

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.

Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869

Fax: (571) 6161889

146
145

2333/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CC
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
SOLICITUD DE PATENTE
Nº 832/99
Trámite : 102 PATENTES Y 1 SECRETO
Dependencia 8030 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00030047

Solicitud de Patente en nombre de
NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Santafé de Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, solicitante de la patente de la referencia, anexo al presente memorial el siguiente documento:

Còpia certificada de la solicitud de Patente Número 832/99 presentada en SUIZA el día 4 de mayo de 1999, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

147
146

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 22. März 2000

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti


Rolf Hofstetter

de la Propriété Intellectuelle

148
1001

Patentgesuch Nr. 1999 0832/99

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:
Organische Verbindungen.

Patentbewerber:
Novartis AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel

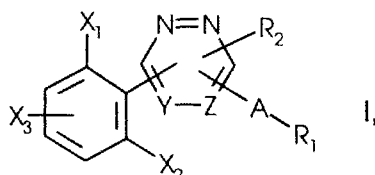
Anmeldedatum: 04.05.1999

Voraussichtliche Klassen: A01N, C07D

14, 148

Organische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1,2,4-Triazin-Derivate der Formel



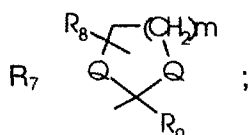
worin

R₁ ein unsubstituierter oder ein- bis fünffach substituierter Aryl- oder Heteroarylring, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus OH, Halogen, CN, NO₂, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkyl-C₃-C₈-cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Haloalkyl, C₃-C₈-Halocycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkoxy, C₁-C₆-Haloalkoxy, C₃-C₈-Halocycloalkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₃-C₈-Cycloalkylthio, C₁-C₆-Haloalkylthio, C₃-C₈-Halocycloalkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₃-C₈-Cycloalkylsulfinyl, C₁-C₆-Haloalkylsulfinyl, C₃-C₈-Halocycloalkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl, C₁-C₆-Haloalkylsulfonyl, C₃-C₈-Halocycloalkylsulfonyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkyl-C(=NOR₆), R₇, unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus OH, Halogen, CN, NO₂, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Haloalkyl, C₃-C₈-Halocycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkoxy, C₁-C₆-Haloalkoxy, C₃-C₈-Halocycloalkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₃-C₈-Cycloalkylthio, C₁-C₆-Haloalkylthio, C₃-C₈-Halocycloalkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₃-C₈-Cycloalkylsulfinyl, C₁-C₆-Haloalkylsulfinyl, C₃-C₈-Halocycloalkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₃-C₈-Cycloalkylsulfonyl, C₁-C₆-Haloalkylsulfonyl, C₃-C₈-Halocycloalkylsulfonyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkyl-C(=NOR₆) und R₇, ausgewählt sind, unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenoxy, unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenylthio, unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenylamino und unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenyl-(C₁-C₆-Alkyl)-amino, wobei jeweils die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CN, NO₂, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Haloalkyl, C₃-C₈-Halocycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₈-Cycloalkoxy, C₁-C₆-Haloalkoxy, C₃-C₈-Halocycloalkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₃-C₈-Cycloalkylthio, C₁-C₆-Haloalkylthio und C₃-C₈-Halocycloalkylthio, ausgewählt sind;

R₂ Halogen, CN, NO₂, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₆-Haloalkyl oder C₃-C₈-Halocycloalkyl;



A $(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_p$, $\text{O}(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_p$, $\text{S}(\text{O})_n(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_p$, unsubstituiertes oder substituiertes $\text{C}_2\text{-C}_8$ -Alkenylen, unsubstituiertes oder substituiertes $\text{C}_2\text{-C}_8$ -Alkinylen, wobei die Substituenten jeweils aus der Gruppe, bestehend aus R_{11} und R_{12} , ausgewählt sind, oder $\text{NR}_3(\text{CH}_2)_p$;
 R_3 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -Alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -Alkynyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkyl;
 R_4 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{N}(\text{R}_5)_2$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkyl;
 R_5 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkyl oder Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl;
 R_6 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl oder $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl;



R_8 und R_9 unabhängig voneinander H oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl;

X_1 R_{10} ;

X_2 und X_3 unabhängig voneinander H oder R_{10} ;

R_{10} Halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Halocycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Halocycloalkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylthio, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkylthio oder $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Halocycloalkylthio;

R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander H oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl;

m 1, 2, 3 oder 4;

n 0, 1 oder 2;

p 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

Q O oder S;

und entweder Y C und Z N oder Y N und Z C bedeutet,

mit der Massgabe, dass der Rest A- R_1 und die Phenylgruppe am Triazinring nicht vicinal zueinander stehen,

sowie deren physiologisch verträglichen Additionsverbindungen, ein Verfahren zur Herstellung und die Verwendung dieser Verbindungen, Schädlingsbekämpfungsmittel, deren Wirkstoff aus diesen Verbindungen, jeweils in freier Form oder in agrochemisch verwendbare Salzform, ausgewählt ist, und ein Verfahren zur Herstellung und Verwendung dieser Mittel.

In der Literatur werden gewisse 1,2,4-Triazin-Derivate als Wirkstoffe in Bekämpfungsmitteln von Schädlingen an Haus- und Nutztieren sowie in Nutzpflanzenkulturen vorgeschlagen.

Die biologischen Eigenschaften dieser bekannten Verbindungen vermögen auf dem Gebiet

der Schädlingskämpfung jedoch nicht voll zu befriedigen, weshalb das Bedürfnis besteht, weitere Verbindungen mit schädlingsbekämpfenden Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, wobei diese Aufgabe erfindungsgemäss durch die Bereitstellung der vorliegenden Verbindungen I gelöst wird.

Die Verbindungen I können, da sie mindestens drei basische Zentren aufweisen, als Salze vorliegen oder z. B. Säureadditionssalze bilden. Letztere werden beispielsweise mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z. B. Schwefelsäure, einer Phosphorsäure oder einer Halogenwasserstoffsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, substituierten C₁-C₄-Alkancarbonsäuren, z. B. Essigsäure, wie gegebenenfalls ungesättigten Dicarbonsäuren, z. B. Oxal-, Malon-, Malein-, Fumar- oder Phthalsäure, wie Hydroxycarbonsäuren, z. B. Ascorbin-, Milch-, Apfel-, Wein- oder Zitronensäure, oder wie Benzoesäure, oder mit organischen Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, substituierten C₁-C₄-Alkan- oder Arylsulfonsäuren, z. B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, gebildet. Infolge der engen Beziehung zwischen den Verbindungen I in freier Form und in Form ihrer Salze sind vorstehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen I bzw. ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. die freien Verbindungen I zu verstehen.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeinbegriffe haben, sofern nicht abweichend definiert, die nachfolgend aufgeführten Bedeutungen.

Kohlenstoffhaltige Gruppen und Verbindungen enthalten, sofern nicht abweichend definiert, jeweils 1 bis und mit 6, vorzugsweise 1 bis und mit 4, insbesondere 1 oder 2, Kohlenstoffatome.

Aryl ist Phenyl oder Naphthyl.

Heteroaryl ist Pyridyl, Pyrimidyl, s-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, Thienyl, Furanyl, Pyrrol, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Indolyl oder Indazolyl, bevorzugt Thiazolyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl oder Indolyl, insbesondere Thiazolyl oder Indolyl.

Halogen - als Gruppe per se sowie als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen, wie von Haloalkyl, Haloalkoxy und Haloalkylthio - ist Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, vor allem Fluor oder Chlor.

Alkyl - als Gruppe per se sowie als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen

gen, wie von Haloalkyl, Alkoxy und Alkylthio, - ist, jeweils unter gebührender Berücksichtigung der von Fall zu Fall umfassten Anzahl der in der entsprechenden Gruppe oder Verbindung enthaltenen Kohlenstoffatome, entweder geradkettig, d. h. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, oder verzweigt, z. B. Isopropyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Isopentyl, Neopentyl oder Isohexyl.

Cycloalkyl - als Gruppe per se sowie als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen, wie z. B. von Halocycloalkyl, Cycloalkoxy und Cycloalkylthio, - ist, jeweils unter gebührender Berücksichtigung der von Fall zu Fall umfassten Anzahl der in der entsprechenden Gruppe oder Verbindung enthaltenen Kohlenstoffatome, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

Alkenyl - als Gruppe per se sowie als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen - ist, jeweils unter gebührender Berücksichtigung der von Fall zu Fall umfassten Anzahl der in der entsprechenden Gruppe oder Verbindung enthaltenen Kohlenstoffatome und konjugierten oder isolierten Doppelbindungen, entweder geradkettig, z. B. Allyl, 2-Butenyl, 3-Pentenyl, 1-Hexenyl, 1-Heptenyl, 1,3-Hexadienyl oder 1,3-Octadienyl, oder verzweigt, z. B. Isopropenyl, Isobutenyl, Isoprenyl, tert-Pentenyl, Isohexenyl, Isoheptenyl oder Isooctenyl.

Alkynyl - als Gruppe per se sowie als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen - ist, jeweils unter gebührender Berücksichtigung der von Fall zu Fall umfassten Anzahl der in der entsprechenden Gruppe oder Verbindung enthaltenen Kohlenstoffatome und konjugierten oder isolierten Doppelbindungen, entweder geradkettig, z. B. Propargyl, 2-Butinyl, 3-Pentinyl, 1-Hexinyl, 1-Heptinyl, 3-Hexen-1-ynyl oder 1,5-Heptadien-3-ynyl, oder verzweigt, z. B. 3-Methylbut-1-ynyl, 4-Ethylpent-1-ynyl, 4-Methylhex-2-ynyl oder 2-Methylhept-3-ynyl.

Halogensubstituierte kohlenstoffhaltige Gruppen und Verbindungen, wie Haloalkyl, Haloalkoxy oder Haloalkylthio, können teilweise halogeniert oder perhalogeniert sein, wobei im Falle von Mehrfach-Halogenierung die Halogensubstituenten gleich oder verschieden sein können. Beispiele für Haloalkyl - als Gruppe per se sowie als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen, wie von Haloalkoxy, oder Haloalkylthio, sind das ein- bis dreifach durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierte Methyl, wie CHF_2 oder CF_3 ; das ein- bis fünffach durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierte Ethyl, wie 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 oder

CCIFCHCIF; das ein- bis siebenfach durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierte Propyl oder Isopropyl, wie $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHFCF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ oder $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; das ein- bis neunfach durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierte Butyl oder eines seiner Isomeren, wie $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHFCF}_3$ oder $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; das ein- bis elffach durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierte Pentyl oder eines seiner Isomeren, wie $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ oder $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; und das ein- bis dreizehnfach durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituierte Hexyl oder eines seiner Isomeren, wie $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ oder $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Bevorzugte Ausführungsformen im Rahmen der Erfindung, unter Berücksichtigung der vorstehend erwähnten Massgabe, sind:

(1) Eine Verbindung der Formel I, worin

R_1 ein unsubstituierter oder ein- bis dreifach substituierter Aryl- oder Heteroarylring, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus OH, Halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Haloalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Haloalkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Haloalkylsulfonyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus OH, Halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Haloalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Haloalkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Haloalkylsulfonyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl und C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, ausgewählt sind, und unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenoxy, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Haloalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio und C_1 - C_4 -Haloalkylthio, ausgewählt sind;

besonders ein ein- bis zweifach substituierter Phenylring, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Haloalkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy, C_1 - C_2 -Haloalkoxy, unsubstituiertem oder ein- bis zweifach substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Haloalkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy, C_1 - C_2 -Alkylthio und C_1 - C_2 -Haloalkylthio, ausgewählt sind, und Phenoxy;

ganz besonders ein ein- bis zweifach substituierter Phenylring, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Methyl, Halomethyl, Methoxy, Halomethoxy, unsubstituiertem oder ein- bis zweifach substituiertem Phenyl, wobei die

Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Methyl, Halomethyl, Methoxy und Halomethoxy, ausgewählt sind, und Phenoxy, ist;

(2) Eine Verbindung der Formel I, worin

R_2 H, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl, besonders H oder C_1 - C_4 -Alkyl, ganz besonders H ist;

(3) Eine Verbindung der Formel I, worin

A $(CH_2)_p$, $O(CH_2)_p$, C_2 - C_4 -Alkenylen, C_2 - C_4 -Alkinylen oder NR_3 , besonders eine Einfachbindung, O, $C\equiv C$, $CH=CH$ oder NH, ganz besonders eine Einfachbindung ist;

(4) Eine Verbindung der Formel I, worin

R_3 H, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Haloalkyl, besonders H oder C_1 - C_6 -Alkyl, ganz besonders H oder C_1 - C_2 -Alkyl ist;

(5) Eine Verbindung der Formel I, worin

X_1 Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Haloalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio oder C_1 - C_4 -Haloalkylthio; besonders Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Haloalkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy oder C_1 - C_2 -Haloalkoxy; ganz besonders Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy ist;

(6) Eine Verbindung der Formel I, worin

X_2 und X_3 unabhängig voneinander H, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Haloalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio oder C_1 - C_4 -Haloalkylthio; besonders H, Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Haloalkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy oder C_1 - C_2 -Haloalkoxy; ganz besonders H, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy sind;

(7) Eine Verbindung der Formel I, worin

p 0, 1, 2, 3 oder 4, besonders 0, 1 oder 2, ganz besonders 0 ist;

(8) Eine Verbindung der Formel I, worin

Y N und Z C ist;

(9) Eine Verbindung der Formel I, worin

R_1 ein unsubstituierter oder ein- bis dreifach substituierter Aryl- oder Heteroarylring, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus OH, Halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Haloalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Haloalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Haloalkylthio, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_4 -Haloalkylsulfonyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus OH, Halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_4 -

832.99
152

Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Haloalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Haloalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Haloalkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, C₁-C₄-Haloalkylsulfonyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl und C₁-C₄-Alkylcarbonyl, ausgewählt sind, und unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenoxy, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Haloalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio und C₁-C₄-Haloalkylthio, ausgewählt sind;

R₂ H, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl;

A (CH₂)_p, O(CH₂)_p, C₂-C₄-Alkenylen, C₂-C₄-Alkinylen oder NR₃;

R₃ H, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Haloalkyl;

X₁ Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Haloalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Haloalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder C₁-C₄-Haloalkylthio;

X₂ und X₃ unabhängig voneinander H, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Haloalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Haloalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder C₁-C₄-Haloalkylthio;

p 0, 1, 2, 3 oder 4; und

Y N und Z C ist;

(10) Eine Verbindung der Formel I, worin

R₁ ein ein- bis zweifach substituierter Phenylring, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CN, NO₂, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Haloalkoxy, unsubstituiertem oder ein- bis zweifach substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Alkoxy, C₁-C₂-Alkylthio und C₁-C₂-Haloalkylthio, ausgewählt sind, und Phenoxy;

R₂ H oder C₁-C₄-Alkyl;

A eine Einfachbindung, O, C≡C, CH=CH oder NH;

X₁ Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder C₁-C₂-Haloalkoxy;

X₂ und X₃ unabhängig voneinander H, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder C₁-C₂-Haloalkoxy; und

Y N und Z C ist;

(11) Eine Verbindung der Formel I, worin

R₁ ein ein- bis zweifach substituierter Phenylring, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Methyl, Halomethyl, Methoxy, Halomethoxy, unsubstituiertem oder ein- bis zweifach substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Methyl, Halomethyl, Methoxy und Halomethoxy, ausgewählt sind, und Phenoxy;

R_2 H;

A eine Einfachbindung;

X_1 Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy;

X_2 und X_3 unabhängig voneinander H, Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy;
und

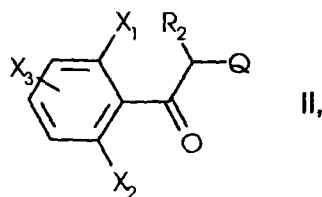
Y N und Z C ist;

jeweils unter Einschluss der physiologisch verträglichen Additionsverbindungen.

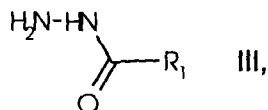
Besonders bevorzugt sind im Rahmen der Erfindung die in den Tabellen 1 bis 6 aufgeführten und ganz besonders bevorzugt die in den Synthesebeispielen genannten Verbindungen der Formel I.

Als weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, jeweils in freier Form oder in Salzform, z. B. dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine Einfachbindung und Y C und Z N ist, eine Verbindung der Formel

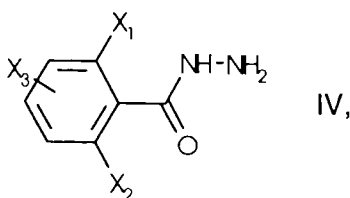


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 , X_3 und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q eine Abgangsgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel

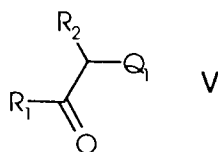


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin R_1 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen hat, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, bevorzugt Silberacetat, umsetzt, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine Einfachbindung und Y N und Z C ist, eine Verbindung der Formel

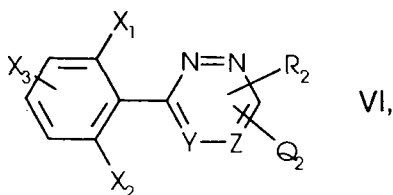


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 und X_3 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel

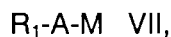


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin R_1 und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q_1 eine Abgangsgruppe ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, bevorzugt Silberacetat, umgesetzt, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die für die Formel I angegebenen Bedeutungen ausser einer Einfachbindung hat, eine Verbindung der Formel

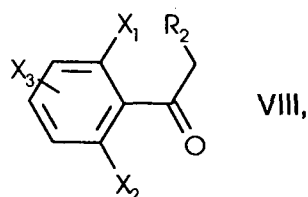


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 , X_3 , Y, Z und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q_2 eine Abgangsgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel



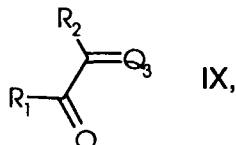
die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin R_1 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen und A die für die Formel I angegebenen Bedeutungen ausser $S(O)(CH_2)_q$ und $S(O)_2(CH_2)_q$ haben und M H, ein Uebergangs- oder Alkalimetall bedeutet, umgesetzt und das entstandene Produkt, wenn A $S(CH_2)_q$ ist, gegebenenfalls nach Zwischenisolation, zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A $S(O)_1(CH_2)_q$ oder $S(O)_2(CH_2)_q$ ist, oxidiert, oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine Einfachbindung und Y C und Z N ist, eine Verbindung der Formel

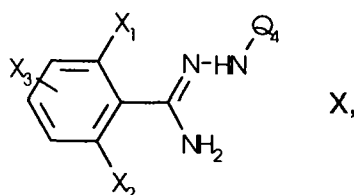


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 , X_3 und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Oxidationsmittel oxidiert und das entstandene Produkt, gegebenenfalls nach Zwischenisolation, mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt und das entstandene Produkt, gegebenenfalls nach Zwischenisolation, mit einem Ammoniumsalz, bevorzugt Ammoniumacetat, umgesetzt, oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin Y N und Z C ist, eine Verbindung der Formel



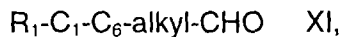
die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin R_1 und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q_3 O oder NOH ist, mit einer Verbindung der Formel



die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 und X_3 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q_4 H oder eine abgangsfähige Schutzgruppe ist, in freier Form oder in Salzform, umgesetzt, oder

f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A $(CH_2)_p$, C_2 - C_8 -Alkenylen oder C_2 - C_8 -Alkinylen ist, eine Verbindung der Formel VI, die bekannt ist oder in Analogie zu entspre-

chenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 , X_3 , Y , Z und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q_2 C_1 - C_6 -Alkyl, bevorzugt Methyl, ist, mit einer Verbindung der Formel



die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin R_1 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen hat, gegebenenfalls in Gegenwart eines starken Basenkatalysators, bevorzugt Lithiumdiethylamid oder Butyllithium, umsetzt und das entstandene Produkt, gegebenenfalls nach Zwischenisolation, gegebenenfalls in Gegenwart einer starken Säure, dehydratisiert und, wenn gewünscht, zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A $(CH_2)_p$ ist, in Gegenwart eines Hydrierkatalysators hydriert oder zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A C_2 - C_8 -Alkinylen ist, mit einem Halogen und anschliessend mit einer starken Base, bevorzugt NaOH, umsetzt,

und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I, jeweils in freier Form oder in Salzform, in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung der Formel I oder in ein anderes Salz überführt.

