração sobre sílica gel e recristalização a partir de diisopropil éter para fornecer 23 g de 2-bromo-4,6-bis-(4-flúor-3-trifluorometil-fenóxi)-pirimidina-5-ilamina (mp. 184-186°C).

Exemplo 3: 2-(3-dimetil amino-fenila)-4,6-bis-(4-flúor-3-trifluorometila-fenóxi)-pirimidina-5-ilamina

23 g de 2-bromo-4,6-bis-(4-flúor-3-trifluorometila-fenóxi)-pirimidina-5-ilamina são dissolvidos sob nitrogênio juntamente com 10,7 g de 3-(N,N-

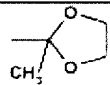
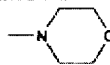
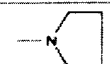
dimetil amino) ácido fenil borônico, 0,4 g de tris(dibenzilideno acetona) dipaládio, 27,5 g de K_3PO_4 e 0,7 g de 2-dicicloexil-fosfino-2',6'-dimetóxi bifenil em 450 ml de tolueno. A mistura é aquecida a 75°C por 24 h, diluída com éter dietílico, lavada com água e então seca sobre $MgSO_4$. Os solventes são removidos a vácuo. 14,8 g do composto título são isolados como pó branco (pf. 110-111°C) após purificação por filtração e recristalização a partir de cicloexano. As substâncias citadas nas seguintes tabelas 1, 1a, 1b, 2, 2a e 2b são preparadas analogamente ao método descrito acima.

Tabela 1 provê 34 compostos da fórmula

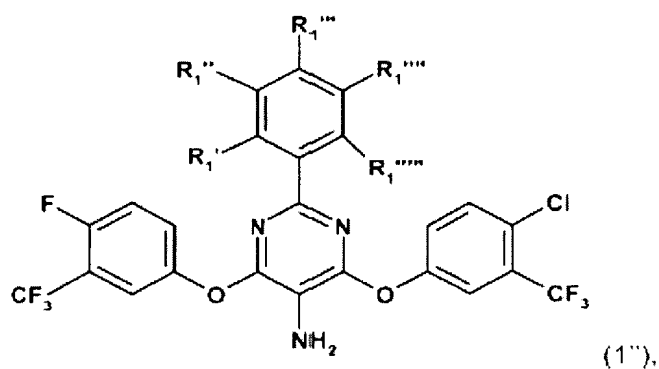


na qual os significados de R_1' , R_1'' , R_1''' , R_1'''' e R_1''''' são fornecidos na tabela 1.

TABELA 1:

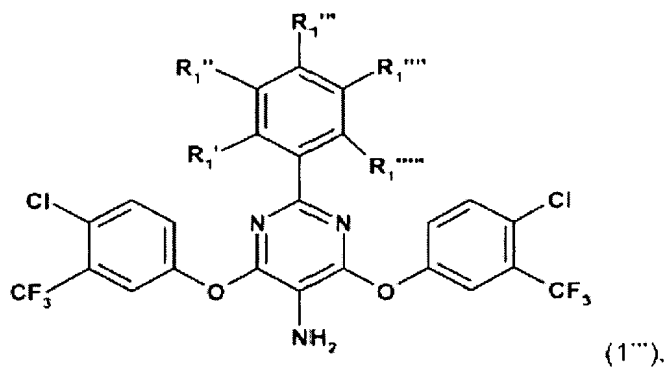
No	R ₁ '	R ₁ ''	R ₁ '''	R ₁ ''''	R ₁ '''''	mp (°C)
1.1	H	H	CF ₃	H	H	128-129
1.2	H	H	OCH ₃	H	H	158-160
1.3	H	H	Cl	H	H	156-158
1.4	H	Cl	H	H	H	142-144
1.5	Cl	H	H	H	H	106-109
1.6	OCH ₃	H	H	H	H	128-130
1.7	H	OCH ₃	H	H	H	110-112
1.8	H	Cl	H	Cl	H	157-160
1.9	H	CH ₃	H	H	H	128-130
1.10	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	79-81
1.11	H	S-CH ₃	H	H	H	89-91
1.12	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	143-144
1.13	H	F	H	H	H	113-115
1.14	H	C(O)CH ₃	H	H	H	140-141
1.15	H	OCF ₃	H	H	H	142-143
1.16	H	S(O)CH ₃	H	H	H	155-156
No	R ₁ '	R ₁ ''	R ₁ '''	R ₁ ''''	R ₁ '''''	mp (°C)
1.17	H	S(O) ₂ CH ₃	H	H	H	140-142
1.18	H	CH(OH)CH ₃	H	H	H	
1.19	H	NHC(O)CH ₃	H	H	H	205-206
1.20	H	OH	H	H	H	173-175
1.21	H	NHS(O) ₂ CH ₃	H	H	H	151-153
1.22	F	H	H	H	F	79-81
1.23	H	CH ₃	F	H	H	130-132
1.24	H		H	H	H	142-144
1.25	H	OCH ₃	H	H	F	85-87
1.26	H	NH ₂	H	H	H	128-129
1.27	H	CH ₂ OCH ₃	H	H	H	116-118
1.28	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	
1.29	H	N(CH ₃) ₂	F	H	H	
1.30	H		H	H	H	149-150
1.31	H		H	H	H	
1.32	H		H	H	H	118-119
1.33	H		H	H	H	104-105
1.34	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H	110-111