Für vor- und nachstehend aufgeführte Ausgangsmaterialien gilt im Hinblick auf deren Salze das vorstehend für Salze von Verbindungen I Gesagte in analoger Weise.

Variante a):

Die Reaktionspartner können als solche, d. h. ohne Zusatz eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z. B. in der Schmelze, miteinander umgesetzt werden. Zumeist ist jedoch der Zusatz eines inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben vorteilhaft. Als Beispiele für solche Lösungs- oder Verdünnungsmittel seien genannt: aromatische, aliphatische und alicyclische Kohlenwasserstoffe und Halogenkohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Mesitylen, Tetralin, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Brombenzol, Petrolether, Hexan, Cyclohexan, Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethan, Trichlorethen oder Tetrachlorethen; Ether, wie Diethylether, Dipropylether, Diisopropylether, Dibutylether, tert.-Butylmethylether, Ethylenglykolmonomethylether, Ethylenglykolmonoethylether, Ethylenglykoldimethylether, Dimethoxydiethylether, Tetra-



hydrofuran oder Dioxan; Ketone, wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon; Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Ethylenglykol oder Glycerin; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Diethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Nitrile, wie Acetonitril oder Propionitril; und Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid.

Bevorzugte Abgangsgruppen sind Halogene, Tosylate, Mesylate und Triflate, besonders bevorzugt Halogene, insbesondere Chlor.

Die Umsetzung erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa +150°C, bevorzugt von etwa 20°C bis etwa +100°C.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Variante a) wird eine Verbindung der Formel II bei etwa 50° bis etwa 100°, vorzugsweise etwa 85°, in einem Ether, bevorzugt Ethylenglykoldimethylether, in Gegenwart eines Katalysators, bevorzugt Silberacetat, mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt.

Variante b):

Die Reaktionspartner können als solche, d. h. ohne Zusatz eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z. B. in der Schmelze, miteinander umgesetzt werden. Zumeist ist jedoch der Zusatz eines inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben vorteilhaft. Beispiele für solche Lösungs- oder Verdünnungsmittel sind in Variante a) genannt.

Bevorzugte Abgangsgruppen sind Halogene, Tosylate, Mesylate und Triflate, besonders bevorzugt Halogene, insbesondere Chlor.

Die Umsetzung erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa +150°C, bevorzugt von etwa 20°C bis etwa +100°C.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Variante b) wird eine Verbindung der Formel IV bei etwa 50° bis etwa 100°, vorzugsweise etwa 85°, in einem Ether, bevorzugt Ethylenglykoldimethylether, in Gegenwart eines Katalysators, bevorzugt Silberacetat, mit einer Verbindung der Formel V umgesetzt.

Variante c):

Die Reaktionspartner können als solche, d. h. ohne Zusatz eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z. B. in der Schmelze, miteinander umgesetzt werden. Zumeist ist jedoch der Zusatz eines inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben

vorteilhaft. Beispiele für solche Lösungs- oder Verdünnungsmittel sind in Variante a) genannt.

Bevorzugte Abgangsgruppen sind OH, Halogene, Tosylate, Mesylate und Triflate, besonders bevorzugt Halogene, insbesondere Br oder Chlor.

Die Umsetzung erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa +150°C, bevorzugt von etwa 20°C bis etwa +100°C.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Variante c) wird eine Verbindung der Formel VI bei etwa 0° bis etwa 100°, vorzugsweise etwa 20°, in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base als Katalysator, mit einer Verbindung der Formel VII umgesetzt.

Variante d):

Die Reaktionspartner können als solche, d. h. ohne Zusatz eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z. B. in der Schmelze, miteinander umgesetzt werden. Zumeist ist jedoch der Zusatz eines inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben vorteilhaft. Beispiele für solche Lösungs- oder Verdünnungsmittel sind in Variante a) genannt.

Bevorzugte Oxidationsmittel sind Halogene, besonders bevorzugt ist Brom.

Die Umsetzungen erfolgen vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa +120°C, bevorzugt von etwa 0°C bis etwa +80°C.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Variante d) wird eine Verbindung der Formel VIII bei etwa 0° bis etwa 100°, vorzugsweise etwa 80°, in einem polaren Lösungsmittel, bevorzugt DMSO/Wasser, mit Brom oxidiert, anschliessend, nach Zwischenisolation der entstandenen Diketoverbindung, bei etwa 0° bis etwa 60°, vorzugsweise etwa 20°, in einem polaren Lösungsmittel, bevorzugt einem Alkohol, mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt und danach, bevorzugt ohne Zwischenisolation, bei etwa 0° bis etwa 120°, vorzugsweise etwa 100°, in einem polaren Lösungsmittel, bevorzugt Eisessig, mit Ammoniumacetat umgesetzt.

Variante e):

Die Reaktionspartner können als solche, d. h. ohne Zusatz eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z. B. in der Schmelze, miteinander umgesetzt werden. Zumeist ist jedoch der Zusatz eines inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben



vorteilhaft. Beispiele für solche Lösungs- oder Verdünnungsmittel sind in Variante a) genannt.

Bevorzugte Schutzgruppen sind C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl.

Die Umsetzungen erfolgen vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 0°C bis etwa $+150^\circ\text{C}$, bevorzugt von etwa 0°C bis etwa $+120^\circ\text{C}$.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Variante e) wird eine Verbindung der Formel IX bei etwa 0° bis etwa 100° , vorzugsweise etwa 20° , in einem Alkohol, bevorzugt Ethanol oder einem Ethanol /Wasser-Gemisch, gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren Katalysators, bevorzugt Ameisensäure, mit einer Verbindung der Formel X umgesetzt.

Variante f):

Die Reaktionspartner können als solche, d. h. ohne Zusatz eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z. B. in der Schmelze, miteinander umgesetzt werden. Zumeist ist jedoch der Zusatz eines inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben vorteilhaft. Beispiele für solche Lösungs- oder Verdünnungsmittel sind in Variante a) genannt.

Die Umsetzungen erfolgen vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa -80°C bis etwa $+150^\circ\text{C}$, bevorzugt von etwa 0°C bis etwa $+110^\circ\text{C}$.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Variante f) wird eine Verbindung der Formel VI, worin Q_2 Methyl ist, bei etwa -80°C bis etwa 0°C , vorzugsweise etwa -70°C , in einem unpolaren Lösungsmittel, bevorzugt Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer starken Base, bevorzugt n-Butyllithium, mit einem Aldehyd der Formel XI umgesetzt und, bevorzugt nach Zwischenisolation, anschliessend, bei etwa 80°C bis etwa 150°C , bevorzugt der Siedetemperatur des Lösungsmittels, in einem unpolaren Lösungsmittel, bevorzugt Toluol, mit einer starken Säure, bevorzugt Toluolsulfonsäure, umgesetzt.

Salze von Verbindungen I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen I durch Behandeln mit einer geeigneten Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens und Salze mit Basen durch Behandeln mit einer geeigneten Base oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens.

Salze von Verbindungen I können in üblicher Weise in die freien Verbindungen I überführt werden, Säureadditionssalze z. B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel

oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens und Salze mit Basen z. B. durch Behandeln mit einer geeigneten Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens.

Salze von Verbindungen I können in an sich bekannter Weise in andere Salze von Verbindungen I umgewandelt werden, Säureadditionssalze beispielsweise in andere Säureadditionssalze, z. B. durch Behandeln eines Salzes einer anorganischen Säure, wie eines Hydrochlorids, mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silber-salz, einer Säure, z. B. mit Silberacetat, in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchem ein sich bildendes anorganisches Salz, z. B. Silberchlorid, unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgemisch ausscheidet.

Je nach Verfahrensweise bzw. Reaktionsbedingungen können die Verbindungen I mit salzbildenden Eigenschaften in freier Form oder in Form von Salzen erhalten werden.

Die Verbindungen I können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden und/oder andere, beispielsweise gegebenenfalls zur Kristallisation von in fester Form vorliegenden Verbindungen verwendete, Lösungsmittel einschliessen.

Die Erfindung betrifft alle diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Ausgangs- oder Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und alle oder einige der fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen I führen.

Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Herstellungsbeispielen beschriebenen Verfahren.

Erfindungsgemäss für die Herstellung der Verbindungen I bzw. ihrer Salze verwendete Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte, jeweils in freier Form oder in Salzform, die neu sind, ihre Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemässen Verbindungen I sind auf dem Gebiet der Schädlingsbekämpfung bei günstiger Warmblüter-, Fisch- und Pflanzenverträglichkeit bereits bei niedrigen Anwendungskonzentrationen präventiv und/oder kurativ wertvolle Wirkstoffe mit einem sehr güns-

tigen bioziden Spektrum. Die erfindungsgemässen Wirkstoffe sind gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien von normal sensiblen, aber auch von resistenten, tierischen Schädlingen, wie Insekten und Vertetern der Ordnung Acarina wirksam. Die insektizide, ovizide und/oder akarizide Wirkung der erfindungsgemässen Wirkstoffe kann sich dabei direkt, d. h. in einer Abtötung der Schädlinge, welche unmittelbar oder erst nach einiger Zeit, beispielsweise bei einer Häutung, eintritt, oder ihrer Eier, oder indirekt, z. B. in einer verminderten Eiablage und/oder Schlupfrate, zeigen, wobei die gute Wirkung einer Abtötungsrate (Mortalität) von mindestens 50 bis 60% entspricht.

Zu den erwähnten tierischen Schädlingen gehören beispielsweise:

aus der Ordnung Lepidoptera zum Beispiel

Acleris spp., Adoxophyes spp., Aegeria spp., Agrotis spp., Alabama argillaceae, Amylois spp., Anticarsia gemmatilis, Archips spp., Argyrotaenia spp., Autographa spp., Busseola fusca, Cadra cautella, Carposina nipponensis, Chilo spp., Choristoneura spp., Clysia ambiguella, Cnaphalocrocis spp., Cnephasia spp., Cochylis spp., Coleophora spp., Crocidolomia binotalis, Cryptophlebia leucotreta, Cydia spp., Diatraea spp., Diparopsis castanea, Earias spp., Ephestia spp., Eucosma spp., Eupoecilia ambiguella, Euproctis spp., Euxoa spp., Grapholita spp., Hedyia nubiferana, Heliothis spp., Hellula undalis, Hyphantria cunea, Keiferia lycopersicella, Leucoptera scitella, Lithocollethis spp., Lobesia botrana, Lymantria spp., Lyonetia spp., Malacosoma spp., Mamestra brassicae, Manduca sexta, Operophtera spp., Ostrinia nubilalis, Pammene spp., Pandemis spp., Panolis flammea, Pectinophora gossypiella, Phthorimaea operculella, Pieris rapae, Pieris spp., Plutella xylostella, Prays spp., Scirpophaga spp., Sesamia spp., Sparganothis spp., Spodoptera spp., Synanthedon spp., Thaumetopoea spp., Tortrix spp., Trichoplusia ni und Yponomeuta spp.;

aus der Ordnung Coleoptera zum Beispiel

Agriotes spp., Anthonomus spp., Atomaria linearis, Chaetocnema tibialis, Cosmopolites spp., Curculio spp., Dermestes spp., Diabrotica spp., Epilachna spp., Eremnus spp., Lepitotarsa decemlineata, Lissorhoptrus spp., Melolontha spp., Oryzaephilus spp., Otiorhynchus spp., Phlyctinus spp., Popillia spp., Psylliodes spp., Rhizopertha spp., Scarabeidae, Sitophilus spp., Sitotroga spp., Tenebrio spp., Tribolium spp. und Trogoderma spp.;

aus der Ordnung Orthoptera zum Beispiel

Blatta spp., Blattella spp., Gryllotalpa spp., Leucophaea maderae, Locusta spp., Periplaneta spp. und Schistocerca spp.;

aus der Ordnung Isoptera zum Beispiel

802/99 157
156

Reticulitermes spp.;

aus der Ordnung Psocoptera zum Beispiel

Liposcelis spp.;

aus der Ordnung Anoplura zum Beispiel

Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Pemphigus spp. und Phylloxera spp.;

aus der Ordnung Mallophaga zum Beispiel

Damalinea spp. und Trichodectes spp.;

aus der Ordnung Thysanoptera zum Beispiel

Frankliniella spp., Hercinothrips spp., Taeniothrips spp., Thrips palmi, Thrips tabaci und Scirtothrips aurantii;

aus der Ordnung Heteroptera zum Beispiel

Cimex spp., Distantiella theobroma, Dysdercus spp., Euchistus spp. Eurygaster spp. Leptocoris spp., Nezara spp., Piesma spp., Rhodnius spp., Sahlbergella singularis, Scotinophara spp. und Triatoma spp.;

aus der Ordnung Homoptera zum Beispiel

Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes brassicae, Aonidiella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus spp., Bemisia tabaci, Ceroplaster spp., Chrysomphalus aonidium, Chrysomphalus dictyospermi, Coccus hesperidum, Empoasca spp., Eriosoma larigerum, Erythroneura spp., Gascardia spp., Laodelphax spp., Lecanium corni, Lepidosaphes spp., Macrosiphus spp., Myzus spp., Nephrotettix spp., Nilaparvata spp., Paratoria spp., Pemphigus spp., Planococcus spp., Pseudaulacaspis spp., Pseudococcus spp., Psylla spp., Pulvinaria aethiopica, Quadraspidiotus spp., Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoideus spp., Schizaphis spp., Sitobion spp., Trialeurodes vaporariorum, Trioza erytreae und Unaspis citri;

aus der Ordnung Hymenoptera zum Beispiel

Acromyrmex, Atta spp., Cephus spp., Diprion spp., Diprionidae, Gilpinia polytoma, Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Neodiprion spp., Solenopsis spp. und Vespa spp.;

aus der Ordnung Diptera zum Beispiel

Aedes spp., Antherigona soccata, Bibio hortulanus, Calliphora erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomyia spp., Culex spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Drosophila melanogaster, Fannia spp., Gastrophilus spp., Glossina spp., Hypoderma spp., Hyppobosca spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza spp., Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp.,



Oscinella frit, Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis pomonella, Sciara spp., Stomoxys spp., Tabanus spp., Tannia spp. und Tipula spp.;

aus der Ordnung Siphonaptera zum Beispiel

Ceratophyllus spp. und Xenopsylla cheopis;

aus der Ordnung Thysanura zum Beispiel

Lepisma saccharina und

aus der Ordnung Acarina zum Beispiel

Acarus siro, Aceria sheldoni, Aculus schlechtendali, Amblyomma spp., Argas spp., Boophilus spp., Brevipalpus spp., Bryobia praetiosa, Calipitimerus spp., Chorioptes spp., Dermayssus gallinae, Eotetranychus carpini, Eriophyes spp., Hyalomma spp., Ixodes spp., Olygonychus pratensis, Ornithodoros spp., Panonychus spp., Phyllocoptruta oleivora, Polyphagotarsonemus latus, Psoroptes spp., Rhipicephalus spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Tarsonemus spp. und Tetranychus spp..

Mit den erfindungsgemässen Wirkstoffen kann man insbesondere an Pflanzen, vor allem an Nutz- und Zierpflanzen in der Landwirtschaft, im Gartenbau und im Forst, oder an Teilen, wie Früchten, Blüten, Laubwerk, Stengeln, Knollen oder Wurzeln, solcher Pflanzen auftretende Schädlinge des erwähnten Typus bekämpfen, d. h. eindämmen oder vernichten, wobei zum Teil auch später zuwachsende Pflanzenteile noch gegen diese Schädlinge geschützt werden.

Als Zielkulturen kommen sowohl natürliche als auch durch züchterische oder genetische Verfahren veränderte Kulturen in Frage, insbesondere Getreide, wie Weizen, Gerste, Roggen, Hafer, Reis, Mais oder Sorghum; Rüben, wie Zucker- oder Futterrüben; Obst, z. B. Kern-, Stein- und Beerenobst, wie Äpfel, Birnen, Pflaumen, Pfirsiche, Mandeln, Kirschen oder Beeren, z. B. Erdbeeren, Himbeeren oder Brombeeren; Hülsenfrüchte, wie Bohnen, Linsen, Erbsen oder Soja; Oelfrüchte, wie Raps, Senf, Mohn, Oliven, Sonnenblumen, Kokos, Rizinus, Kakao oder Erdnüsse; Gurkengewächse, wie Kürbisse, Gurken oder Melonen; Fasergewächse, wie Baumwolle, Flachs, Hanf oder Jute; Citrusfrüchte, wie Orangen, Zitronen, Pampelmusen oder Mandarinen; Gemüse, wie Spinat, Kopfsalat, Spargel, Kohllarten, Möhren, Zwiebeln, Tomaten, Kartoffeln oder Paprika; Lorbeergewächse, wie Avocado, Cinnamonium oder Kampfer; sowie Tabak, Nüsse, Kaffee, Eierfrüchte, Zuckerrohr, Tee, Pfeffer, Weinreben, Hopfen, Bananengewächse, Naturkautschukgewächse und Zierpflanzen, in Betracht.

Die erfindungsgemässen Wirkstoffe eignen sich besonders zur Bekämpfung von Insekten und Vertetern der Ordnung Acarina, insbesondere von pflanzenschädigenden fressenden Insekten, wie *Anthonomus grandis*, *Diabrotica balteata*, *Heliothis virescens*-Larven, *Plutella xylostella* und *Spodoptera littoralis*-Larven, und Spinnmilben, wie *Tetranychus* spp., in Baumwoll-, Obst-, Zitrus-, Mais-, Soja-, Raps- und Gemüse-Kulturen.

Weitere Anwendungsgebiete der erfindungsgemässen Wirkstoffe sind der Schutz von Vorräten und Lagern und von Material sowie im Hygienesektor insbesondere der Schutz von warmblütigen Tieren, einschliesslich Farmtieren, wie Kühen, Schweinen, Schafen und Ziegen, Geflügel wie Hühnern, Truthühnern und Gänsen, Felltieren wie Nerzen, Füchsen, Chinchillas, Kaninchen und ähnlichen, sowie Haus- bzw. Schosstieren wie Katzen und Hunde und sogar Menschen vor Schädlingen des erwähnten Typus.

So bildet der Befall von Flöhen an Haus- und Schosstieren immer noch ein nur unzureichend gelöstes Problem für den Tierbesitzer. Aufgrund seines komplizierten Lebenszyklus ist keine der bekannten Methoden zur Bekämpfung von Flöhen rundum zufriedenstellend, insbesondere, weil die meisten bekannten Methoden prinzipiell auf die Bekämpfung der ausgewachsenen Flöhe im Fell ausgerichtet sind und die unterschiedlichen juvenilen Stadien der Flöhe, die nicht nur im Fell des Tieres, sondern auch auf dem Boden, auf Teppichen, auf dem Schlafplatz des Tieres, auf Stühlen, im Garten und all den andern Plätzen, mit denen das befallene Tier in Berührung kommt, existieren, völlig ausser acht lassen. Die Flohbehandlung ist meistens aufwändig und muss über längere Zeiträume fortgesetzt werden, wobei sich der Erfolg meistens erst dann einstellt, wenn man nicht nur das befallene Tier, z.B. den Hund oder die Katze, behandelt, sondern gleichzeitig alle Plätze an denen sich das befallene Tier häufig aufhält.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I kann man allein oder in Kombination mit anderen Bioziden einsetzen. Man kann sie z.B. zur Erhöhung der Wirkung mit Pestiziden dergleichen Wirkungsrichtung oder zur Verbreiterung des Wirkungsspektrums mit Substanzen anderer Wirkungsrichtung kombinieren. Sofern man das Wirkungsspektrum auf Endoparasiten, wie z.B. Würmer, ausdehnen möchte, kombiniert man die Verbindungen der Formel I zweckmässigerweise mit Substanzen, die endoparasitizide Eigenschaften aufweisen. Man kann sie selbstverständlich auch in Kombination mit antibakteriellen Mitteln verwenden. Da die Verbindungen der Formel I Adultizide darstellen, d.h. da sie vor allem gegen die ausgewachsenen Stadien der Zielparasiten wirken, kann der Zusatz von Pestiziden, die eher die juvenilen Parasitenstadien angreifen sehr vorteilhaft sein. Auf diese Weise



erfasst man nämlich das ganze Populationsspektrum der Parasiten und trägt ausserdem noch wesentlich zur Vermeidung von Resistenzbildung bei.

Die gute pestizide Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I entspricht einer Abtötungsrate (Mortalität) von mindestens 50-60 % der erwähnten Schädlinge.

Die Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen und der sie enthaltenden Mittel gegen tierische Schädlinge lässt sich durch Zusatz von anderen Insektiziden und/oder Akariziden wesentlich verbreitern und an gegebene Umstände anpassen. Als Zusätze kommen zum Beispiel Vertreter der folgenden Wirkstoffklassen in Betracht: Organische Phosphorverbindungen, Nitrophenole und Derivate, Formamidine, Harnstoffe, Carbamate, Pyrethroide, chlorierte Kohlenwasserstoffe und *Bacillus thuringiensis*-Präparate.

Die Verbindungen der Formel I werden in unveränderter Form oder vorzugsweise zusammen mit den in der Formulierungstechnik üblichen Hilfsmitteln eingesetzt und können daher beispielsweise zu emulgierbaren Konzentraten, direkt versprüh- oder verdünnbaren Lösungen, verdünnten Emulsionen, Spritzpulvern, löslichen Pulvern, Stäubemitteln, Granulaten, auch Verkapselungen in polymeren Stoffen in bekannter Weise verarbeitet werden. Die Anwendungsverfahren, wie Versprühen, Vernebeln, Verstäuben, Verstreuen oder Giessen, werden ebenso wie die Mittel den angestrebten Zielen und den gegebenen Verhältnissen entsprechend gewählt und bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Die Formulierung, das heisst die den Wirkstoff der Formel I, beziehungsweise Kombinationen dieser Wirkstoffe mit anderen agrochemischen Wirkstoffen, und gegebenenfalls einen festen oder flüssigen Zusatzstoff enthaltenden Mittel, Zubereitungen oder Zusammensetzungen, werden in bekannter Weise hergestellt, zum Beispiel durch inniges Vermischen und/oder Vermahlen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, wie beispielsweise mit Lösungsmitteln, festen Trägerstoffen, und gegebenenfalls oberflächenaktiven Verbindungen (Tensiden) und bildet ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung.

Als Lösungsmittel können in Frage kommen: Aromatische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt die Fraktionen C₈ bis C₁₂ von Alkylbenzolen wie Xylogemische oder alkylierte Naphthaline, aliphatische oder cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan, Paraffine oder Tetrahydronaphthalin, Alkohole wie Ethanol, Propanol oder Butanol, und Glykole sowie deren Ether und Ester, wie Propylenglykol, Dipropylenglykolether, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonomethyl- oder -ethylether, Ketone, wie Cyclohexanon, Isophoron oder Diacetanolalkohol, starke polare Lösungsmittel, wie N-Methyl-2-pyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder

Dimethylformamid oder Wasser, Pflanzenöle, wie Raps-, Rizinus-, Kokosnuss- oder Sojaöl; gegebenenfalls auch Silikonöle.

Als feste Trägerstoffe, beispielsweise für Stäubemittel und dispergierbare Pulver, werden in der Regel natürliche Gesteinsmehle verwendet, wie Calcit, Talkum, Kaolin, Montmorillonit oder Attapulgit. Zur Verbesserung der physikalischen Eigenschaften können auch hochdisperse Kieselsäuren oder hochdisperse saugfähige Polymerisate zugesetzt werden. Als gekörnte, adsorptive Granulatträger kommen poröse Typen, wie Bimsstein, Ziegelbruch, Sepiolit oder Bentonit, als nicht sorptive Trägermaterialien Calcit oder Sand in Frage. Darüberhinaus kann eine Vielzahl von granulierten Materialien anorganischer oder organischer Natur, wie insbesondere Dolomit oder zerkleinerte Pflanzenrückstende, verwendet werden.

Als oberflächenaktive Verbindungen kommen je nach Art des zu formulierenden Wirkstoffes der Formel I oder der Kombinationen dieser Wirkstoffe mit andern Insektiziden oder Akariziden nichtionogene, kation- und/oder anionaktive Tenside mit guten Emulgier-, Dispergier- und Netzeigenschaften in Betracht. Unter Tensiden sind auch Tensidgemische zu verstehen.

Geeignete anionische Tenside können sowohl sogenannte wasserlösliche Seifen als auch wasserlösliche synthetische oberflächenaktive Verbindungen sein.

Als Seifen eignen sich die Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierten Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren (C_{10} - C_{22}), wie die Natrium- oder Kalium-Salze der Oel- oder Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, die beispielsweise aus Kokosnuss- oder Tallöl gewonnen werden können. Ferner sind als Tenside auch die Fettsäuremethyl-aurinsalze zu erwähnen.

Häufiger werden jedoch sogenannte synthetische Tenside verwendet, insbesondere Fettsulfonate, Fettsulfate, sulfonierte Benzimidazolderivate oder Alkylarylsulfonate.

Die Fettsulfonate oder -sulfate liegen in der Regel als Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze vor und weisen im allgemeinen einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen auf, wobei Alkyl auch den Alkylteil von Acylresten einschliesst, beispielsweise das Natrium- oder Calcium-Salz der Ligninsulfonsäure, des Dodecylschwefelsäureesters oder eines aus natürlichen Fettsäuren hergestellten Fettalkoholsulfatgemisches. Hierher gehören auch die Salze der Schwefelsäureester und Sulfonsäuren von Fettalkohol-Ethylenoxid-Addukten. Die sulfonierten Benzimidazolderivate enthalten vorzugsweise 2 Sulfonsäuregruppen und einen Fettsäurerest mit etwa 8-22 C-Atomen. Alkylarylsulfonate sind zum

Beispiel die Natrium-, Calcium- oder Triethanolaminsalze der Dodecylbenzolsulfonsäure, der Dibutylnaphthalinsulfonsäure oder eines Naphthalinsulfonsäure-Formaldehydkondensationsproduktes. Ferner kommen auch entsprechende Phosphate, wie zum Beispiel Salze des Phosphorsäureesters eines p-Nonylphenol-(4-14)-Ethylenoxid-Adduktes oder Phospholipide in Frage.

Als nichtionische Tenside kommen in erster Linie Polyglykoetherderivate von aliphatischen oder cycloaliphatischen Alkoholen, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren und Alkylphenolen in Frage, die 3 bis 30 Glykoethergruppen und 8 bis 20 Kohlenstoffatome im (aliphatischen) Kohlenwasserstoffrest und 6 bis 18 Kohlenstoffatome im Alkylrest der Alkylphenole enthalten können. Weiterhin geeignete nichtionische Tenside sind die wasserlöslichen 20 bis 250 Ethylenglykoethergruppen und 10 bis 100 Propylenglykoethergruppen enthaltenden Polyethylenoxid-Addukte an Polypropylenglykol, Ethylendiaminopolypropylenglykol und Alkylpolypropylenglykol mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette. Die genannten Verbindungen enthalten üblicherweise pro Propylenglykol-Einheit 1 bis 5 Ethylenglykol-Einheiten.

Als Beispiele nichtionischer Tenside seien Nonylphenolpolyethoxyethanole, Ricinusulpolyglykoether, Polypropylen-Polyethylenoxid-Addukte, Tributylphenoxypolyethoxyethanol, Polyethylenglykol und Oktylphenoxypolyethoxyethanol erwähnt. Ferner kommen auch Fettsäureester von Polyoxyethylensorbitan, wie das Polyoxyethylensorbitan-trioleat in Betracht.

Bei den kationischen Tensiden handelt es sich vor allem um quarternäre Ammoniumsalze, welche als N-Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen enthalten und als weitere Substituenten niedrige, gegebenenfalls halogenierte Alkyl-, Benzyl- oder niedrige Hydroxyalkylreste aufweisen. Die Salze liegen vorzugsweise als Halogenide, Methylsulfate oder Ethylsulfate vor, beispielsweise das Stearyltrimethylammoniumchlorid oder das Benzyl-di-(2-chlorethyl)-ethylammoniumbromid.

Die in der Formulierungstechnik gebräuchlichen Tenside sind beispielsweise in folgenden Publikationen beschrieben:

"Mc Cutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual", McPublishing Corp., Glen Rock, NJ, USA, 1988",

H. Stache, "Tensid-Taschenbuch", 2. Aufl., C. Hanser Verlag München, Wien 1981.

M. and J. Ash. "Encyclopedia of Surfactants", Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-1981.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich u.a. auch durch eine ausgezeichnete Antifloh-wirkung aus, wobei nicht nur adulte Flöhe rasch abgetötet werden, sondern auf Umwegen auch die juvenile Flohstadien. Flohlarven, die aus den Floheiern schlüpfen ernähren sich im wesentlichen von den Ausscheidungen der erwachsenen Flöhe. Da die erfindungsgemäs-sen Verbindungen der Formel I bzw. die adulten Flöhe sehr rasch abtötet, fehlen die not-wendigen Ausscheidungen, und den Jungstadien wird der Nährboden entzogen, so dass diese zugrunde gehen bevor sie das Adultenstadium erreichen.

Ein bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung besteht somit in einem Verfahren zur Bekämpfung von Parasiten an Menschen, Haus-, Nutz- und Schosstieren, dadurch gekennzeichnet, dass ein Mittel, welches mindestens eine Verbindung der Formel I, oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthält, systemisch oder vorzugsweise topikal in einer wirksamen Menge an den Warmblüter verabreicht.

Die Langzeitwirkung wird mit der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I mit ver-schiedenen Applikationsformen erreicht, z.B. indem man die Aktivsubstanz in formulierter Form äusserlich oder innerlich an das zu behandelnden Tieres verabreicht. Formuliert heisst in diesem Fall z.B. in Form eines Pulvers, einer Tablette, eines Granulats, in Lipo-somen, einer Kapsel, einer Emulsion, eines Schaumes, eines Sprays, in mikroenkapsu-lierter Form, als Pour-on, als Spot.on. Selbstverständlich können alle oral zu verabreichen-en Kompositionen neben üblichen Formulierungsstoffen weitere Zusätze enthalten, die die freiwillige orale Aufnahme durch das Wirtstier fördern, z.B. geeignete Duft- und Aroma- und Geschmacksstoffe.

Perkutane Applikation, z.B. durch subkutane oder intramuskuläre Injektion oder als Implantatpräparat in Form eines Implantates, bzw. topikale Verwendung z. B. in Form eines Pflasters oder Spot-on, stellt aufgrund ihrer einfachen Ausführbarkeit einen der bevorzugten Gegenstände dieser Erfindung dar. Eine weitere Applikationsart ist der orale Applikation, z.B. in Form einer Tablette. Perkutane und topikale Anwendungsformen sind von beson-derer Wirksamkeit und zeigen hervorragende Resultate.

Die Applikationsformen schliessen beispielsweise die subkutane, intramuskuläre und intravenöse Verabreichung injizierbarer Formen ein. Dabei können ausser den übli-chen Spritzen mit Nadeln auch nadellose Druckstossapparate verwendet werden.

Als topikale Applikationsform sind Pour-on- und Spot-on-Formulierungen besonders bevorzugt. Es können aber auch Verabreichungen als Spray, Salben, Lösungen oder Puder zweckdienlich sein.

Durch Wahl einer geeigneten Formulierung ist es möglich das Eindringungsvermögen der Wirkstoffe in das lebende Gewebe des Wirtstieres zu fördern bzw. dessen Verfügbarkeit aufrecht zu erhalten. Dies ist von Bedeutung, wenn z.B. eher schwerlösliche Wirkstoffe eingesetzt werden, deren geringe Löslichkeit eine löslichkeitsfördernde Massnahme erfordern, da in diesen Fällen die Körperflüssigkeit des Tieres nur geringe Mengen der Wirkstoffe auf einmal zu lösen vermag.

Ferner kann eine erfindungsgemässe Verbindung der Formel I zum Erzielen einer stark verzögerten Wirkstoffabgabe auch in einer Matrixformulierung vorliegen, die auf physikalische Weise seine Freisetzung und vorzeitige Ausscheidung verhindert und die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs aufrechterhält. Diese Matrixformulierung wird in den Körper, z.B. intramuskulär oder subkutan, injiziert und verbleibt dort als eine Art Depot, aus dem der Wirkstoff kontinuierlich freigesetzt wird. Derartige Matrixformulierungen sind dem Fachmann bekannt. Es handelt sich dabei im allgemeinen um wachsartige, halb feste Substanzen, wie z.B. pflanzliche Wachse und Polyethylenglykole mit hohem Molekulargewicht oder aber um feste Polymerformulierungen wie z.B. sogenannte Microspheres.

Die Freigaberate der Aktivsubstanz aus dem Implantat und damit die Zeitspanne, in der das Implantat eine Wirkung zeigt, wird im allgemeinen von der Genauigkeit der Eichung (Wirkstoffmenge im Implantat) des Implantats, der Umgebung des Implantats und der Polymerformulierung aus der das Implantat hergestellt ist, bestimmt.

Die Verabreichung von veterinärmedizinischen Zusätzen zum Tierfutter ist auf dem Gebiet der Tiergesundheit bestens bekannt. Üblicherweise wird zunächst ein sogenanntes Premix (Vormixtur) hergestellt, in dem die Aktivsubstanz in einer Flüssigkeit dispergiert und verteilt in festen Trägermaterialien vorliegt. Dieses Premix kann normalerweise in einer Menge von der gewünschten Endkonzentration im Futter, etwa 1 bis 800 mg d' pro kg Premix enthalten.

Da die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I durch die Bestandteile des Premixes hydrolysiert werden können, sollten sie in einer Schutzmatrix, z.B. in Gelatine, eingewickelt werden, bevor sie dem Premix zugesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch den Aspekt der Bekämpfung von Parasiten, der sich dadurch kennzeichnet, dass man eine vor Hydrolyse geschützte Verbindung der Formel I an das Wirtstier mit dem Futter verabreicht.

Eine erfindungsgemässe Verbindung der Formel I wird zweckmässigerweise in einer Dosierung von 0,01 bis 800, vorzugsweise 0,1 bis 200, insbesondere 0,5 bis 30 mg/kg Körpergewicht in Bezug auf das Wirtstier appliziert.

Eine gute Dosis, die regelmässig an das Wirtstier verabreicht werden kann, liegt bei 0,5 bis 100, vorzugsweise 0,1 bis 40 mg/kg Körpergewicht. Die Verabreichung erfolgt in geeigneten, von der Applikationsart und dem Körpergewicht abhängigen Intervallen.

Die Gesamtdosis kann bei gleichem Wirkstoff von einer Tiergattung zur anderen und auch innerhalb einer Tiergattung variieren, da sie u.a. vom Gewicht, dem Alter und der Konstitution des Wirtstieres abhängt.

Bei der erfindungsgemässen Verwendung wird die erfindungsgemässe Verbindung der Formel I normalerweise nicht in reiner Form appliziert, sondern vorzugsweise in Form eines Mittels, das neben dem Wirkstoff applikationsfördernde Bestandteile enthält, wobei solche Bestandteile in Frage kommen, die dem Wirtstier zuträglich sind. Selbstverständlich können neben der erfindungsgemässen Bekämpfung der adulten Parasiten zusätzlich mit konventionellen Methoden, die juvenilen Flohstadien bekämpft werden, letzteres ist jedoch nicht zwingend notwendig.

Derartige erfindungsgemäss anzuwendende Mittel enthalten in der Regel 0,1 bis 99 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 95 Gew.-%, einer erfindungsgemässen Verbindung der Formel I und 99,9 bis 1 Gew.-%, insbesondere 99,9 bis 5 Gew.-%, eines festen oder flüssigen, physiologisch verträglichen Trägerstoffs, darunter 0 bis 25 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 25 Gew.-%, eines untoxischen Dispergiermittels.

Während als Handelsware eher konzentrierte Mittel bevorzugt werden, verwendet der Endverbraucher in der Regel verdünnte Mittel.

Solche Mittel können noch weitere Zusätze wie Stabilisatoren, Entschäumer, Viskositätsregulatoren, Bindemittel, Haftmittel sowie andere Wirkstoffe zur Erzielung spezieller Effekte enthalten.

Als Formulierungshilfsstoffe können die aus der veterinärmedizinischen Praxis für orale, perkutane und topikale bekannten, physiologisch verträglichen Trägerstoffe eingesetzt werden. Nachfolgend seien einige Beispiele genannt.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinyl-pyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fliebsregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne können mit geeigneten, gegebenenfalls magensaftresistenten, Ueberzügen versehen werden, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, oder Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von magensaftresistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe, Aromastoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können. Bevorzugt sind u.a. Kapseln, die sowohl leicht zerbröckeln als auch unzerkaut geschluckt werden können.

Die Pour-on- bzw. Spot-on-Methode besteht darin, dass man die Verbindung der Formel I auf eine lokal begrenzte Haut- oder Fellpartie, vorteilhafterweise am Nacken oder Rückgrat des Tieres aufträgt. Dies geschieht z.B. dadurch, dass man einen Tupfer oder Spritzer der Pour-on- bzw. Spot-on-Formulierung auf eine relativ kleine Fläche des Fells gibt, von wo

aus sich die Aktivsubstanz wegen der spreitenden Bestandteile der Formulierung und unterstützt von den Bewegungen des Tieres nahezu selbständig über weite Bereiche des Fells verteilt.

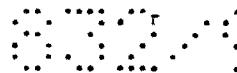
Pour-on- bzw. Spot-on-Formulierungen enthalten zweckmässigerweise Träger, die die rasche Verteilung auf der Hautoberfläche bzw. im Fell des Wirtstieres fördern und im allgemeinen als spreitende Öle bezeichnet werden. Geeignet sind z.B. ölige Lösungen; alkoholische und isopropanolische Lösungen, wie z.B. Lösungen von 2-Octyldodecanol oder Oleylalkohol; Lösungen in Estern von Monocarbonsäuren, wie Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Laurinsäureoxalester, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Hexyllaurat, Oleyl-oleat, Decyloleat, Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12} - C_{18} ; Lösungen von Estern von Dicarbonsäuren, wie Di-butylphthalat, Di-isopropylisophthalat, Adipinsäurediisopropylester, Di-n-butyladipat oder auch Lösungen von Estern aliphatischer Säuren, z.B. Glykolen. Es kann von Vorteil sein, wenn zusätzlich ein Dispersionsmittel aus der pharmazeutischen oder kosmetischen Industrie bekanntes Dispergiermittel anwesend ist. Beispiele sind Pyrrolidin-2-on, N-Alkylpyrrolidin-2-on, Aceton, Polyethylenglykol und seine Ether und Ester, Propylenglykol oder synthetische Triglyceride.

Die öligen Lösungen umfassen z.B. pflanzliche Öle, wie Olivenöl, Erdnussöl, Sesamöl, Kiefernöl, Leinöl oder Rizinusöl. Die pflanzlichen Öle können auch in epoxidierter Form vorliegen. Man kann auch Paraffine und Silikonöle verwenden.

Im allgemeinen enthält eine Pour-on- bzw. Spot-on-Formulierung 1 bis 20 Gewichts-% einer Verbindung der Formel I, 0,1 bis 50 Gewichts-% Dispergiermittel und 45 bis 98,9 Gewichts-% Lösungsmittel.

Die Pour-on- bzw. Spot-on-Methode lässt sich besonders vorteilhaft bei Herdentieren, wie Rindern, Pferden, Schafen oder Schweinen einsetzen, bei denen es schwierig oder zeitintensiv ist sämtliche Tiere oral oder via Injektion zu behandeln. Wegen ihrer Einfachheit kann diese Methode natürlich auch bei allen andern Tieren, auch einzelnen Haus- oder Wildtieren eingesetzt werden und erfreut sich grosser Beliebtheit bei den Tierhaltern, so dass sie ohne den fachmännischen Beistand des Veterinärs durchgeführt werden kann.

Für die oralen bzw. perkutanen Verabreichung eignen sich ölige Injektionslösungen oder Suspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethyloleat, oder Triglyceride verwenden kann. Auch Injektionslösungen oder Suspensionen, welche viskositätserhöhende



Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten.

Die Präparate der vorliegenden Erfindung können in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt werden. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele dienen lediglich der Illustration der Erfindung, ohne sie einzuschränken.