A Tabela 1a provê 34 compostos da fórmula



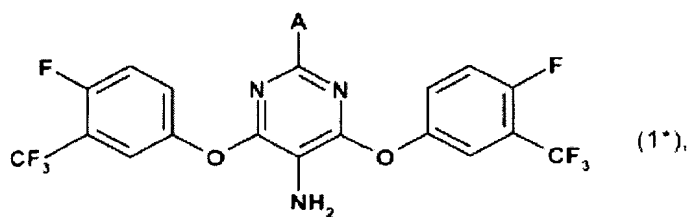
5 na qual os significados de R_1' , R_1'' , R_1''' , R_1'''' e R_1''''' são fornecidos na tabela 1.

A Tabela 1b fornece 34 compostos da fórmula



10 na qual os significados de R_1' , R_1'' , R_1''' , R_1'''' e R_1''''' são fornecidos na tabela 1.

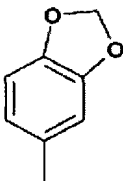
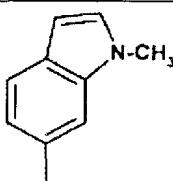
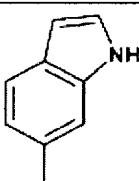
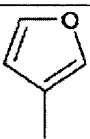
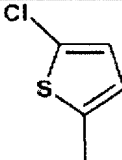
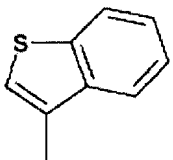
A Tabela 2 provê 12 compostos da fórmula

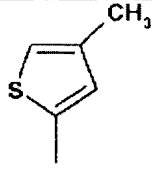
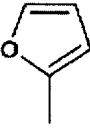
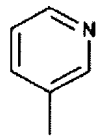
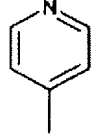
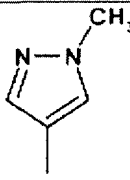


15

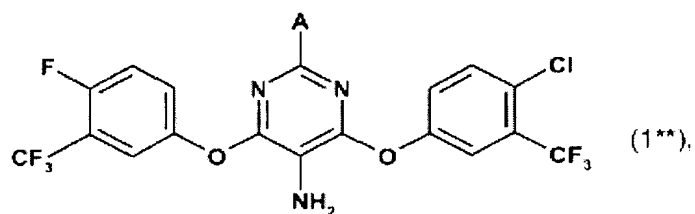
na qual o significado de A é fornecido na Tabela 2.

Tabela 2:

No	A	mp (°C)
2.1		128-129
2.2		122-124
2.3		
2.4		99-102
2.5		106-108
2.6		108-111
2.7		127-129

No	A	mp (°C)
2.8		100-102
2.9		128-130
2.10		124-125
2.11		170-171
2.12		138-140

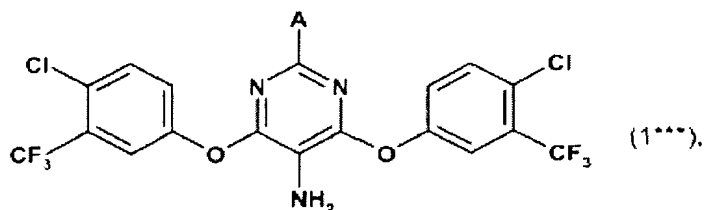
A Tabela 2a provê 12 compostos da fórmula



5

na qual o significado de A é fornecido na Tabela 2.