Insbesondere setzen sich bevorzugte Formulierungen folgendermassen zusammen:

(% = Gewichtsprozent)

Emulgierbare Konzentrate:

Aktiver Wirkstoff:	1 bis 90 %, bevorzugt 5 bis 20 %
oberflächenaktives Mittel:	1 bis 30 %, bevorzugt 10 bis 20 %
flüssiges Trägermittel:	5 bis 94 %, bevorzugt 70 bis 85 %

Stäube:

Aktiver Wirkstoff:	0,1 bis 10 %, bevorzugt 0,1 bis 1 %
festes Trägermittel:	99,9 bis 90 %, bevorzugt 99,9 bis 99 %

Suspension-Konzentrate:

Aktiver Wirkstoff:	5 bis 75 %, bevorzugt 10 bis 50 %
Wasser:	94 bis 24 %, bevorzugt 88 bis 30 %
oberflächenaktives Mittel:	1 bis 40 %, bevorzugt 2 bis 30 %

Benetzbare Pulver:

Aktiver Wirkstoff:	0,5 bis 90 %, bevorzugt 1 bis 80 %
oberflächenaktives Mittel:	0,5 bis 20 %, bevorzugt 1 bis 15 %
festes Trägermaterial:	5 bis 95 %, bevorzugt 15 bis 90 %

Granulate:

Aktiver Wirkstoff:	0,5 bis 30 %, bevorzugt 3 bis 15 %
festes Trägermittel:	99,5 bis 70 %, bevorzugt 97 bis 85 %

163
832.99
162Injektionslösung:

Aktiver Wirkstoff:	0.1 bis 10 %, bevorzugt 0.5 bis 5 %
Nichtionisches Tensid	0.1 bis 30 %, bevorzugt 0.5 bis 10 %
Gemisch aus Ethanol und Propylenglykol	60 bis 99 %, bevorzugt 85 bis 90 %

Injektionssuspension (wässrig oder ölig):

Aktiver Wirkstoff:	0.1 bis 20 %, bevorzugt 1 bis 10 %
Nichtionisches Tensid	0.1 bis 20 %, bevorzugt 1 bis 10 %
Wasser bzw. Pflanzenöl	60 bis 99 %, bevorzugt 85 bis 95 %

Die Mittel können auch weitere Zusätze wie Stabilisatoren, z.B. gegebenenfalls epoxidierte Pflanzenöle (epoxidiertes Kokosnussöl, Rapsöl oder Sojaöl), Entschäumer, z.B. Silikonöl, Konservierungsmittel, Viskositätsregulatoren, Bindemittel, Haftmittel sowie Dünger oder andere Wirkstoffe zur Erzielung spezieller Effekte enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung, schränken jedoch deren Umfang in keiner Weise ein. Temperaturen werden in Grad Celsius angegeben. Das Symbol 'h' steht für Stunde.

1. SynthesebeispieleBeispiel 1.1: 3-(4-Bromphenyl)-6-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin

a) In 120 ml Chloroform werden 40.6 g 2,6-Difluoracetophenon vorgelegt und mit 0.1 g Aluminiumchlorid versetzt. Danach tropft man bei 0°C 37 g Brom in 240 ml Chloroform dazu und rührt 1 h bei 0°C nach. Danach lässt man das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen und engt das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Man erhält auf diese Weise 2-Brom-1-(2,6-difluorphenyl)-ethanon vom Sdp. 101-110°C bei 9 mbar.

b) In 290 ml Dimethoxyethan werden 24.2 g 4-Brombenzoesäurehydrazid und 9.17 g Silberacetat vorgelegt. Die braune Suspension wird auf 60°C erhitzt, mit 12.9 g 2-Brom-1-(2,6-difluorphenyl)-ethanon versetzt und anschliessend 48 h unter Rückflusskühlung (ca. 85°C) gerührt. Die Suspension wird auf 40°C abgekühlt, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Kieselgel; Dichlormethan/n-Hexan 1:1) gereinigt. Man erhält auf diese Weise die Titelverbindung vom Smp. 167-169°C.



Beispiel 1.2: 6-(2,6-Difluorphenyl)-3-(4'-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)-[1,2,4]triazin

In 1.8 ml 1,2-Dimethoxyethan werden 244 mg 3-(4-Bromphenyl)-6-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin vorgelegt und der Reihe nach mit 2.5 mg Bis-(Triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid, 159 mg 4-Trifluormethoxyphenylborsäure und 176 mg Natriumhydrogencarbonat in 1.8 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird danach 5 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Suspension auf 1 N Natronlauge gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird in einem Minimum an heissem Essigsäureethylester gelöst, klarfiltriert und bei 0°C kristallisiert. Man erhält auf diese Weise die Titelverbindung vom Smp. 199-202°C.

Beispiel 1.3: 6-(4-Bromphenyl)-3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin

a) In 30 ml absolutem Methanol werden unter Stickstoff 3.15 g Methylthio-2,6-difluorobenzimidiniumiodid gelöst und mit 1.32 g t-Butylcarbazat versetzt. Nach 17 h Rührens bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhält so N'-[(2,6-Difluorphenyl)-iminomethyl]-hydrazincarbonsäure-t-butylester in Form eines gelblichen Schaumes. Dieses wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

b) In 150 ml Methanol werden 19.9 g 4-Bromacetophenon unter Stickstoff vorgelegt und mit 14.7 ml Isopentylnitrit versetzt. Zu dieser Lösung tropft man bei 17-23°C 22.2 ml einer 5.4 M Lösung von Natriummethylat in Methanol. Nach 70 h Rührens bei Raumtemperatur wird die orange Suspension am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mit 300 ml Wasser versetzt und mit 60 ml 2 N Salzsäure sauer gestellt. Die resultierende, gelbe Suspension wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen, der Filterkuchen in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Essigsäureethylester/Toluol umkristallisiert. Man erhält so (4-Bromphenyl)-oxoacetaldehydoxim als farbloses Pulver.

c) Eine Mischung von 200 mg N'-[(2,6-Difluorphenyl)-iminomethyl]-hydrazincarbonsäure-t-butylester, 114 mg (4-Bromphenyl)-oxoacetaldehydoxim und 123 mg Natriumacetat in 1.5 ml Eisessig wird während 3 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird der Reihe nach mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und

gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (1% Methanol in Dichlormethan) gereinigt. Man erhält so die Titelverbindung vom Smp. 180-1°C.

Beispiel 1.4: 3-(2,6-Difluorphenyl)-6-(4'-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)-[1,2,4]triazin

Analog zum Verfahren wie in Beispiel 1.2 angegeben erhält man durch Pd-katalysierte Kupplung von 6-(4-Bromphenyl)-3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin mit 4-Trifluoromethoxyphenylborsäure die Titelverbindung vom Smp. 225-30°C.

Beispiel 1.5: 3-(4-Bromphenyl)-5-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin

a) In 13.6 ml DMSO werden 5 g 2,6-Difluoracetophenon vorgelegt und 2.7 ml Brom (8.8 M in Wasser) zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 40°C steigt. Nach der vollständigen Brom-Zugabe wird während 30 Min. auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur giesst man das Reaktionsgemisch in 100 ml Dichlormethan, versetzt die Lösung unter Rühren mit Natriumsulfat und festem Natriumbicarbonat, filtriert ab und engt das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan flashchromatographiert. Man erhält so (2,6-Difluorphenyl)-oxoacetaldehyd als farbloses, viskoses Oel.

b) In 15 ml Methanol werden 2 g (2,6-Difluorphenyl)-oxoacetaldehyd bei Raumtemperatur vorgelegt und mit 1.59 g 4-Bromphenylhydrazid versetzt, welches dabei vollständig in Lösung geht. Nach 2 h Rührens bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit wenig kaltem Methanol nachgewaschen. Man erhält so 4-Brombenzoesäure-[2-(2,6-difluorphenyl)-2-oxoethyliden]-hydrazid, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt

Das Reaktionsgemisch von 1.85 g 4-Brombenzoesäure-[2-(2,6-difluorphenyl)-2-oxoethyliden]-hydrazid und 0.77 g Ammoniumacetat wird in 15ml Eisessig während 14 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumbicarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (5% Essigsäureethylester in Toluol) gereinigt. Man erhält so die Titelverbindung in Form gelber Kristalle.



Beispiel 1.6: 5-(2,6-Difluorphenyl)-3-(4'-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)-[1,2,4]triazin

Analog zum Verfahren wie in Beispiel 1.2 angegeben erhält man durch Pd-katalysierte Kupplung von 150 mg 3-(4-Bromphenyl)-5-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin mit 97 mg 4-Trifluoromethoxyphenyl-borsäure die Titelverbindung vom Smp. 159-60°C.

Beispiel 1.7: 6-(4-Chlorbenzylamino)-3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin

a) In 500 ml Toluol werden bei Raumtemperatur 30 g N'-[(2,6-Difluorphenyl)-imino-methyl]-hydrazincarbonsäure-t-butylester und 23,8 g Glyoxylsäureethylester während 4 h bei 70°C gerührt, das Reaktionsgemisch danach eingengt, 200 ml Ameisensäure zugefügt und 5 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingengt, der Rückstand in 300 ml Ethanol aufgenommen und während 6 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen des Reaktionsgemisches und Umkristallisation aus Essigsäureethylester erhält man 3-(2,6-Difluorphenyl)-[1,2,4]triazin-6(1H)-on vom Smp. 219-226°C.

b) In 20 ml Dioxan werden 1 g 3-(2,6-Difluorphenyl)-[1,2,4]triazin-6(1H)-on vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 0,73 g POCl₃ versetzt. Danach werden innert 5 min. 0,48 g Triethylamin in 3 ml Dioxan zugetropft und während 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf Eiswasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase abgetrennt und eingengt. Man erhält so 6-Chlor-3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin als gelbes Oel. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

c) In 10 ml Methylenchlorid werden 0,9 g 6-Chlor-3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin vorgelegt und mit 0,57 g 4-Chlorbenzylamin und 0,81g Triethylamin versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt. Man erhält so die Titelverbindung vom Smp. 219-226°C.

Beispiel 1.8: 6-(3-Chlorphenoxy)-3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin

In 10 ml Acetonitril werden 325 mg 6-Chlor-3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin (1.7 b) vorgelegt, 230 mg 3-Chlorphenol und 190 mg Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend mit Essigsäureethylester extrahiert, die Essigesterphase eingengt und mittels Flashchromatographie gereinigt. Man erhält so die Titelverbindung vom Smp. 137°C.

Beispiel 1.9: 6-[2-(4-Chlorphenyl)-vinyl]-3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin

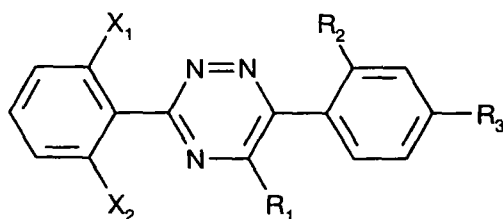
a) In 30 ml Ethanol werden 2.71 g N'-[(2,6-Difluorphenyl)-iminomethyl]-hydrazincarbon-säure-t-butylester mit 1.89 g Methylglyoxal (40%ig in Wasser) versetzt und während 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach eingengt, der Rückstand in 20 ml Ameisensäure aufgenommen und während 5 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in 20 ml Ethanol erneut gelöst, während 2 h unter Rückfluss gekocht, anschliessend eingengt und mittels Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält so 3-(2,6-Difluorphenyl)-6-methyl-[1,2,4]triazin vom Smp. 90-93°C.

b) In 6 ml Tetrahydrofuran werden bei -20°C 1.5 ml n-Butyllithium (1,6M in Hexan) zu 202 mg Diisopropylamin gegeben. Nach 15 min. wird das Reaktionsgemisch auf -50°C gekühlt und 0.414 g 3-(2,6-Difluorphenyl)-6-methyl-[1,2,4]triazin in 2 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 20 min. wird auf -70°C gekühlt, 0.281g 4-Chlorbenzaldehyd in 3 ml Tetrahydrofuran zugetropft und 2 h bei -70°C nachgerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase eingengt und der Rückstand mittels Flashchromatographie gereinigt. Man erhält auf diese Weise 1-(4-Chlorphenyl)-2-[3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin-6-yl]-ethanol als hellbraunes Harz. Nach Umkristallisation aus Diethylether/Hexan erhält man 1-(4-Chloro-phenyl)-2-[3-(2,6-difluoro-phenyl)-[1,2,4]triazin-6-yl]-ethanol als beige Kristalle vom Smp.: 98-102°C.

c) In 10 ml Toluol werden 140 mg 1-(4-Chlorphenyl)-2-[3-(2,6-difluorphenyl)-[1,2,4]triazin-6-yl]-ethanol und 10 mg p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider während 2h unter Rückfluss gekocht, das Reaktionsgemisch anschliessend auf Wasser gegossen, die Toluolphase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Cyclohexan erhält man die Titelverbindung vom Smp.: 135-140°C.

Analog zu den vorgehend beschriebenen Arbeitsweisen lassen sich auch die in den nachfolgenden Tabellen 1 bis 6 genannten Substanzen herstellen. Die Werte der Schmelzpunkte sind in °C angegeben.

Tabelle 1



Nr.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Phys. Daten
1.1	F	F	H	CH ₃	4-(4-F-Ph)	
1.2	F	F	H	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)	171-173°C
1.3	F	F	H	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	119-121°C
1.4	F	F	H	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	121-124°C
1.5	F	F	H	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	165-167°C
1.6	F	F	H	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)	
1.7	F	F	H	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.8	F	F	H	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	195-197°C
1.9	F	F	H	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.10	F	F	H	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
1.11	F	F	H	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.12	F	F	H	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.13	F	F	H	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)	
1.14	F	F	H	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.15	F	F	H	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	174-176°C
1.16	F	F	H	CH ₃	4-Br	115-116°C
1.17	F	F	H	OCH ₃	4-(4-F-Ph)	
1.18	F	F	H	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)	172-173°C
1.19	F	F	H	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
1.20	F	F	H	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	178-179°C
1.21	F	F	H	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	162-163°C
1.22	F	F	H	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)	
1.23	F	F	H	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.24	F	F	H	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.25	F	F	H	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.26	F	F	H	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	

1.27	F	F	H	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.28	F	F	H	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.29	F	F	H	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)	
1.30	F	F	H	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.31	F	F	H	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	182-183°C
1.32	F	F	H	CF ₃	4-(4-F-Ph)	
1.33	F	F	H	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)	
1.34	F	F	H	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
1.35	F	F	H	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
1.36	F	F	H	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
1.37	F	F	H	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)	
1.38	F	F	H	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.39	F	F	H	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.40	F	F	H	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.41	F	F	H	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
1.42	F	F	H	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.43	F	F	H	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.44	F	F	H	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)	
1.45	F	F	H	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.46	F	F	H	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
1.47	F	F	CH ₃	H	4-(4-F-Ph)	
1.48	F	F	CH ₃	H	4-(4-Cl-Ph)	
1.49	F	F	CH ₃	H	4-(3-CF ₃ -Ph)	
1.50	F	F	CH ₃	H	4-(4-CF ₃ -Ph)	
1.51	F	F	CH ₃	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
1.52	F	F	CH ₃	H	4-(4-t-Butyl-Ph)	
1.53	F	F	CH ₃	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.54	F	F	CH ₃	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.55	F	F	CH ₃	H	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.56	F	F	CH ₃	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
1.57	F	F	CH ₃	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.58	F	F	CH ₃	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.59	F	F	CH ₃	H	4-(3-Cl-Ph)	

1.60	F	F	CH ₃	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.61	F	F	CH ₃	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.62	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-F-Ph)
1.63	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.64	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.65	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.66	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.67	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.68	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.69	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.70	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.71	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.72	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.73	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.74	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.75	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.76	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.77	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-F-Ph)
1.78	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.79	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.80	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.81	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.82	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.83	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.84	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.85	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.86	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.87	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.88	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.89	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.90	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.91	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.92	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-F-Ph)

1.93	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.94	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.95	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.96	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.97	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.98	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.99	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.100	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.101	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.102	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.103	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.104	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.105	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.106	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.107	F	Cl	H	H	4-(4-F-Ph)
1.108	F	Cl	H	H	4-(4-Cl-Ph)
1.109	F	Cl	H	H	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.110	F	Cl	H	H	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.111	F	Cl	H	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.112	F	Cl	H	H	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.113	F	Cl	H	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.114	F	Cl	H	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.115	F	Cl	H	H	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.116	F	Cl	H	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.117	F	Cl	H	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.118	F	Cl	H	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.119	F	Cl	H	H	4-(3-Cl-Ph)
1.120	F	Cl	H	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.121	F	Cl	H	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.122	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-F-Ph)
1.123	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.124	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.125	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)

1.126	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.127	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.128	F	Cl	H	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.129	F	Cl	H	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.130	F	Cl	H	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.131	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.132	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.133	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.134	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.135	F	Cl	H	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.136	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.137	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-F-Ph)
1.138	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.139	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.140	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.141	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.142	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.143	F	Cl	H	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.144	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.145	F	Cl	H	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.146	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.147	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.148	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.149	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.150	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.151	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.152	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-F-Ph)
1.153	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.154	F	Cl	H	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.155	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.156	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.157	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.158	F	Cl	H	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)

1.159	F	Cl	H	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.160	F	Cl	H	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.161	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.162	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.163	F	Cl	H	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.164	F	Cl	H	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.165	F	Cl	H	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.166	F	Cl	H	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.167	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-F-Ph)
1.168	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-Cl-Ph)
1.169	F	Cl	CH ₃	H	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.170	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.171	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.172	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.173	F	Cl	CH ₃	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.174	F	Cl	CH ₃	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.175	F	Cl	CH ₃	H	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.176	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.177	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.178	F	Cl	CH ₃	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.179	F	Cl	CH ₃	H	4-(3-Cl-Ph)
1.180	F	Cl	CH ₃	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.181	F	Cl	CH ₃	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.182	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-F-Ph)
1.183	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.184	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.185	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.186	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.187	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.188	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.189	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.190	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.191	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)

1.192	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.193	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.194	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.195	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.196	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.197	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-F-Ph)
1.198	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.199	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.200	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.201	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.202	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.203	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.204	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.205	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.206	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.207	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.208	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.209	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.210	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.211	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.212	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-F-Ph)
1.213	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.214	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.215	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.216	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.217	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.218	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.219	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.220	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.221	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.222	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.223	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.224	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)

1.225	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.226	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.227	Cl	Cl	H	H	4-(4-F-Ph)
1.228	Cl	Cl	H	H	4-(4-Cl-Ph)
1.229	Cl	Cl	H	H	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.230	Cl	Cl	H	H	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.231	Cl	Cl	H	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.232	Cl	Cl	H	H	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.233	Cl	Cl	H	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.234	Cl	Cl	H	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.235	Cl	Cl	H	H	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.236	Cl	Cl	H	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.237	Cl	Cl	H	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.238	Cl	Cl	H	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.239	Cl	Cl	H	H	4-(3-Cl-Ph)
1.240	Cl	Cl	H	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.241	Cl	Cl	H	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.242	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-F-Ph)
1.243	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.244	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.245	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.246	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.247	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.248	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.249	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.250	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.251	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.252	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.253	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.254	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.255	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.256	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.257	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-F-Ph)

1.258	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.259	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.260	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.261	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.262	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.263	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.264	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.265	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.266	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.267	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.268	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.269	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.270	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.271	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.272	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-F-Ph)
1.273	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.274	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.275	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.276	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.277	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.278	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.279	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.280	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.281	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.282	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.283	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.284	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.285	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.286	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.287	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-F-Ph)
1.288	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-Cl-Ph)
1.289	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.290	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-CF ₃ -Ph)

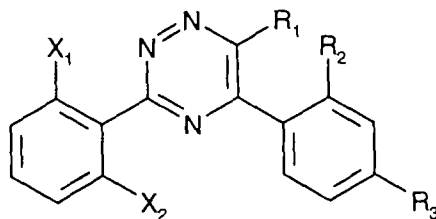
632/99 170

- 43 -

1.291	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.292	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.293	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.294	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.295	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.296	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.297	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.298	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.299	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3-Cl-Ph)
1.300	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.301	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.302	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-F-Ph)
1.303	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.304	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.305	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.306	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.307	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.308	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.309	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.310	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.311	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.312	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.313	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.314	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.315	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.316	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.317	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-F-Ph)
1.318	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.319	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.320	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.321	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.322	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.323	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)

1.324	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.325	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.326	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.327	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.328	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.329	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.330	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.331	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
1.332	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-F-Ph)
1.333	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)
1.334	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
1.335	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
1.336	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
1.337	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
1.338	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
1.339	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
1.340	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
1.341	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
1.342	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
1.343	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
1.344	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)
1.345	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
1.346	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)