A Tabela 2b provê 12 compostos da fórmula



10 na qual o significado de A é fornecido na tabela 2.

Exemplos biológicos:1. Atividade in vitro contra Dermanyssus gallinae
(ácaro vermelho de galinha) - classificação de rendimento
elevado (HTS)

5 Uma população de ácaros fêmeas limpas é utilizada para semear uma placa de 96 cavidades adequadamente formatada contendo as substâncias de teste a serem avaliadas em relação à atividade antiparasítica. Cada composto é testado por diluição serial para determinar sua
10 Dose eficaz mínima (MED). Ácaros são deixados em contato com o composto de teste por 10 minutos e são então incubadas a 25°C e 60% de umidade relativa (RH) por 5 dias, durante o qual o efeito do composto de teste é monitorado. A atividade acaricida é confirmada se ácaros estiverem
15 mortos sem ter posto ovos. Pôr ovos e desenvolvimento seguinte de ácaro são também registrados para identificar atividade possível de regulação de crescimento.

Os compostos número 1.3, 1.4, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11, 1.12, 1.13, 1.14, 1.15, 1.23, 1.25, 1.27, 1.30,
20 1.32, 1.33, 1.34, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8 e 2.12 mostram todos em HTS a eficácia de mais de 60% em 200 ppm.

2. Atividade in vitro contra Rhipicephalus
sanguineus (carrapatos de cães) - HTS

25 Uma população de carrapatos adultos limpos é utilizada para semear uma placa de 96 cavidades formatada adequadamente contendo as substâncias de teste a serem avaliadas em relação à atividade antiparasítica. Cada composto é testado por diluição serial para determinar seu
30 MED. Carrapatos são deixados em contato com o composto de

teste por 10 minutos e são então incubados a 28°C e 80% de umidade relativa (RH) por 7 dias, durante o qual o efeito do composto de teste é monitorado. A atividade acaricida é confirmada se e quando carrapatos adultos estiverem mortos.

5 Os compostos números 1.2, 1.4, 1.7, 1.9, 1.10, 1.11, 1.12, 1.13, 1.14, 1.18, 1.23, 1.25, 1.27, 1.30, 1.32, 1.33, 1.34, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.7, 2.8 e 2.9 todos mostram em HTS eficácia de mais de 60% em 640 ppm. Ao contrário, o composto 2-fenil-4,6-bis(4-flúor-3-
10 [trifluorometil]fenóxi)-5-amino-pirimidina conhecido de WO 2005/85211 não mostra nenhuma atividade acaricida significativa nesse teste.

3. Atividade in vitro contra Ctenocephalides felis (mosca de gato) - HTS

15 Uma população adulta mista de moscas é colocada em uma placa de 96 cavidades adequadamente formatada permitindo que as moscas tenham acesso e se alimentem em sangue tratado via um sistema de alimentação artificial. Cada composto é testado por diluição serial para determinar
20 seu MED. As moscas são alimentadas em sangue tratado por 24 horas, após o que o efeito do composto é registrado. A atividade inseticida é determinada com base no número de moscas mortas recuperadas a partir do sistema de alimentação.

25 Os compostos números 1.7, 1.11, 1.18, 1.21, 1.32, 1.33, 1.34, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.6 e 2.7 mostram todos em HTS a eficácia inseticida de mais de 60% em 100 ppm. Ao contrário, o composto 2-fenil-4,6-bis-(4-flúor-3-
[trifluorometil]fenóxi)-5-amino-pirimidina conhecido de WO
30 2005-85211 não mostra nenhuma eficácia inseticida

significativa nesse teste.

4. Teste in-vivo contra ninfas de Rhipicephalus sanguineus em Mongolian gerbils (Meriones unguiculatus)

No dia 0, gerbils são tratados com o composto teste em uma dose dada por aplicação de pulverização (ou colocação). No dia +1 (+2) os animais são infestados com ninfas de R. sanguineus. Carrapatos são deixados nos animais até saciedade total. Sete dias após infestação ninfas caídas totalmente entupidas são coletadas e contadas. São mantidas até muda para avaliar também atividade de regulação de crescimento do composto de teste. A eficácia em matar (e regular crescimento) é expressa como uma redução de número de carrapato (e número de carrapato em muda) em comparação com um grupo tratado com placebo, utilizando a fórmula de Abbot. Uma redução de número de carrapato de mais de 60%, em particular mais de 70%, é considerada como um pré-requisito mínimo para um desenvolvimento comercial de um composto. Além disso, a eficácia de morte deve ser colocada em prática com a dose mínima por motivos de segurança e ambiental.

Composto	Dose [mg/kg]	% de redução de número de carrapatos
1.7	3,2	91
1.9	10	74
1.10	10	81
1.16	10	85
1.23	10	99
1.27	3,2	78
1.30	3,2	79
1.34	3,2	85

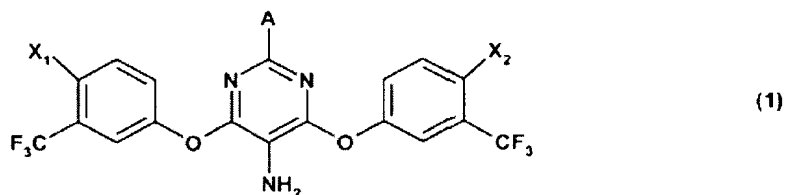
2.2	3,2	89
2.3	3,2	81

Nenhuma eficácia de morte significativa foi observada com o composto 2-fenil-4,6-bis(4-flúor-3-[trifluorometil]fenóxi)-5-amino-pirimidina conhecido da WO2005/85211 nessas baixas concentrações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula

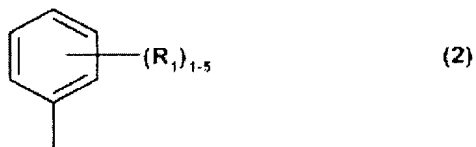
5



em que X_1 e X_2 são individualmente independentemente halogênio; e

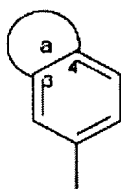
A é um radical da fórmula

10



na qual $(R_1)_{1-5}$ é 1 a 5 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_4 , halogênio-alquila- C_1-C_4 , hidróxi-alquila C_1-C_4 , alcóxi- C_1-C_4 -alquila C_1-C_4 , $R_2R_3N-C_1-C_4$ -alquila, halogênio, ciano, hidróxi, alcóxi- C_1-C_4 , halogênio-alcóxi- C_1-C_4 , tiol, alquiltio- C_1-C_4 , halogênio-alquiltio- C_1-C_4 , alcanoíla- C_1-C_4 , halogênio-alcanoíla- C_1-C_4 , alcanoílamino- C_1-C_4 , halogênio-alcanoílamino- C_1-C_4 , $COOR_2$, $CONH_2$, $CONR_2R_3$, SO_3H , $SO_2NR_2R_3$, alquilsulfonyl amino- C_1-C_4 , alquil sulfonylóxi- C_1-C_4 , halogênio-alquil sulfonylóxi- C_1-C_4 , alquilsulfonyla- C_1-C_4 , halogênio-alquilsulfonyla- C_1-C_4 , alquilsulfinila C_1-C_4 , halo-alquilsulfinila- C_1-C_4 , NR_2R_3 e um radical heterocíclico C_3-C_5 tendo 1 ou 2 heteroátomos iguais ou diferentes selecionados entre O, S e N;

ou A é um radical da fórmula



(3)

na qual o anel (a) indica um anel carbocíclico ou heterocíclico de 5 ou 6 membros que é anelado na posição 3 e 4;

ou A é um radical heterocíclico tendo 3 a 9 átomos-C e de 1 a 3 heteroátomos iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em N, O e S, cujo radical heterocíclico é não substituído ou substituído adicional por alquila- C_1-C_4 , hidróxi, alcóxi C_1-C_4 , halogênio ou NR_2R_3 ; e

R_2 e R_3 são individualmente independentemente hidrogênios ou alquila- C_1-C_4 que é não substituída ou substituída por halogênio, hidróxi, alcóxi C_1-C_4 , tiol ou alquiltio- C_1-C_4 , em forma livre ou na forma de sal.