Tabelle 2



Nr.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Phys. Daten
2.1	F	F	H	CH ₃	4-(4-F-Ph)	
2.2	F	F	H	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)	
2.3	F	F	H	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
2.4	F	F	H	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
2.5	F	F	H	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
2.6	F	F	H	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)	
2.7	F	F	H	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.8	F	F	H	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.9	F	F	H	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.10	F	F	H	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
2.11	F	F	H	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
2.12	F	F	H	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
2.13	F	F	H	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)	
2.14	F	F	H	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.15	F	F	H	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
2.16	F	F	H	OCH ₃	4-(4-F-Ph)	
2.17	F	F	H	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)	151-152°C
2.18	F	F	H	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	117-118°C
2.19	F	F	H	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	145-146°C
2.20	F	F	H	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	109-111°C
2.21	F	F	H	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)	
2.22	F	F	H	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.23	F	F	H	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	210-211°C
2.24	F	F	H	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.25	F	F	H	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
2.26	F	F	H	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
2.27	F	F	H	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	

832/99

- 46 -

2.28	F	F	H	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)	
2.29	F	F	H	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.30	F	F	H	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	196-197°C
2.31	F	F	H	OCH ₃	4-Br	165-166°C
2.32	F	F	H	CF ₃	4-(4-F-Ph)	
2.33	F	F	H	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)	
2.34	F	F	H	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
2.35	F	F	H	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
2.36	F	F	H	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
2.37	F	F	H	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)	
2.38	F	F	H	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.39	F	F	H	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.40	F	F	H	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.41	F	F	H	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
2.42	F	F	H	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
2.43	F	F	H	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
2.44	F	F	H	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)	
2.45	F	F	H	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.46	F	F	H	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
2.47	F	F	CH ₃	H	4-(4-F-Ph)	
2.48	F	F	CH ₃	H	4-(4-Cl-Ph)	
2.49	F	F	CH ₃	H	4-(3-CF ₃ -Ph)	
2.50	F	F	CH ₃	H	4-(4-CF ₃ -Ph)	
2.51	F	F	CH ₃	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
2.52	F	F	CH ₃	H	4-(4-t-Butyl-Ph)	
2.53	F	F	CH ₃	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.54	F	F	CH ₃	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.55	F	F	CH ₃	H	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.56	F	F	CH ₃	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
2.57	F	F	CH ₃	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
2.58	F	F	CH ₃	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
2.59	F	F	CH ₃	H	4-(3-Cl-Ph)	
2.60	F	F	CH ₃	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	

2.61	F	F	CH ₃	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.62	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-F-Ph)
2.63	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.64	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.65	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.66	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.67	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.68	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.69	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.70	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.71	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.72	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.73	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.74	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.75	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.76	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.77	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-F-Ph)
2.78	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.79	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.80	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.81	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.82	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.83	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.84	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.85	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.86	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.87	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.88	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.89	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.90	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.91	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.92	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-F-Ph)
2.93	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)

2.94	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.95	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.96	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.97	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.98	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.99	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.100	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.101	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.102	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.103	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.104	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.105	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.106	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.107	F	Cl	H	H	4-(4-F-Ph)
2.108	F	Cl	H	H	4-(4-Cl-Ph)
2.109	F	Cl	H	H	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.110	F	Cl	H	H	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.111	F	Cl	H	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.112	F	Cl	H	H	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.113	F	Cl	H	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.114	F	Cl	H	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.115	F	Cl	H	H	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.116	F	Cl	H	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.117	F	Cl	H	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.118	F	Cl	H	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.119	F	Cl	H	H	4-(3-Cl-Ph)
2.120	F	Cl	H	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.121	F	Cl	H	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.122	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-F-Ph)
2.123	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.124	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.125	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.126	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)

2.127	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.128	F	Cl	H	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.129	F	Cl	H	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.130	F	Cl	H	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.131	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.132	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.133	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.134	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.135	F	Cl	H	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.136	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.137	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-F-Ph)
2.138	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.139	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.140	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.141	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.142	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.143	F	Cl	H	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.144	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.145	F	Cl	H	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.146	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.147	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.148	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.149	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.150	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.151	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.152	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-F-Ph)
2.153	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.154	F	Cl	H	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.155	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.156	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.157	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.158	F	Cl	H	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.159	F	Cl	H	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)

2.160	F	Cl	H	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.161	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.162	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.163	F	Cl	H	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.164	F	Cl	H	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.165	F	Cl	H	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.166	F	Cl	H	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.167	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-F-Ph)
2.168	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-Cl-Ph)
2.169	F	Cl	CH ₃	H	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.170	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.171	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.172	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.173	F	Cl	CH ₃	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.174	F	Cl	CH ₃	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.175	F	Cl	CH ₃	H	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.176	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.177	F	Cl	CH ₃	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.178	F	Cl	CH ₃	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.179	F	Cl	CH ₃	H	4-(3-Cl-Ph)
2.180	F	Cl	CH ₃	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.181	F	Cl	CH ₃	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.182	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-F-Ph)
2.183	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.184	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.185	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.186	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.187	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.188	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.189	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.190	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.191	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.192	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)

2.193	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.194	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.195	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.196	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.197	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-F-Ph)
2.198	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.199	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.200	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.201	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.202	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.203	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.204	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.205	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.206	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.207	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.208	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.209	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.210	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.211	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.212	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-F-Ph)
2.213	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.214	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.215	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.216	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.217	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.218	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.219	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.220	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.221	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.222	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.223	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.224	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.225	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)

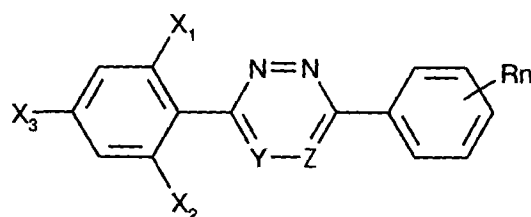
2.226	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.227	Cl	Cl	H	H	4-(4-F-Ph)
2.228	Cl	Cl	H	H	4-(4-Cl-Ph)
2.229	Cl	Cl	H	H	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.230	Cl	Cl	H	H	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.231	Cl	Cl	H	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.232	Cl	Cl	H	H	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.233	Cl	Cl	H	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.234	Cl	Cl	H	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.235	Cl	Cl	H	H	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.236	Cl	Cl	H	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.237	Cl	Cl	H	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.238	Cl	Cl	H	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.239	Cl	Cl	H	H	4-(3-Cl-Ph)
2.240	Cl	Cl	H	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.241	Cl	Cl	H	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.242	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-F-Ph)
2.243	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.244	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.245	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.246	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.247	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.248	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.249	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.250	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.251	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.252	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.253	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.254	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.255	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.256	Cl	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.257	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-F-Ph)
2.258	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)

2.259	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.260	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.261	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.262	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.263	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.264	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.265	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.266	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.267	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.268	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.269	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.270	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.271	Cl	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.272	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-F-Ph)
2.273	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.274	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.275	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.276	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.277	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.278	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.279	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.280	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.281	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.282	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.283	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.284	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.285	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.286	Cl	Cl	H	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.287	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-F-Ph)
2.288	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-Cl-Ph)
2.289	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.290	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.291	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)

2.292	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.293	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.294	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.295	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.296	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.297	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.298	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.299	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3-Cl-Ph)
2.300	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.301	Cl	Cl	CH ₃	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.302	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-F-Ph)
2.303	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.304	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.305	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.306	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.307	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.308	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.309	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.310	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.311	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.312	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.313	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.314	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.315	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.316	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.317	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-F-Ph)
2.318	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.319	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.320	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.321	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.322	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.323	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.324	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)

2.325	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.326	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.327	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.328	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.329	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.330	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.331	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)
2.332	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-F-Ph)
2.333	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)
2.334	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)
2.335	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)
2.336	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)
2.337	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-t-Butyl-Ph)
2.338	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)
2.339	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)
2.340	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)
2.341	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)
2.342	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)
2.343	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)
2.344	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)
2.345	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)
2.346	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)

Tabelle 3

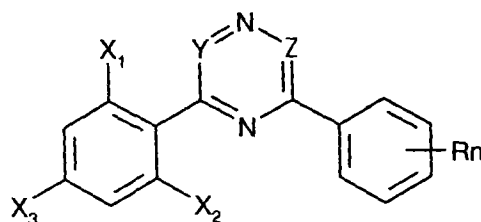


Nr.	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Rn	Phys. Daten ¹⁾
3.1	Cl	H	Cl	N	CH	4-OPh	MH ⁺ : 394
3.2	Cl	H	Cl	N	CH	4-CF ₃	
3.3	Cl	H	Cl	N	CH	4-(3-CF ₃ -Ph)	
3.4	Cl	H	Cl	N	CH	4-(4-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 446
3.5	Cl	H	Cl	N	CH	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	MH ⁺ : 446
3.6	Cl	H	Cl	N	CH	2,4-Cl ₂	MH ⁺ : 369.9
3.7	F	F	H	N	CH	4-(4-CH ₃ -Ph)	MH ⁺ : 360
3.8	F	F	H	N	CH	4-Oph	MH ⁺ : 362.1
3.9	F	F	H	N	CH	4-t-Butyl	MH ⁺ : 362.1
3.10	F	F	H	N	CH	2,6-F ₂	MH ⁺ : 305.9
3.11	F	F	H	N	CH	2,4-Cl ₂	MH ⁺ : 338
3.12	F	F	H	N	CH	4-(4-Cl-Ph)	217-224°C
3.13	F	F	H	N	CH	4-(3-CF ₃ -Ph)	193-194°C
3.14	F	F	H	N	CH	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	214-215°C
3.15	F	F	H	N	CH	4-(4-OCF ₃ -Ph)	225-230°C
3.16	F	F	H	N	CH	4-(4-CF ₃ -Ph)	243-245°C
3.17	F	F	H	N	CH	4-Br	180-181°C
3.18	F	F	H	N	CH	4-(4-F-Ph)	195-197°C
3.19	F	F	H	N	CH	4-(3-Cl-4-F-Ph)	218-220°C
3.20	F	F	H	N	CH	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	205-207°C
3.21	F	F	H	N	CH	4-(4-SCH ₃ -Ph)	199-201°C
3.22	F	F	H	N	CH	4-(3-Cl-Ph)	185-187°C
3.23	F	F	H	N	CH	4-(3-OCH ₃ -Ph)	181-183°C
3.24	F	F	H	N	CH	4-(4-tBu-Ph)	206-207°C
3.25	F	F	H	N	CH	4-(4-OCH ₃ -Ph)	226-229°C
3.26	F	F	H	N	CH	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	235-237°C
3.27	F	F	H	N	CH	4-(2-CF ₃ -Ph)	151-153°C

3.28	F	F	H	CH	N	4-Br	167-169°C
3.29	F	F	H	CH	N	4-(4-F-Ph)	207-209°C
3.30	F	F	H	CH	N	4-(4-Cl-Ph)	216-218°C
3.31	F	F	H	CH	N	4-(3-CF ₃ -Ph)	194-195°C
3.32	F	F	H	CH	N	4-(4-CF ₃ -Ph)	230-232°C
3.33	F	F	H	CH	N	4-(4-OCF ₃ -Ph)	199-202°C
3.34	F	F	H	CH	N	4-(4-t-Butyl-Ph)	187-189°C
3.35	F	F	H	CH	N	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	267-269°C
3.36	F	F	H	CH	N	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	213-214°C
3.37	F	F	H	CH	N	4-(2-CF ₃ -Ph)	154-155°C
3.38	F	F	H	CH	N	4-(4-OCH ₃ -Ph)	188-191°C
3.39	F	F	H	CH	N	4-(4-SCH ₃ -Ph)	212-214°C
3.40	F	F	H	CH	N	4-(3-OCH ₃ -Ph)	168-170°C
3.41	F	F	H	CH	N	4-(3-Cl-Ph)	177-180°C
3.42	F	F	H	CH	N	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	261-263°C
3.43	F	F	H	CH	N	4-(3-Cl-4-F-Ph)	236-237°C

¹⁾ MH⁺: Molekülpeak aus LC-MS-Messungen; °C: Schmelzpunkt

Tabelle 4



Nr.	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Rn	Phys. Daten ¹⁾
4.1	Cl	H	Cl	N	CH	4-OPh	MH ⁺ : 394
4.2	Cl	H	Cl	N	CH	4-CF ₃	MH ⁺ : 369.9
4.3	Cl	H	Cl	N	CH	4-(3-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 446
4.4	Cl	H	Cl	N	CH	4-(4-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 446
4.5	Cl	H	Cl	N	CH	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	MH ⁺ : 446
4.6	Cl	H	Cl	N	CH	2,4-Cl ₂	MH ⁺ : 369.9
4.7	Cl	H	Cl	N	CH	4-(4-Cl-Ph)	MH ⁺ : 411.9
4.8	Cl	H	Cl	N	CH	4-t-Butyl	MH ⁺ : 357.9
4.9	Cl	H	Cl	N	CH	4-(4-CH ₃ -Ph)	MH ⁺ : 392
4.10	Cl	H	Cl	N	CH	2,6-F ₂	MH ⁺ : 337.9
4.11	F	F	H	N	CH	4-CF ₃	MH ⁺ : 337.9
4.12	F	F	H	N	CH	4-(4-CH ₃ -Ph)	MH ⁺ : 360
4.13	F	F	H	N	CH	4-(4-Cl-Ph)	MH ⁺ : 380
4.14	F	F	H	N	CH	4-(3-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 414.1
4.15	F	F	H	N	CH	4-(4-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 414.1
4.16	F	F	H	N	CH	4-OPh	MH ⁺ : 362
4.17	F	F	H	N	CH	4-t-Butyl	MH ⁺ : 326.1
4.18	F	F	H	N	CH	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	MH ⁺ : 413.9
4.19	F	F	H	N	CH	2,6-F ₂	MH ⁺ : 306
4.20	F	F	H	N	CH	2,4-Cl ₂	MH ⁺ : 337.9
4.21	F	F	H	N	CH	4-Br	179-180°C
4.22	F	F	H	N	CH	4-(4-F-Ph)	172-173°C
4.23	F	F	H	N	CH	4-(4-OCH ₃ -Ph)	139-140°C
4.24	F	F	H	N	CH	4-(4-tBu-Ph)	210-211°C
4.25	F	F	H	N	CH	4-(3-OCH ₃ -Ph)	193-194°C
4.26	F	F	H	N	CH	4-(2-CF ₃ -Ph)	193-194°C
4.27	F	F	H	N	CH	4-(3-Cl-4-F-Ph)	187-188°C

832/99

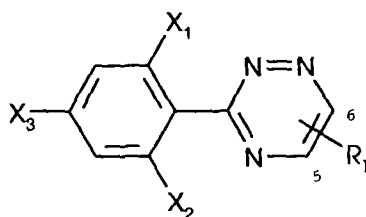
178
122

- 59 -

4.28	F	F	H	N	CH	4-(3-Cl-Ph)	213-215°C
4.29	F	F	H	N	CH	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	197-199°C
4.30	F	F	H	CH	N	4-(4-Cl-Ph)	189-190°C
4.31	F	F	H	CH	N	4-(3-CF ₃ -Ph)	155-156°C
4.32	F	F	H	CH	N	4-(4-CF ₃ -Ph)	193-194°C
4.33	F	F	H	CH	N	4-(4-OCF ₃ -Ph)	159-160°C
4.34	F	F	H	CH	N	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	208-209°C
4.35	F	F	H	CH	N	4-(3-Cl-4-F-Ph)	203-204°C
4.36	F	F	H	CH	N	4-Br	

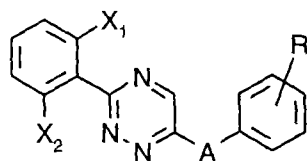
¹⁾ MH⁺: Molekülpeak aus LC-MS-Messungen; °C: Schmelzpunkt

Tabelle 5



Nr.	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	Phys. Daten
5.1	Cl	H	Cl	5-(4-Phenylthiazol-2-yl)	
5.2	Cl	H	Cl	6-(Benzofuran-5-yl)	
5.3	Cl	H	Cl	5-(Thiazol-2-yl)	
5.4	Cl	H	Cl	6-(Benzothiazol-2-yl)	
5.5	F	F	H	5-(Thiazol-2-yl)	
5.6	F	F	H	6-(4-Phenylthiazol-2-yl)	
5.7	Cl	H	Cl	6-(4-Phenylthiazol-2-yl)	
5.8	F	F	H	5-(Indol-3-yl)	
5.9	Cl	H	Cl	5-(Indol-3-yl)	
5.10	Cl	H	Cl	6-(Indol-3-yl)	

Tabelle 6



Nr.	X ₁	X ₂	R	A	Phys. Daten
6.1	F	F	4-Cl	C≡C	
6.2	F	F	4-F	C≡C	
6.3	F	F	4-CH ₃	C≡C	
6.4	F	F	4-CF ₃	C≡C	
6.5	F	F	3-CF ₃	C≡C	
6.6	F	F	4-OCF ₃	C≡C	
6.7	F	F	2-Cl	C≡C	
6.8	F	F	3-Cl	C≡C	
6.9	F	F	2-F	C≡C	
6.10	F	F	H	C≡C	
6.11	F	F	4-OCH ₃	C≡C	
6.12	F	F	4-O(CH ₂) ₅ CH ₃	C≡C	
6.13	F	F	4-O(CH ₂) ₂ CH ₃	C≡C	
6.14	F	F	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	C≡C	
6.15	F	F	4-(CH ₂) ₂ CH ₃	C≡C	
6.16	F	F	4-CH ₂ CH ₃	C≡C	
6.17	F	F	4-(CH ₂) ₅ CH ₃	C≡C	
6.18	Cl	Cl	4-Cl	C≡C	
6.19	Cl	Cl	4-F	C≡C	
6.20	Cl	Cl	4-CH ₃	C≡C	
6.21	Cl	Cl	4-OCF ₃	C≡C	
6.22	Cl	Cl	4-CF ₃	C≡C	
6.23	Cl	Cl	2-Cl	C≡C	
6.24	Cl	Cl	2-F	C≡C	
6.25	Cl	Cl	H	C≡C	
6.26	Cl	Cl	4-OCH ₃	C≡C	
6.27	Cl	Cl	4-O(CH ₂) ₅ CH ₃	C≡C	

802/99

- 62 -

6.28	Cl	Cl	4-O(CH ₂) ₂ CH ₃	C≡C	
6.29	Cl	Cl	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	C≡C	
6.30	Cl	Cl	4-(CH ₂) ₂ CH ₃	C≡C	
6.31	Cl	Cl	4-CH ₂ CH ₃	C≡C	
6.32	Cl	Cl	4-(CH ₂) ₅ CH ₃	C≡C	
6.33	F	F	4-Cl	CH=CH	135-140°C
6.34	F	F	3-Cl	CH=CH	86-89°C
6.35	F	F	4-F	CH=CH	
6.36	F	F	4-CH ₃	CH=CH	
6.37	F	F	3,4-Cl ₂	CH=CH	94-97°C
6.38	F	F	4-CF ₃	CH=CH	
6.39	F	F	3-CF ₃	CH=CH	112-115°C
6.40	F	F	2-Cl	CH=CH	
6.41	F	F	2-F	CH=CH	
6.42	F	F	H	CH=CH	
6.43	F	F	4-OCF ₃	CH=CH	
6.44	F	F	4-OCH ₃	CH=CH	
6.45	Cl	Cl	4-Cl	CH=CH	
6.46	Cl	Cl	4-F	CH=CH	
6.47	Cl	Cl	4-CH ₃	CH=CH	
6.48	Cl	Cl	4-CF ₃	CH=CH	
6.49	Cl	Cl	2-Cl	CH=CH	
6.50	Cl	Cl	2-F	CH=CH	
6.51	Cl	Cl	H	CH=CH	
6.52	Cl	Cl	4-OCF ₃	CH=CH	
6.53	Cl	Cl	4-OCH ₃	CH=CH	
6.54	F	F	3-Cl	O	132-137°C
6.55	F	F	4-Br	O	147-150°C
6.56	F	F	4-Cl	O	
6.57	F	F	4-F	O	
6.58	F	F	4-CH ₃	O	
6.59	F	F	4-CF ₃	O	
6.60	F	F	2-Cl	O	