2. Composto da fórmula (1), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X_1 e X_2 são individualmente flúores.

3. Composto da fórmula (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A é um radical da fórmula (2).

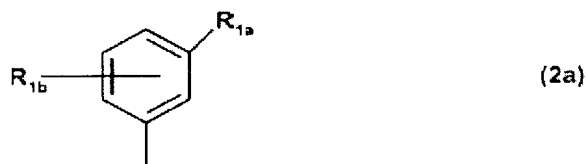
4. Composto da fórmula (1), de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que $(R_1)_{1-5}$ é 1 ou 2 substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_4 substituída por halogeno-, tiol-, alcóxi- C_1-C_2 ou hidroxila; alcóxi C_1-C_4 substituída por halogeno ou não substituída; tiol; alquiltio- C_1-C_4 ; halogênio; alquilssulfinila- C_1-C_2 ;

alquilssulfonila C₁-C₂; alquilssulfonilamino C₁-C₂; acetila;
 acetilamino; um radical NR₂R₃ ou alquila C₁-C₂ R₂R₃N em que
 R₂ e R₃ são individualmente, independentemente, hidrogênios
 ou alquila-C₁-C₄ que é não substituído ou substituído por
 5 halogênio, hidróxi, alcóxi C₁-C₄, tiol ou alquiltio-C₁-C₄;
 um radical da fórmula



na qual Y é NH, NC₁-C₂-alquila, O ou S.

10 5. Composto da fórmula (1), de acordo com a
 reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que A é um
 radical da fórmula

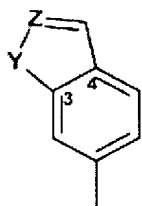


15 na qual R_{1a} é alquila C₁-C₄ substituída por
 hidroxila ou alcóxi C₁-C₂ ou não substituída; hidroxila;
 alcóxi C₁-C₂ substituída por halogênio ou não substituída;
 alquiltio C₁-C₂; halogênio; um radical NR₂R₃ ou alquila C₁-
 C₂R₂R₃N, em que R₂ e R₃ são individualmente
 20 independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₂, que é não
 substituído ou substituído por cloro hidroxila, metóxi,
 etóxi, tiol, metiltio ou etiltio; ou morfolinila; e R₁₀ é
 H, halogênio, alcóxi C₁-C₂, alquila C₁-C₂, halo-alquila C₁-C₂
 ou halo-alcóxi C₁-C₂, em particular H.

25 6. Composto da fórmula (1), de acordo com a
 reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R_{1a} é
 metila, etila, isopropila, 1-ou 2-hidróxi etila, hidróxi,
 metóxi, etóxi, trifluorometóxi, metiltio, cloro, flúor,

amino, N-mono ou N,N-dimetil amino, N-mono- ou N,N-dietilamino, N-2-hidróxi etil-amino N,N-dimetil amino metila, N,N-dietil amino metila e morfolinila, e R_{1b} é H.

7. Composto da fórmula 1, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A é um radical da fórmula



(3a)

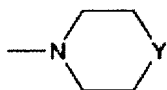
na qual Y é -NH-, -N(alquila- C_1-C_2)-, -O- ou -S-, em particular -NH- ou -N(alquila C_1-C_2); e Z é CH ou N, em particular.

8. Composto da fórmula (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A é um radical heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em N, O e S, cujo radical pode ser adicionalmente substituído, por exemplo, por alquila- C_1-C_2 , alcóxi- C_1-C_2 ou halogênio, e/ou pode conter um anel benzo anelado.

9. Composto da fórmula (1), de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que A é tienila; furanila; pirrolila; benzotienila; benzofuranila; pirazolila, piridinila; ou pirimidinila; cada um dos quais é não substituído ou substituído, por exemplo, por halogênio ou alquila- C_1-C_2 .

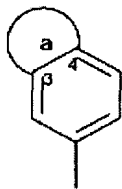
10. Composto da fórmula (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A é (i) um radical da fórmula (2) dada acima,

em que $(R_1)_{1-5}$ é 1 a 5, preferivelmente 1 a 2, substituintes iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em alquila- C_1-C_4 substituída por halogeno-, tiol-, alcóxi- C_1-C_4 ou hidroxila não substituída; hidroxila; alcóxi- C_1-C_4 substituído por halogeno ou não substituído; tiol; alquiltio- C_1-C_4 ; halogênio; alquilssulfinila C_1-C_2 ; alquilssulfonila C_1-C_2 ; alquilssulfonil amino C_1-C_2 ; acetila; acetilamino; um radical NR_2R_3 ou alquila- $C_1-C_2-NR_2R_3$, em que R_2 e R_3 são individualmente, independentemente, hidrogênios ou alquila- C_1-C_4 que é não substituída ou substituída por halogênio, hidróxi, alcóxi C_1-C_4 , tiol ou alquiltio- C_1-C_4 ; e um radical da fórmula