180
832/99 109

- 63 -

6.61	F	F	2-F	O	
6.62	F	F	H	O	
6.63	F	F	4-OCF ₃	O	Harz
6.64	F	F	4-OCH ₃	O	
6.65	Cl	Cl	3-Cl	O	
6.66	Cl	Cl	4-Br	O	
6.67	Cl	Cl	4-Cl	O	
6.68	Cl	Cl	4-F	O	
6.69	Cl	Cl	4-CH ₃	O	
6.70	Cl	Cl	4-CF ₃	O	
6.71	Cl	Cl	2-Cl	O	
6.72	Cl	Cl	2-F	O	
6.73	Cl	Cl	H	O	
6.74	Cl	Cl	4-OCF ₃	O	
6.75	Cl	Cl	4-OCH ₃	O	
6.76	F	F	4-[4-Fluorophenyl]	O	
6.77	F	F	4-[4-Chlorophenyl]	O	
6.78	F	F	4-[4-Methylphenyl]	O	
6.79	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	O	
6.80	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	O	
6.81	F	F	4-[4-CF ₃ -phenyl]	O	
6.82	F	F	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	O	169-170°C
6.83	F	F	4-[2-Cl-4-CF ₃ -phenoxy]	O	Harz
6.84	F	F	4-[4-Chlorophenoxy]	O	
6.85	Cl	Cl	4-[4-Fluorophenyl]	O	
6.86	Cl	Cl	4-[4-Chlorophenyl]	O	
6.87	Cl	Cl	4-[4-Methylphenyl]	O	
6.88	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	O	
6.89	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	O	
6.90	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenyl]	O	
6.91	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	O	
6.92	Cl	Cl	4-[4-Chlorophenoxy]	O	
6.93	F	F	3-Cl	NH	

832/99

- 64 -

6.94	F	F	4-Br	NH
6.95	F	F	4-Cl	NH
6.96	F	F	4-F	NH
6.97	F	F	4-CH ₃	NH
6.98	F	F	4-CF ₃	NH
6.99	F	F	2-Cl	NH
6.100	F	F	2-F	NH
6.101	F	F	H	NH
6.102	F	F	4-OCF ₃	NH
6.103	F	F	4-OCH ₃	NH
6.104	Cl	Cl	3-Cl	NH
6.105	Cl	Cl	4-Br	NH
6.106	Cl	Cl	4-Cl	NH
6.107	Cl	Cl	4-F	NH
6.108	Cl	Cl	4-CH ₃	NH
6.109	Cl	Cl	4-CF ₃	NH
6.110	Cl	Cl	2-Cl	NH
6.111	Cl	Cl	2-F	NH
6.112	Cl	Cl	H	NH
6.113	Cl	Cl	4-OCF ₃	NH
6.114	Cl	Cl	4-OCH ₃	NH
6.115	F	F	4-[4-Fluorophenyl]	NH
6.116	F	F	4-[4-Chlorophenyl]	NH
6.117	F	F	4-[4-Methylphenyl]	NH
6.118	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	NH
6.119	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	NH
6.120	F	F	4-[4-CF ₃ -phenyl]	NH
6.121	F	F	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	NH
6.122	F	F	4-[4-Chlorophenoxy]	NH
6.123	Cl	Cl	4-[4-Fluorophenyl]	NH
6.124	Cl	Cl	4-[4-Chlorophenyl]	NH
6.125	Cl	Cl	4-[4-Methylphenyl]	NH
6.126	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	NH

6.127	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	NH
6.128	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenyl]	NH
6.129	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	NH
6.130	Cl	Cl	4-[4-Chlorphenoxy]	NH
6.131	F	F	3-Cl	NCH ₃
6.132	F	F	4-Br	NCH ₃
6.133	F	F	4-Cl	NCH ₃
6.134	F	F	4-F	NCH ₃
6.135	F	F	4-CH ₃	NCH ₃
6.136	F	F	4-CF ₃	NCH ₃
6.137	F	F	2-Cl	NCH ₃
6.138	F	F	2-F	NCH ₃
6.139	F	F	H	NCH ₃
6.140	F	F	4-OCF ₃	NCH ₃
6.141	F	F	4-OCH ₃	NCH ₃
6.142	Cl	Cl	3-Cl	NCH ₃
6.143	Cl	Cl	4-Br	NCH ₃
6.144	Cl	Cl	4-Cl	NCH ₃
6.145	Cl	Cl	4-F	NCH ₃
6.146	Cl	Cl	4-CH ₃	NCH ₃
6.147	Cl	Cl	4-CF ₃	NCH ₃
6.148	Cl	Cl	2-Cl	NCH ₃
6.149	Cl	Cl	2-F	NCH ₃
6.150	Cl	Cl	H	NCH ₃
6.151	Cl	Cl	4-OCF ₃	NCH ₃
6.152	Cl	Cl	4-OCH ₃	NCH ₃
6.153	F	F	4-[4-Fluorphenyl]	NCH ₃
6.154	F	F	4-[4-Chlorphenyl]	NCH ₃
6.155	F	F	4-[4-Methylphenyl]	NCH ₃
6.156	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	NCH ₃
6.157	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	NCH ₃
6.158	F	F	4-[4-CF ₃ -phenyl]	NCH ₃
6.159	F	F	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	NCH ₃

6.160	F	F	4-[4-Chlorphenoxy]	NCH ₃	
6.161	Cl	Cl	4-[4-Fluorphenyl]	NCH ₃	
6.162	Cl	Cl	4-[4-Chlorphenyl]	NCH ₃	
6.163	Cl	Cl	4-[4-Methylphenyl]	NCH ₃	
6.164	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	NCH ₃	
6.165	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	NCH ₃	
6.166	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenyl]	NCH ₃	
6.167	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	NCH ₃	
6.168	Cl	Cl	4-[4-Chlorphenoxy]	NCH ₃	
6.169	F	F	3-Cl	*NHCH ₂	
6.170	F	F	4-Br	*NHCH ₂	
6.171	F	F	4-Cl	*NHCH ₂	200-205°C
6.172	F	F	4-F	*NHCH ₂	
6.173	F	F	4-CH ₃	*NHCH ₂	
6.174	F	F	4-CF ₃	*NHCH ₂	
6.175	F	F	2-Cl	*NHCH ₂	
6.176	F	F	2-F	*NHCH ₂	
6.177	F	F	H	*NHCH ₂	
6.178	F	F	4-OCF ₃	*NHCH ₂	
6.179	F	F	4-OCH ₃	*NHCH ₂	
6.180	Cl	Cl	3-Cl	*NHCH ₂	
6.181	Cl	Cl	4-Br	*NHCH ₂	
6.182	Cl	Cl	4-Cl	*NHCH ₂	
6.183	Cl	Cl	4-F	*NHCH ₂	
6.184	Cl	Cl	4-CH ₃	*NHCH ₂	
6.185	Cl	Cl	4-CF ₃	*NHCH ₂	
6.186	Cl	Cl	2-Cl	*NHCH ₂	
6.187	Cl	Cl	2-F	*NHCH ₂	
6.188	Cl	Cl	H	*NHCH ₂	
6.189	Cl	Cl	4-OCF ₃	*NHCH ₂	
6.190	Cl	Cl	4-OCH ₃	*NHCH ₂	
6.191	F	F	4-[4-Fluorphenyl]	*NHCH ₂	
6.192	F	F	4-[4-Chlorphenyl]	*NHCH ₂	

6.193	F	F	4-[4-Methylphenyl]	*NHCH ₂
6.194	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	*NHCH ₂
6.195	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	*NHCH ₂
6.196	F	F	4-[4-CF ₃ -phenyl]	*NHCH ₂
6.197	F	F	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	*NHCH ₂
6.198	F	F	4-[4-Chlorphenoxy]	*NHCH ₂
6.199	Cl	Cl	4-[4-Fluorphenyl]	*NHCH ₂
6.200	Cl	Cl	4-[4-Chlorphenyl]	*NHCH ₂
6.201	Cl	Cl	4-[4-Methylphenyl]	*NHCH ₂
6.202	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	*NHCH ₂
6.203	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	*NHCH ₂
6.204	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenyl]	*NHCH ₂
6.205	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	*NHCH ₂
6.206	Cl	Cl	4-[4-Chlorphenoxy]	*NHCH ₂
6.207	F	F	3-Cl	S
6.208	F	F	4-Br	S
6.209	F	F	4-Cl	S
6.210	F	F	4-F	S
6.211	F	F	4-CH ₃	S
6.212	F	F	4-CF ₃	S
6.213	F	F	2-Cl	S
6.214	F	F	2-F	S
6.215	F	F	H	S
6.216	F	F	4-OCF ₃	S
6.217	F	F	4-OCH ₃	S
6.218	Cl	Cl	3-Cl	S
6.219	Cl	Cl	4-Br	S
6.220	Cl	Cl	4-Cl	S
6.221	Cl	Cl	4-F	S
6.222	Cl	Cl	4-CH ₃	S
6.223	Cl	Cl	4-CF ₃	S
6.224	Cl	Cl	2-Cl	S
6.225	Cl	Cl	2-F	S

6.226	Cl	Cl	H	S
6.227	Cl	Cl	4-OCF ₃	S
6.228	Cl	Cl	4-OCH ₃	S
6.229	F	F	4-[4-Fluorophenyl]	S
6.230	F	F	4-[4-Chlorophenyl]	S
6.231	F	F	4-[4-Methylphenyl]	S
6.232	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	S
6.233	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	S
6.234	F	F	4-[4-CF ₃ -phenyl]	S
6.235	F	F	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	S
6.236	F	F	4-[4-Chlorophenoxy]	S
6.237	Cl	Cl	4-[4-Fluorophenyl]	S
6.238	Cl	Cl	4-[4-Chlorophenyl]	S
6.239	Cl	Cl	4-[4-Methylphenyl]	S
6.240	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	S
6.241	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	S
6.242	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenyl]	S
6.243	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	S
6.244	Cl	Cl	4-[4-Chlorophenoxy]	S
6.245	F	F	3-Cl	SO
6.246	F	F	4-Br	SO
6.247	F	F	4-Cl	SO
6.248	F	F	4-F	SO
6.249	F	F	4-CH ₃	SO
6.250	F	F	4-CF ₃	SO
6.251	F	F	2-Cl	SO
6.252	F	F	2-F	SO
6.253	F	F	H	SO
6.254	F	F	4-OCF ₃	SO
6.255	F	F	4-OCH ₃	SO
6.256	Cl	Cl	3-Cl	SO
6.257	Cl	Cl	4-Br	SO
6.258	Cl	Cl	4-Cl	SO

6.259	Cl	Cl	4-F	SO
6.260	Cl	Cl	4-CH ₃	SO
6.261	Cl	Cl	4-CF ₃	SO
6.262	Cl	Cl	2-Cl	SO
6.263	Cl	Cl	2-F	SO
6.264	Cl	Cl	H	SO
6.265	Cl	Cl	4-OCF ₃	SO
6.266	Cl	Cl	4-OCH ₃	SO
6.267	F	F	4-[4-Fluorophenyl]	SO
6.268	F	F	4-[4-Chlorophenyl]	SO
6.269	F	F	4-[4-Methylphenyl]	SO
6.270	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	SO
6.271	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	SO
6.272	F	F	4-[4-CF ₃ -phenyl]	SO
6.273	F	F	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	SO
6.274	F	F	4-[4-Chlorophenoxy]	SO
6.275	Cl	Cl	4-[4-Fluorophenyl]	SO
6.276	Cl	Cl	4-[4-Chlorophenyl]	SO
6.277	Cl	Cl	4-[4-Methylphenyl]	SO
6.278	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	SO
6.279	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	SO
6.280	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenyl]	SO
6.281	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	SO
6.282	Cl	Cl	4-[4-Chlorophenoxy]	SO
6.283	F	F	3-Cl	SO ₂
6.284	F	F	4-Br	SO ₂
6.285	F	F	4-Cl	SO ₂
6.286	F	F	4-F	SO ₂
6.287	F	F	4-CH ₃	SO ₂
6.288	F	F	4-CF ₃	SO ₂
6.289	F	F	2-Cl	SO ₂
6.290	F	F	2-F	SO ₂
6.291	F	F	H	SO ₂

6.292	F	F	4-OCF ₃	SO ₂
6.293	F	F	4-OCH ₃	SO ₂
6.294	Cl	Cl	3-Cl	SO ₂
6.295	Cl	Cl	4-Br	SO ₂
6.296	Cl	Cl	4-Cl	SO ₂
6.297	Cl	Cl	4-F	SO ₂
6.298	Cl	Cl	4-CH ₃	SO ₂
6.299	Cl	Cl	4-CF ₃	SO ₂
6.300	Cl	Cl	2-Cl	SO ₂
6.301	Cl	Cl	2-F	SO ₂
6.302	Cl	Cl	H	SO ₂
6.303	Cl	Cl	4-OCF ₃	SO ₂
6.304	Cl	Cl	4-OCH ₃	SO ₂
6.305	F	F	4-[4-Fluorphenyl]	SO ₂
6.306	F	F	4-[4-Chlorphenyl]	SO ₂
6.307	F	F	4-[4-Methylphenyl]	SO ₂
6.308	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	SO ₂
6.309	F	F	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	SO ₂
6.310	F	F	4-[4-CF ₃ -phenyl]	SO ₂
6.311	F	F	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	SO ₂
6.312	F	F	4-[4-Chlorphenoxy]	SO ₂
6.313	Cl	Cl	4-[4-Fluorphenyl]	SO ₂
6.314	Cl	Cl	4-[4-Chlorphenyl]	SO ₂
6.315	Cl	Cl	4-[4-Methylphenyl]	SO ₂
6.316	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenyl]	SO ₂
6.317	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -phenoxy]	SO ₂
6.318	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenyl]	SO ₂
6.319	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -phenoxy]	SO ₂
6.320	Cl	Cl	4-[4-Chlorphenoxy]	SO ₂

* N an Triazinring gebunden

2. Formulierungsbeispiele

2.1. Emulsions-Konzentrate

a) b) c)

Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	25 %	40 %	50 %
Ca-Dodecylbenzolsulfonat	5 %	8 %	6 %
Ricinusul-polyethylenglykoether (36 Mol Ethylenoxid)	5 %	-	-
Tributylphenol-polyethylenglykoether (30 Mol Ethylenoxid)	-	12 %	4 %
Cyclohexanon	-	15 %	20 %
Xylolgemisch	65 %	25 %	20 %

Aus diesen Konzentraten können durch Verdünnen mit Wasser Emulsionen jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden.

2.2. Emulsions-Konzentrate

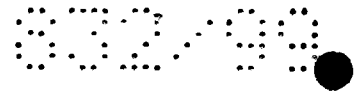
	a)	b)	c)
Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	10 %	8 %	60 %
Octylphenolpolyethylenglykoether (4-5 Mol Ethylenoxid)	3 %	3 %	2 %
Ca-Dodecylbenzolsulfonat	3 %	4 %	4 %
Ricinusölpolyethylenglykoether (35 Mol Ethylenoxid)	4 %	5 %	4 %
Cyclohexanon	30 %	40 %	15 %
Xylolgemisch	50 %	40 %	15 %

Aus diesen Konzentraten können durch Verdünnen mit Wasser Emulsionen jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden.

2.3. Suspensions-Konzentrat

Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	40 %
Ethylenglykol	10 %
Nonylphenolpolyethylenglykoether (15 Mol Ethylenoxid)	6 %
Na-Ligninsulfonat	10 %
Carboxymethylcellulose	1 %
37%ige wässrige Formaldehyd-Lösung	0,2 %
Silikonöl in Form einer 75%igen wässrigen Emulsion	0,8 %
Wasser	32 %

Der fein gemahlene Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen innig vermischt. Man erhält so ein



Suspensions-Konzentrat, aus welchem durch Verdünnen mit Wasser Suspensionen jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden können.

<u>2.4. In Wasser dispergierbare Pulvermischungen</u>	a)	b)	c)
Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	25 %	50 %	75 %
Na-Ligninsulfonat	5 %	5 %	-
Oelsäure	3 %	-	5 %
Na-Diisobutyl-naphthalinsulfonat	-	6 %	10 %
Octylphenolpolyethylenglykolether (7-8 Mol Ethylenoxid)	-	2 %	-
Hochdisperse Kieselsäure	5 %	10 %	10 %
Kaolin	62 %	27 %	-

Der Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen gut vermischt und in einer geeigneten Mühle gut vermahlen. Man erhält Spritzpulver, die sich mit Wasser zu Suspensionen jeder gewünschten Konzentration verdünnen lassen.

<u>2.5. Stäubemittel</u>	a)	b)
Wirkstoff der Tabellen 1 bis 6	2 %	5 %
Hochdisperse Kieselsäure	1 %	5 %
Talkum	97 %	-
Kaolin	-	90 %

Durch inniges Vermischen der Trägerstoffe mit dem Wirkstoff und Vermahlen des Gemisches erhält man gebrauchsfertige Stäubemittel.

<u>2.6. Granulat</u>	a)	b)
Wirkstoff der Tabellen 1 bis 6	5 %	10 %
Kaolin	94 %	-
Hochdisperse Kieselsäure	1 %	-
Attapulgit	-	90 %

Der Wirkstoff wird in Methylenchlorid gelöst, auf den Träger aufgesprüht und das Lösungsmittel anschliessend im Vakuum eingedampft. Solche Granulate können dem Viehfutter beigemischt werden.

<u>2.7. Granulat</u>	
Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	10 %
Na-Ligninsulfonat	2 %

Carboxymethylcellulose	1 %
Kaolin	87 %

Der Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen vermischt, vermahlen und mit Wasser angefeuchtet. Dieses Gemisch wird extrudiert und anschliessend im Luftstrom getrocknet.

2.8. Granulat

Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	3 %
Polyethylenglykol (MG 200)	3 %
Kaolin	94 %

(MG = Molekulargewicht)

Der fein gemahlene Wirkstoff wird in einem Mischer auf das mit Polyethylenglykol angefeuchtete Kaolin gleichmässig aufgetragen. Auf diese Weise erhält man staubfreie Umhüllungs-Granulate.

2.9 .Tabletten

Bestandteile (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	25,0 g
Lactose	100,7 g
Weizenstärke	7,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	1,8 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Stärkekleister wird zu der Hauptmenge hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben, mit dem Magnesiumstearat vermischt und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Maschenweite verpresst.

2.10. Injektabiles

A. Oeliges Vehikel (langsame Freisetzung)

Ein Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	0,1-1,0 g
------------------------------------	-----------

Erdnussöl	ad 100 ml
Ein Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	0,1-1,0 g
Sesamöl	ad 100 ml

Der Wirkstoff wird in einem Teil des Oels unter Rühren und gegebenenfalls leichtem Erwärmen gelöst, nach Abkühlung auf das Sollvolumen aufgefüllt und durch ein geeignetes Membranfilter mit 0,22 mm sterilfiltriert.

B. Wassermischbares Lösungsmittel (mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit)

Ein Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	0,1-1,0 g
4-Hydroxymethyl-1,3-dioxolan (Glycerol Formal)	40 g
1,2-Propandiol	ad 100 ml
Ein Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	0,1-1,0 g
Glycerindimethylketal	40 g
1,2-Propandiol	ad 100 ml

Der Wirkstoff wird in einem Teil des Lösungsmittels unter Rühren gelöst, auf das Sollvolumen aufgefüllt und durch ein geeignetes Membranfilter mit 0.22 mm sterilfiltriert.

C. Wässriges Solubilisat (rasche Freisetzung)

Ein Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	0,1-1,0 g
Polyethoxyliertes Ricinusöl (40 Äthylenoxideinheiten)	10 g
1,2-Propandiol	20 g
Benzylalkohol	1 g
Aqua ad injekt.	ad 100 ml
Ein Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	0,1-1,0 g
Polyethoxyliertes Sorbitanmonooleat (20 Äthylenoxideinheiten)	8 g
4-Hydroxymethyl-1,3-dioxolan (Glycerol Formal)	20 g
Benzylalkohol	1 g
Aqua ad injekt.	ad 100 ml

Herstellung: Der Wirkstoff wird in den Lösungsmitteln und dem Tensid gelöst und mit Wasser auf das Sollvolumen aufgefüllt. Sterilfiltration durch geeignetes Membranfilter mit 0,22 mm Porendurchmesser.

Die wässrigen Systeme können bevorzugterweise auch für die orale und/oder intraruminale Applikation eingesetzt werden.

2.11. Pour on

A.

Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	10%
Epoxidiertes Soyabohnenöl	5%
Oleylalkohol	85%

B.

Wirkstoff aus Tabellen 1 bis 6	20%
Pyrrolidin-2-on	15%
Isopropylmyristat	65%

Es können weitere biologisch aktive Substanzen oder Zusätze, die sich gegenüber den Verbindungen der Formel I neutral verhalten und keinen schädlichen Einfluss auf das zu behandelnde Wirtstier haben, sowie Mineralsalze oder Vitamine den beschriebenen Kompositionen zugesetzt werden.