(4)

na qual Y é NH, alquila- NC_1-C_2 , O ou S; ou é (ii) um radical da fórmula dada acima,



(3)

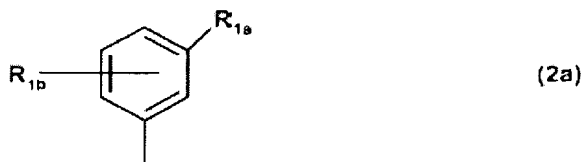
na qual o anel anelado (a) é um anel heterocíclico com 6 membros ou 5 membros tendo um ou dois heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S; ou é

(iii) um radical heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo 1, ou 2 heteroátomos iguais ou diferentes selecionados do grupo que consiste em N, O ou S, cujo radical é adicionalmente não substituído ou substituído por alquila- C_1-C_2 , alcóxi- C_1-C_2 ou halogênio, e/ou pode conter

um anel benzo anelado.

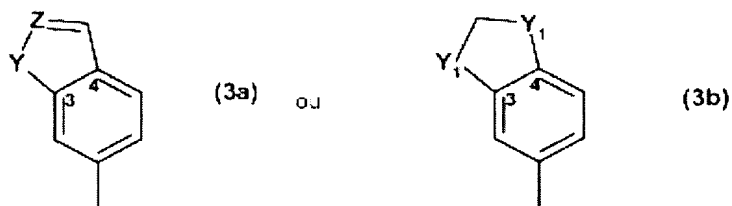
11. Composto da fórmula (1), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A é

5 (i) um radical da fórmula dada acima,



na qual R_{1a} é hidroxila, alquila-C₁-C₄ substituído por hidroxila ou alcóxi-C₁-C₂ ou não substituído; alcóxi-C₁-C₂ substituído por halogênio ou não substituído; alquiltio-C₁-C₂; halogênio; um radical NR₂R₃ ou metila- NR₂R₃; em que R₂ e R₃ são individualmente independentemente hidrogênio ou alquila-C₁-C₂, que é não substituído ou substituído por cloro hidroxila, metóxi, etóxi, tiol, metiltio ou etiltio; ou morfolinila; e R_{1b} é H, halogênio, alcóxi-C₁-C₂, alquila-C₁-C₂, halo-alquila-C₁-C₂ ou halo-alcóxi-C₁-C₂; ou é

(ii) um radical da fórmula



20 na qual Y é -NH-, -N(alquila-C₁-C₂)-, -O- ou -S e Z é CH ou N; e Y₁ é -O; ou é

(iii) um radical de tienila; furanila; pirrolila; benzotienila; benzofuranila; pirazolila, piridinila, ou pirimidinila, cada um dos quais sendo não substituído ou substituído, por exemplo, por halogênio ou alquila-C₁-C₂.

12. Composição para o controle de parasitas,

caracterizada por compreender como ingrediente ativo pelo menos um composto da fórmula (1) de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, além de um veículo e/ou um dispersante.

5 13. Método de controlar parasitas em animais de sangue quente, caracterizado por compreender aplicar aos animais uma quantidade farmacêutica eficaz de pelo menos um composto da fórmula (1) de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11.

10 14. Uso de um composto da fórmula (1) de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado por ser no controle de parasitas.

 15. Uso de um composto da fórmula (1) de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, 15 caracterizado por ser em um processo para controlar parasitas em animais de sangue quente.

 16. Uso de um composto da fórmula (1) de qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado por ser na preparação de uma composição 20 farmacêutica contra parasitas em animais de sangue quente.

RESUMO

DERIVADOS DE PIRIMIDINA E SEU USO COMO PESTICIDAS

A invenção refere-se a novos compostos de pirimidina da fórmula (1) onde as variáveis têm o significado como indicado nas reivindicações; e forma livre e em forma de sal; e opcionalmente os enantiômeros e isômeros geométricos dos mesmos. Os compostos da fórmula (1) são úteis no controle de parasitas, em particular ectoparasitas, em animais de sangue quente.