3. Biologische Beispiele

A. Insektizide Wirkung

3.1. Wirkung gegen *Aphis craccivora*

Erbsenkeimlinge werden mit *Aphis craccivora* infiziert, anschliessend mit einer Spritzbrühe, enthaltend 100 ppm Wirkstoff, besprüht und dann bei 20° C inkubiert. Aus dem Vergleich der Anzahl toter Blattläuse auf den behandelten und auf unbehandelten Pflanzen wird 3 und 6 Tage später die prozentuale Reduktion der Population (% Wirkung) bestimmt.

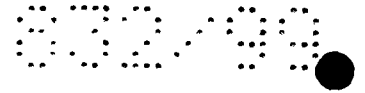
Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test.

3.2. Wirkung gegen *Diabrotica balteata*

Maiskeimlinge werden mit einer wässrigen Emulsionsspritzbrühe, enthaltend 100 ppm Wirkstoff, besprüht, nach Antrocknen des Spritzbelags mit 10 Larven des zweiten Stadiums von *Diabrotica balteata* besiedelt und dann in einen Plastikbehälter gegeben. Aus dem Vergleich der Anzahl toter Larven zwischen den behandelten und unbehandelten Pflanzen wird 6 Tage später die prozentuale Reduktion der Population (% Wirkung) bestimmt.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test. So bewirken insbesondere die Verbindungen 3.9, 4.13, 4.15 und 4.20 eine über 80%ige Reduktion der Schädlingspopulation.

3.3. Wirkung gegen *Heliothis virescens*



Junge Sojapflanzen werden mit einer wässrigen Emulsions spritzbrühe, enthaltend 100 ppm Wirkstoff, besprüht, nach Antrocknen des Spritzbelages mit 10 Raupen des ersten Stadiums von *Heliothis virescens* besiedelt und dann in einen Plastikbehälter gegeben. Aus den Vergleichen der Anzahl toter Raupen und des Frassschadens zwischen den behandelten und unbehandelten Pflanzen werden 6 Tage später die prozentuale Reduktion der Population und des Frassschadens (% Wirkung) bestimmt.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test. So bewirken insbesondere die Verbindungen 3.12 und 3.13 eine über 80%ige Reduktion der Schädlingspopulation.

3.4. Wirkung gegen *Spodoptera littoralis*

Junge Sojapflanzen werden mit einer wässrigen Emulsionsspritzbrühe, enthaltend 100 ppm Wirkstoff, besprüht, nach Antrocknen des Spritzbelags mit 10 Raupen des dritten Stadiums von *Spodoptera littoralis* besiedelt und dann in einen Plastikbehälter gegeben. Aus den Vergleichen der Anzahl toter Raupen und des Frassschadens zwischen den behandelten und unbehandelten Pflanzen werden 3 Tage später die prozentuale Reduktion der Population und die prozentuale Reduktion des Frassschadens (% Wirkung) bestimmt.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test. So bewirken insbesondere die Verbindungen 3.9, 3.12, 3.13, 3.14, 3.31, 4.13 und 4.14 eine über 80%ige Reduktion der Schädlingspopulation.

3.5. Wirkung gegen *Nilaparvata lugens*

Reispflanzen werden mit einer wässrigen Emulsionsspritzbrühe, die 400 ppm Wirkstoff enthält, behandelt. Nach dem Antrocknen des Spritzbelages werden die Reispflanzen mit Zikadenlarven des 2. und 3. Stadiums besiedelt. 21 Tage später erfolgt die Auswertung. Aus dem Vergleich der Anzahl überlebender Zikaden auf den behandelten und auf unbehandelten Pflanzen wird die prozentuale Reduktion der Population (% Wirkung) bestimmt.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test.

3.6. Wirkung gegen *Crociodomia binotalis*

Junge Kohlpflanzen werden mit einer wässrigen Emulsionsspritzbrühe, die 400ppm Wirkstoff enthält, besprüht. Nach dem Antrocknen des Spritzbelages werden die Kohlpflanzen mit 10 Raupen des dritten Stadiums von *Crociodomia binotalis* besiedelt und in einen Plastikbehälter gegeben. 3 Tage später erfolgt die Auswertung. Aus den Vergleichen der Anzahl toter Raupen und des Frassschadens zwischen den behandelten und unbehandelten Pflan-

487
032/99
155

zen werden die prozentuale Reduktion der Population und die prozentuale Reduktion des Frassschadens (% Wirkung) bestimmt.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test.

3.7. Wirkung gegen Anthonomus grandis

Junge Baumwollpflanzen werden mit einer wässrigen Emulsionsspritzbrühe, die 400 ppm Wirkstoff enthält, besprüht. Nach dem Antrocknen des Spritzbelags werden die Baumwollpflanzen mit 10 Adulten von *Anthonomus grandis* besiedelt und in einen Plastikbehälter gegeben. 3 Tage später erfolgt die Auswertung. Aus den Vergleichen der Anzahl toter Käfer und des Frassschadens zwischen den behandelten und unbehandelten Pflanzen werden die prozentuale Reduktion der Population und die prozentuale Reduktion des Frassschadens (% Wirkung) bestimmt.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test.

3.8. Wirkung gegen Aonidiella aurantii

Kartoffelknollen werden mit Wanderlarven ("Crawler") von *Aonidiella aurantii* besiedelt. Nach etwa 2 Wochen werden die Kartoffeln in eine wässrige Emulsions- bzw. Suspensions-Spritzbrühe getaucht, die 400 ppm Wirkstoff enthält. Nach dem Abtrocknen der Knollen werden diese in einem Plastikbehälter inkubiert. Zur Auswertung wird 10 bis 12 Wochen später die Ueberlebensrate der Wanderlarven der ersten Folgegeneration der behandelten Population mit derjenigen von unbehandelten Kontrollansätzen verglichen.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test.

3.9. Wirkung gegen Bemisia tabaci

Buschbohnenpflanzen werden in Gazekäfige gestellt und mit Adulten von *Bemisia tabaci* besiedelt. Nach erfolgter Eiablage werden alle Adulten entfernt. 10 Tage später werden die Pflanzen mit den darauf befindlichen Nymphen mit einer wässrigen Emulsionsspritzbrühe, die 400 ppm Wirkstoff enthält, besprüht. Nach weiteren 14 Tagen wird der prozentuale Schlupf der Eier im Vergleich zu unbehandelten Kontrollansätzen ausgewertet.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test.

B. Akarizide Wirkung

3.10. Wirkung gegen Tetranychus urticae

Junge Bohnenpflanzen werden mit einer Mischpopulation von *Tetranychus urticae* besiedelt, 1 Tag später mit einer wässrigen Emulsionsspritzbrühe, enthaltend 100 ppm Wirkstoff,

besprüht, 6 Tage bei 25° C inkubiert und danach ausgewertet. Aus den Vergleichen der Anzahl toter Eier, Larven und Adulten auf den behandelten und auf unbehandelten Pflanzen wird die prozentuale Reduktion der Population (% Wirkung) bestimmt.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test. So bewirken insbesondere die Verbindungen 3.13, 4.13, 4.30 und 4.33 eine über 80%ige Reduktion der Schädlingspopulation.

3.11. Wirkung gegen Panonychus ulmi (OP und Carb. resistant)

Apfelsämlinge werden mit adulten Weibchen von *Panonychus ulmi* besiedelt. Nach sieben Tagen werden die infizierten Pflanzen mit einer wässrigen Emulsion-Spritzbrühe, enthaltend 400 ppm der zu prüfenden Verbindung, bis zur Tropfnässe besprüht und im Gewächshaus kultiviert. Nach 14 Tagen erfolgt die Auswertung. Aus dem Vergleich der Anzahl toter Spinnmilben auf den behandelten zu denjenigen auf den unbehandelten Pflanzen wird die prozentuale Reduktion an Population (% Wirkung) bestimmt.

Verbindungen der Formel I zeigen gute Wirkung in diesem Test.

C. Ectoparasitizide Wirkung

3.12. Bekämpfung erwachsener Flöhe bei Katzen mittels Pour-on-Applikation

Zur Ermittlung der Wirksamkeit der Testsubstanzen gegen ausgewachsene Flöhe werden vier Gruppen zu je zwei Katzen verwendet. Jede Katze wird mit 100 Katzenflöhen [*Ctenocephalides felis* (Bouche)] infiziert und mit 20 mg Aktivsubstanz per kg Körpergewicht behandelt. Die Behandlung erfolgt durch Auftragen der Formulierung auf eine lokal begrenzte Fläche im Nacken der Katze. Eine Gruppe wird mit Flöhen infiziert, aber nur mit einem Placebo, d.h. einer Formulierung ohne Wirkstoff, behandelt und dient als Kontrolle. Eine weitere Gruppe wird mit Nitenpyram als Vergleichssubstanz, die beiden verbleibenden Gruppen mit den Testsubstanzen behandelt. Die Auswertung erfolgt jeweils durch Auskämmen der überlebenden Flöhe aus dem Fell und deren Auszählung und Vergleich mit der Anzahl Flöhe bei der Kontrollgruppe und der mit Nitenpyram behandelten Gruppe. Im einzelnen geht man dabei so vor, dass jede Katze unmittelbar nach Behandlung am Tag 0 mit 100 Flöhen infiziert wird. Am Tag +1 wird jedes Tier gekämmt und die Anzahl der noch lebenden Flöhe ermittelt, danach werden die noch lebenden Flöhe wieder auf die identische Katze aufgebracht und nach 24 Stunden die Auskämmung und Auswertung wiederholt. Die nach diesen 24 Stunden immer noch überlebenden Flöhe werden nicht mehr auf die Katze aufgebracht. An den Tagen +3, +7, +9, +14, +21, +28, +35, +42 und +49 wird die beschrie-

bene Prozedur wiederholt und auf diese Weise die Wirksamkeit und die Wirkungsdauer bestimmt. An allen Tagen, an denen eventuell überlebende Flöhe ausgekämmt werden, wird jeder Katze - mit Ausnahme der Kontrollgruppe - eine Probe von ca. 2,7 ml Blut entnommen und der Gehalt an Aktivsubstanz gemessen. Die Wirksamkeit wird anhand der folgenden Formel bestimmt:

$$\% \text{ Wirksamkeit} = \frac{\text{Zahl lebender Flöhe / Kontrolltier} - \text{Zahl lebender Flöhe / Testtier}}{\text{Zahl lebender Flöhe / Kontrolltier}} * 100$$

Es zeigt sich, dass die erfindungsgemässen Substanzen der Formel I eine ausgezeichnete Langzeitwirkung im Vergleich mit Nitenpyram erbringen.

Bei Hunden verläuft der Versuch völlig analog. Ähnliche Effekte werden auch beobachtet, wenn man die Substanzen nicht als Pour-on, sondern als Injektionslösung appliziert.

3.13. Bekämpfung erwachsener Flöhe bei Katzen mittels subkutaner Injektion

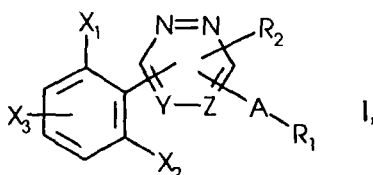
Zur Ermittlung der Wirksamkeit der Testsubstanzen gegen ausgewachsene Flöhe werden vier Gruppen zu je zwei Katzen im Alter von 1,5 bis 4 Jahren verwendet. Jede Katze wird mit 100 Katzenflöhen [*Ctenocephalides felis* (Bouche)] infiziert und mit 20 mg Aktivsubstanz per Kg Körpergewicht behandelt. Die Behandlung erfolgt durch subkutane Injektion einer Lösung des Wirkstoffes hinter dem linken Schulterblatt. Eine Gruppe wird mit Flöhen infiziert, aber nur mit einem Placebo, d.h. einer Formulierung ohne Wirkstoff, behandelt und dient als Kontrolle. Eine weitere Gruppe wird mit Nitenpyram als Vergleichssubstanz, die beiden verbleibenden Gruppen mit den Testsubstanzen behandelt. Die Auswertung erfolgt jeweils analog zum vorausgehenden Beispiel.

Es zeigt sich, dass die erfindungsgemässen Substanzen der Formel I eine ausgezeichnete Langzeitwirkung nach subkutaner Injektion im Vergleich mit Nitenpyram erbringen.

Der analoge Versuch mit Hunden führt zu vergleichbaren Resultaten.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel



worin

R_1 ein unsubstituierter oder ein- bis fünffach substituierter Aryl- oder Heteroarylring, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus OH, Halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C}_3\text{-C}_8\text{-cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkylthio}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkylthio}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkylthio}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkylsulfinyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkylsulfinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkylsulfinyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfonyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkylsulfonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkylsulfonyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkylsulfonyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-Alkynyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C(=NOR}_6\text{)}$, R_7 , unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus OH, Halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkylthio}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkylthio}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkylthio}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkylsulfinyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkylsulfinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkylsulfinyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfonyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkylsulfonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkylsulfonyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkylsulfonyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-Alkynyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-C(=NOR}_6\text{)}$ und R_7 , ausgewählt sind, unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenoxy, unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenylthio, unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenylamino und unsubstituiertem oder ein- bis fünffach substituiertem Phenyl-($\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$)-amino, wobei jeweils die Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkylthio}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkylthio}$ und $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkylthio}$, ausgewählt sind;

R_2 H, Halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Haloalkyl}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halocycloalkyl}$;

A $(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_p$, $\text{O}(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_p$, $\text{S}(\text{O})_n(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_p$, unsubstituiertes oder substituiertes $\text{C}_2\text{-C}_8$ -

Alkenylen, unsubstituiertes oder substituiertes $\text{C}_2\text{-C}_8$ -Alkinylen, wobei die Substituenten

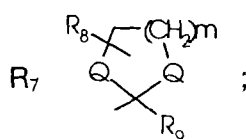
jeweils aus der Gruppe, bestehend aus R_{11} und R_{12} , ausgewählt sind, oder $\text{NR}_3(\text{CH}_2)_p$;

R_3 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -Alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -Alkynyl, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkyl;

R_4 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{N}(\text{R}_5)_2$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkyl;

R_5 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkyl oder Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl;

R_6 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl oder $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl;



R_8 und R_9 unabhängig voneinander H oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl;

X_1 R_{10} ;

X_2 und X_3 unabhängig voneinander H oder R_{10} ;

R_{10} Halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Halocycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Halocycloalkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylthio, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkylthio oder $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Halocycloalkylthio;

R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander H oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl;

m 1, 2, 3 oder 4;

n 0, 1 oder 2;

p 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

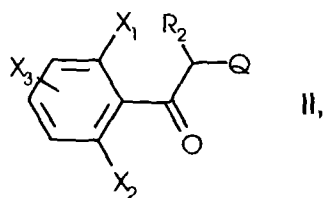
Q O oder S;

und entweder Y C und Z N oder Y N und Z C bedeutet,

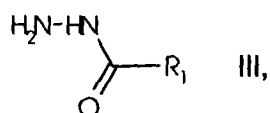
mit der Massgabe, dass der Rest A- R_1 und die Phenylgruppe am Triazinring nicht vicinal zueinander stehen.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, jeweils in freier Form oder in Salzform, z. B. dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine Einfachbindung und Y C und Z N ist, eine Verbindung der Formel

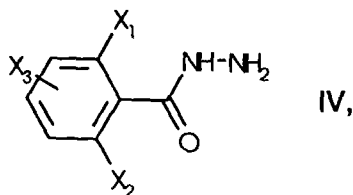


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 , X_3 und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q eine Abgangsgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel

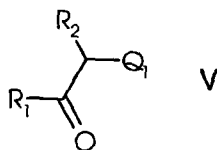


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin R_1 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen hat, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine Einfachbindung und Y N und Z C ist, eine Verbindung der Formel

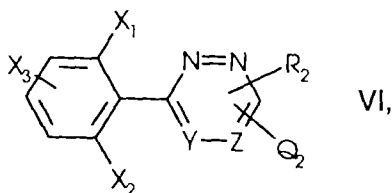


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 und X_3 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel



die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin R_1 und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q_1 eine Abgangsgruppe ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, umgesetzt, oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die für die Formel I angegebenen Bedeutungen ausser einer Einfachbindung hat, eine Verbindung der Formel

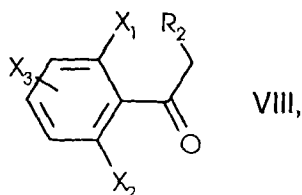


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 , X_3 , Y , Z und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q_2 eine Abgangsgruppe ist, mit einer Verbindung der Formel



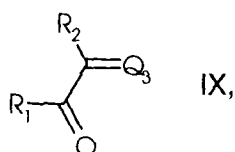
die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin R_1 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen und A die für die Formel I angegebenen Bedeutungen ausser $S(O)(CH_2)_q$ und $S(O)_2(CH_2)_q$ haben und M H, ein Uebergangs- oder Alkalimetall bedeutet, umgesetzt und das entstandene Produkt, wenn A $S(CH_2)_q$ ist, gegebenenfalls nach Zwischenisolation, zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A $S(O)_1(CH_2)_q$ oder $S(O)_2(CH_2)_q$ ist, oxidiert, oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A eine Einfachbindung und Y C und Z N ist, eine Verbindung der Formel

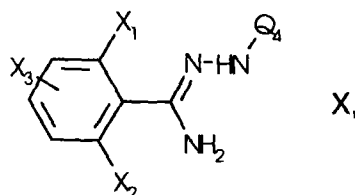


die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 , X_3 und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Oxidationsmittel oxidiert und das entstandene Produkt, gegebenenfalls nach Zwischenisolation, mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt und das entstandene Produkt, gegebenenfalls nach Zwischenisolation, mit einem Ammoniumsalz umgesetzt, oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin Y N und Z C ist, eine Verbindung der Formel



die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin R_1 und R_2 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q_3 O oder NOH ist, mit einer Verbindung der Formel



die bekannt ist oder in Analogie zu entsprechenden bekannten Verbindungen hergestellt werden kann und worin X_1 , X_2 und X_3 die für die Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q_4 H oder eine abgangsfähige Schutzgruppe ist, in freier Form oder in Salzform, umsetzt,

und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I, jeweils in freier Form oder in Salzform, in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung der Formel I oder in ein anderes Salz überführt.

3. Mittel zur Bekämpfung von Schädlingen, dadurch gekennzeichnet, dass es neben Träger- und/oder Verteilungsmitteln als Wirkstoff eine Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 enthält.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 zur Bekämpfung von Schädlingen.

5. Verfahren zur Bekämpfung von Schädlingen, dadurch gekennzeichnet, dass eine pestizid wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 gegen die Schädlinge oder an ihrem Aufenthaltsort eingesetzt wird.

6. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 in einem Verfahren zur Bekämpfung von Parasiten auf Pflanzen und an Warmblütern.

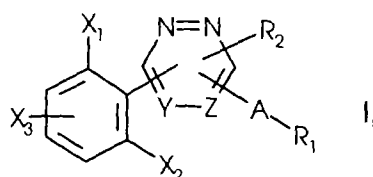
7. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels gegen Parasiten.

191
03/99

190

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , X_3 , Y , Z und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben. Die Wirkstoffe besitzen, in freier Form oder in agrochemisch verwendbarer Salzform, vorteilhafte pestizide Eigenschaften. Sie eignen sich insbesondere zur Bekämpfung von Schädlingen in der Land- und Vorratswirtschaft sowie in der Haustierhaltung.

192

(Traducción del alemán)

(Escudo)

CONFEDERACIÓN SUIZA

Certificación

Los documentos adjuntos concuerdan con la documentación técnica original de la solicitud de patente para Suiza y Liechtenstein indicada en la siguiente hoja. Suiza y el Principado de Liechtenstein constituyen un territorio unitario de protección. Por esta razón, la protección sólo se puede solicitar para ambos estados en conjunto.

Berna, 22 de marzo de 2000

Instituto Federal de la Propiedad Intelectual

Administración de Patentes

(Firmado)

Rolf Hofstetter

193
192

Solicitud de Patente No. 1999 0832/99

CERTIFICADO DE DEPÓSITO (Art. 46, Fracción 5, PatV)

El Instituto Federal de la Propiedad Intelectual certifica el ingreso de la solicitud suiza de patente indicada más detalladamente a continuación.

Título:

Compuestos Orgánicos

Solicitante de la patente:

Novartis AG

Schwarzwaldallee 215

4058 Basilea

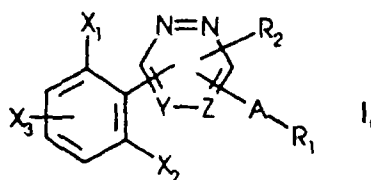
Fecha de solicitud: 04.05.1999

Clases previsibles: A01N, C07D

194
195

COMPUESTO ORGÁNICOS

La presente invención se refiere a derivados novedo-
5 sos de 1,2,4-triazina de la fórmula:



en donde:

R₁ es un anillo arilo o heteroarilo insustituido o
10 mono- a penta-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a
partir del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de
carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a
8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-
15 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos
de carbono, halocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, al-
coxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 áto-
mos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-
cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6
20 átomos de carbono, ciclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halociclotioalquilo
de 3 a 8 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de
carbono, cicloalquilsulfinilo de 3 a 8 átomos de carbono,

195
104

haloalquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloal-
quilsulfinilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1
a 6 átomos de carbono, cicloalquilsulfonilo de 3 a 8 átomos de
carbono, haloalquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-
5 cicloalquilsulfonilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2
a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono,
alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1
a 6 átomos de carbono- $C(=NOR_6)$, R_7 , fenilo insustituido o
mono- a penta-sustituido, en donde los sustituyentes se selec-
10 cionan a partir del grupo que consiste en OH, halógeno, CN,
 NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8
átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ha-
locicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6
átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono,
15 haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalcoxilo de 3
a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
ciclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, halotioalquilo de 1
a 6 átomos de carbono, halociclotioalquilo de 3 a 8 átomos de
carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloal-
20 quilsulfinilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilsulfinilo
de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilsulfinilo de 3 a 8
átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono,
cicloalquilsulfonilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilsul-
fonilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilsulfonilo de
25 3 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono,

196
195

alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-C(=NOR₆), y R₇;

fenoxilo insustituido o mono- a penta-sustituido;
5 tiofenilo insustituido o mono- a penta-sustituido;
fenilamino insustituido o mono- a penta-sustituido; y
fenil-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino insustituido o mono- a penta-sustituido;

seleccionándose los sustituyentes, respectivamente,
10 de los grupos a partir del grupo que consiste en halógeno, CN, NO₂, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono,
15 tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halociclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R₂ es H, halógeno, CN, NO₂, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo
20 de 1 a 6 átomos de carbono o halocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

A es (CR₁₁R₁₂)_p, O(CR₁₁R₁₂)_p, S(O)_n(CR₁₁R₁₂)_p, alquenileno de 2 a 8 átomos de carbono, sustituido o insustituido, alquini-
leno de 2 a 8 átomos de carbono, sustituido o insustituido; en
25 donde los sustituyentes se seleccionan respectivamente a partir

197
196

del grupo que consiste en R_{11} y R_{12} , o $NR_3(CH_2)_p$;

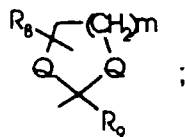
R_3 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $(CH_2)_pC(O)R_4$ ó alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R_4 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, $N(R_5)_2$, ó alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R_5 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó arilo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_6 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R_7 es:



R_8 y R_9 , independientemente del otro, son H, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X_1 es R_{10} ;

X_2 y X_3 son cada uno independientemente del otro, H ó

198
192

R₁₀;

R₁₀ es halógeno, CN, NO₂, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o halociclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R₁₁ y R₁₂, cada uno independientemente del otro, son H ó alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

m es 1, 2, 3, ó 4;

n es 0, 1, ó 2;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

Q es O ó S; y

ya sea Y es C y Z es N o Y es N y Z es C,

con la condición de que el radical A-R₁ y el grupo fenilo en el anillo de triazina no estén en la posición vicinal uno en relación con el otro,

así como sus compuestos de adición fisiológicamente compatibles, a un proceso para la preparación de estos compuestos y a su uso, a composiciones plaguicidas en donde el ingrediente activo se selecciona a partir de estos compuestos, en cada caso en forma libre o en forma de sal agroquímicamente

198
198

aceptable, y a un proceso para la fabricación de estas composiciones y a su uso.

En la literatura se proponen ciertos derivados de 1,2,4-triazina como ingredientes activos en composiciones para controlar plagas en animales domésticos y ganado productor, y en cultivos de plantas útiles. Sin embargo, las propiedades biológicas de estos compuestos conocidos no son enteramente satisfactorias en el campo del control de plagas, por cuya razón, existe una necesidad de proporcionar compuestos adicionales que tengan propiedades plaguicidas, resolviéndose ese problema de acuerdo con la invención mediante la provisión de los presentes compuestos de la formula (I).

Debido a que contienen cuando menos tres centros básicos, los compuestos de la fórmula (I) pueden estar en la forma de sales, o pueden formar, por ejemplo, sales de adición de ácido. Las últimas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, un ácido fosfórico, o un ácido halohídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcancarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono insustituídos o sustituidos, por ejemplo sustituidos por halógeno, por ejemplo ácido acético, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, maleico, fumárico, o ftálico, como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, láctico, málico, tartárico, o cítrico, o ácido benzoico, o con áci-

200
199

dos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alcan- o aril- sulfónicos de 1 a 4 átomos de carbono insustituídos o sustituidos, por ejemplo sustituidos por halógeno, por ejemplo ácido metan- ó p-toluen-sulfónico. Anteriormente en la presente y más
5 adelante en la presente, cualquier referencia a los compuestos libres de la fórmula (I) o a sus sales, se debe entender para incluir también a las sales correspondientes de los compuestos libres de la fórmula (I), respectivamente, según sea apropiado y conveniente, prefiriéndose la forma libre.

10 Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, tienen los significados dados más adelante, a menos que se definan de otra manera.

A menos que se definan de otra manera, los grupos y compuestos que contienen carbono, cada uno contienen de 1 hasta
15 e incluyendo 6, de preferencia de 1 hasta e incluyendo 4, más especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

Arilo es fenilo o naftilo.

Heteroarilo es piridilo, pirimidilo, S-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, tienilo, furanilo, pirrilo, pirazolilo, imi-
20 dazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxa- diazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, indoli- lo, o indazolilo; de preferencia tiazolilo, benzofuranilo, ben- zotiazolilo, o indolilo, especialmente tiazolilo o indolilo.

Halógeno - tanto como un grupo por sí mismo y como un
25 elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como

201
100

haloalquilo, haloalcoxilo, y halotioalquilo - es flúor, cloro, bromo, o yodo, especialmente flúor, cloro, o bromo, más especialmente flúor o cloro.

Alquilo - tanto como un grupo por sí mismo y como un
5 elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalquilo, alcoxilo, y tioalquilo - es, en cada caso dando una debida consideración al número de átomos de carbono contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena recta, es decir, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, hepti-
10 lo, u octilo, o ramificada, por ejemplo isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terbutilo, isopentilo, neopentilo, o isohexilo.

Cicloalquilo - tanto como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como halocicloalquilo, cicloalcoxilo, y ciclotioalquilo - es,
15 en cada caso dando una debida consideración al número de átomos de carbono contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ó ciclo-octilo.

Alquenilo - tanto como un grupo por sí mismo y como
20 un elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso dando una debida consideración al número de átomos de carbono, y a los dobles enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena recta, por ejemplo alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,3-hexadienilo, ó 1,3-octadienilo, o ramificada,
25

202
201

por ejemplo isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, terpenilo, isohexenilo, isoheptenilo, ó iso-octenilo.

Alquinilo - tanto como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso dando una debida consideración al número de átomos de carbono, y a los dobles enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena recta, por ejemplo propargilo, 2-butenilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, 3-hexen-1-inilo, ó 1,5-heptadien-3-inilo, o ramificada, por ejemplo 3-metilbut-1-inilo, 4-etilpent-1-inilo, 4-metilhex-2-inilo, ó 2-metilhept-3-inilo.

Los grupos y compuestos que contienen carbono sustituido por halógeno, tales como haloalquilo, haloalcoxilo, y halotioalquilo, pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, siendo los sustituyentes de halógeno en el caso de una polihalogenación iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo - tanto como un grupo por sí mismo y como un elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalcoxilo y halotioalquilo - son metilo sustituido de 1 a 3 veces por flúor, cloro, y/o bromo, tal como CHF_2 ó CF_3 ; etilo sustituido de 1 a 5 veces por flúor, cloro, y/o bromo, tal 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 , ó CClFCHClF ; propilo o isopropilo sustituido de 1 a 7 veces por flúor, cloro, y/o bromo, tal como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, CF_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ó $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo o un isómero

203
202

del mismo, sustituido de 1 a 9 veces por flúor, cloro, y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHF}\text{CF}_3$ ó $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo o un isómero del mismo, sustituido de 1 a 11 veces por flúor, cloro, y/o bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ ó $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; y hexilo o un isómero del mismo, sustituido de 1 a 13 veces por flúor, cloro, y/o bromo, tal como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$, ó $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Las modalidades preferidas dentro del alcance de la invención, tomando en cuenta las condiciones mencionadas anteriormente, son:

(1) Un compuesto de la fórmula (I), en donde R_1 es un anillo de arilo o heteroarilo insustituido o mono- a trisustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO_2 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo insustituido o mono- a penta-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO_2 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

201
103

carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxido de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, y alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, y fenóxido insustituido o mono- a penta-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, CN, NO₂, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halotioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; especialmente un anillo de fenilo mono- ó di-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, CN, NO₂, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 2 átomos de carbono, haloalcoxido de 1 a 2 átomos de carbono, fenilo insustituido o mono- ó di-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 2 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, y halotioalquilo de 1 a 2 átomos de carbono; y fenóxido;

más especialmente un anillo de fenilo mono- ó di-

205
204

sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, metilo, halometilo, metoxilo y halometoxilo; y fenoxilo;

(2) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

5 R_2 es H, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más especialmente H;

(3) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

A es $(CH_2)_p$, $O(CH_2)_p$, alquilenilo de 2 a 4 átomos de
10 carbono, alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono, ó NR_3 , especialmente un solo enlace, O, C C, CH=CH, ó NH, más especialmente un solo enlace;

(4) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

R_3 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o
15 haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, más especialmente H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

(5) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

X_1 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
20 cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxido de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halotioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; especialmente halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 2 átomos de
25

206
205

carbono, o haloalcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono; más especialmente flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, o metoxilo;

(6) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

X_2 y X_3 , independientemente uno del otro, son H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halotioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; especialmente H, halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, o haloalcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono; más especialmente H, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, o metoxilo;

(7) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

p es 0, 1, 2, 3 ó 4, especialmente 0, 1 ó 2, más especialmente 0;

(8) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

Y es N y Z es C;

(9) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

R_1 es un anillo de arilo o heteroarilo insustituido o mono- a tri-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO_2 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

207
206

tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueni-
lo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono,
5 alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo insustituido o mono- a penta-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-
10 lo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxi- lo de 1 a 4 átomos de carbono, tialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halotialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueni-
lo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, y
15 alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenoxilo insustituido o mono- a penta-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, CN, NO₂, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi-
20 lo de 1 a 4 átomos de carbono, tialquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halotialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₂ es H, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

A es (CH₂)_p, O(CH₂)_p, alquilenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono, o NR₃;

208
209

R_3 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X_1 es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halotioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X_2 y X_3 son cada uno independientemente del otro, H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halotioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

Y es N y Z es C;

(10) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

R_1 es un anillo de fenilo mono- a di-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, CN, NO_2 , alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, fenilo insustituido o mono- a di-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 2

209
108

átomos de carbono y haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono,
y fenoxilo;

R_2 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

A es un enlace solo, O, $C \equiv C$, $CH=CH$ ó NH;

5 X_1 es halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono,
haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 2 áto-
mos de carbono o haloalcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono;

X_2 y X_3 son cada uno independientemente del otro, H,
halógeno, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, haloalquilo de 1
10 a 2 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono o
haloalcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono; e

Y es N y Z es C;

(11) Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

R_1 es un anillo de fenilo mono- ó di-sustituido, seleccio-
15 nándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en
halógeno, metilo, halometilo, metoxilo, halometoxilo, fenilo
insustituido o mono- ó di-sustituido, seleccionándose los sus-
tituyentes a partir del grupo que consiste en halógeno, metilo,
halometilo, metoxilo y halometoxilo; y fenoxilo;

20 R_2 es H;

A es un solo enlace;

X_1 es flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, o me-
toxilo;

X_2 y X_3 son cada uno independientemente del otro, H,
25 flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, o metoxilo; e

240
209

Y es N y Z es C;

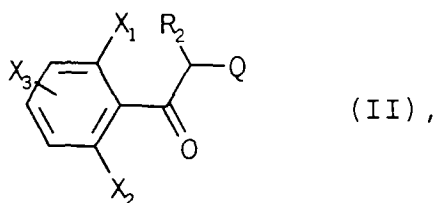
incluyendo en cada caso los compuestos de adición fisiológicamente tolerables.

Dentro del alcance de la invención, se da preferencia especialmente a los compuestos de la fórmula (I) mencionados en las Tablas 1 a 6, y más especialmente a los compuestos de la fórmula (I) mencionados en los Ejemplos de Síntesis.

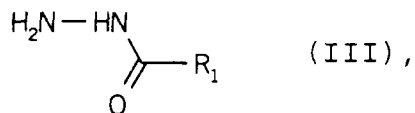
La invención también se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal, el cual comprende, por ejemplo,

a) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A es un solo enlace e Y es C y Z es N, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

15

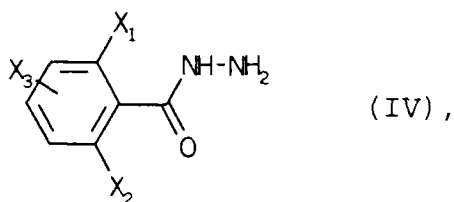


el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X₁, X₂, X₃, y R₂ son como se definen para la fórmula (I), y Q es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula:

24
2/0

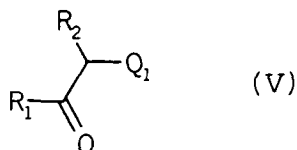
el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 es como se define para la fórmula (I), opcionalmente en la presencia de un catalizador, de preferencia acetato de plata, o para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A es un solo enlace e Y es N y Z es C, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

10



el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , y X_3 son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula:

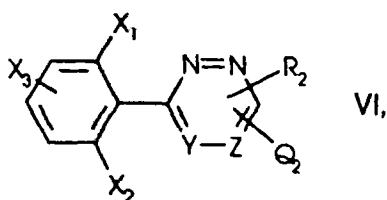
15



el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula (I), y Q_1 es un gru-

po saliente, opcionalmente en la presencia de un catalizador, de preferencia acetato de plata, o

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A tiene los significados definidos para la
5 fórmula (I), con la excepción de un solo enlace, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



10 el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , X_3 , Y, Z y R_2 son como se definen para la fórmula (I), y Q_2 es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula:

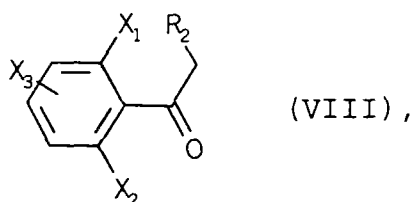
15 R_1-A-M (VII),

el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 es como se define para la fórmula (I), y A tiene los significados definidos para la fórmula (I), con la excepción de
20 $S(O)(CH_2)_q$ y $S(O)_2(CH_2)_q$, y M es hidrógeno, un metal de transición o un metal alcalino, y cuando A es $S(CH_2)_q$, se oxida el producto resultante, opcionalmente después de un aislamiento

213
3/12

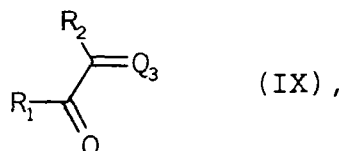
intermedio, para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A es $S(O)_1(CH_2)_q$ o $S(O)_2(CH_2)_q$, ó

d) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en donde A es un solo enlace e Y es C y Z es N, oxidar
5 un compuesto de la fórmula:



el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde
10 X_1 , X_2 , X_3 , y R_2 son como se definen para la fórmula (I), con un agente oxidante, y hacer reaccionar el producto resultante, opcionalmente después del aislamiento intermedio, con un compuesto de la fórmula (III), y hacer reaccionar el producto resultante, opcionalmente después de un aislamiento intermedio, con
15 una sal de amonio, de preferencia acetato de amonio, o

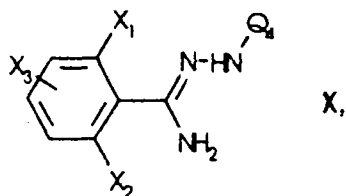
e) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es N y Z es C, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



12
244
213

el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula (I), y Q_3 es O ó NOH, con un compuesto de la fórmula:

5



el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , y X_3 son como se definen para la fórmula (I), y Q_4 es H, o un grupo protector capaz de removerse, en forma libre o en forma de sal, o

f) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A es $(CH_2)_p$, alquenileno de 2 a 8 átomos de carbono, o alquinileno de 2 a 8 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI), el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , X_3 , Y, Z y R_2 son como se definen para la fórmula (I), y Q_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia metilo, con un compuesto de la fórmula:

R_1 -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-CHO (XI),

215
214

el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 es como se define para la fórmula (I), opcionalmente en la presencia de un catalizador de base fuerte, de preferencia dietilamida de litio o litio butílico, y deshidratar el producto resultante, opcionalmente después del aislamiento intermedio, opcionalmente en la presencia de un ácido fuerte, y si se desea, para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A es $(CH_2)_p$, realizar la hidrogenación en la presencia de un catalizador de hidrogenación, y para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A es alquínico de 2 a 8 átomos de carbono, realizar la reacción con un halógeno y luego con una base fuerte, de preferencia NaOH;

y en cada caso, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal, que se pueda obtener de acuerdo con el proceso o mediante otro método, en un compuesto diferente de la fórmula (I), separar una mezcla de isómeros que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, y aislar el isómero deseado, y/o convertir un compuesto libre de la fórmula (I) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, en una sal, o convertir una sal de un compuesto de la fórmula (I) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, en el compuesto libre de la fórmula (I) o en una sal diferente.

216
215

Los comentarios hechos anteriormente en relación con las sales de los compuestos de la fórmula (I) se aplican de una manera análoga, con respecto a su sales, a los materiales de partida mencionados anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

Variante a):

Los reactivos se pueden hacer reaccionar entre sí como tales, es decir, sin agregar solventes o diluyentes, por ejemplo, en la masa fundida. Sin embargo, por lo general es ventajosa la adición de un solvente o diluyente inerte o de una mezcla de los mismos. Los ejemplos de los solventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos, y alicíclicos, e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano, y tetracloroetano; éteres, tales como dietiléter, dipropiléter, di-isopropiléter, dibutiléter, terbutilmetiléter, monometiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, dimetiléter de etilenglicol, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano, y dioxano; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, y metilisobutilcetona; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, y glicerol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-

217
216

dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y triamida de ácido hexa-
metilfosfórico; nitrilos, tales como acetonitrilo y propioni-
trilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo.

Los grupos salientes preferidos son halógenos, tosi-
5 latos, mesilatos, y triflatos, especialmente halógenos, más es-
pecialmente cloro.

La reacción convenientemente se efectúa en una escala
de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente +150°C,
de preferencia de aproximadamente 20°C a aproximadamente
10 +100°C.

En una modalidad preferida de la variante a), se hace
reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de
la fórmula (III) de aproximadamente 50°C a aproximadamente
100°C, de preferencia a aproximadamente 85°C, en un éter, de
15 preferencia dimetiléter de etilenglicol, en la presencia de un
catalizador, de preferencia acetato de plata.

Variante b):

Los reactivos se pueden hacer reaccionar entre sí co-
20 mo tales, es decir, sin agregar solventes o diluyentes, por
ejemplo, en la masa fundida. Sin embargo, por lo general es
ventajosa la adición de un solvente o diluyente inerte o de una
mezcla de los mismos. Los ejemplos de los solventes y diluyen-
tes se dan bajo la variante a).

25 Los grupos salientes preferidos son halógenos, tosi-

248
218

latos, mesilatos, y triflatos, especialmente halógenos, más especialmente cloro.

La reacción convenientemente se efectúa en una escala de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente +150°C, de preferencia de aproximadamente 20°C a aproximadamente +100°C.

En una modalidad preferida de la variante b), se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, de preferencia a aproximadamente 85°C, en un éter, de preferencia dimetiléter de etilenglicol, en la presencia de un catalizador, de preferencia acetato de plata.

Variante c):

Los reactivos se pueden hacer reaccionar entre sí como tales, es decir, sin agregar solventes o diluyentes, por ejemplo, en la masa fundida. Sin embargo, por lo general es ventajosa la adición de un solvente o diluyente inerte o de una mezcla de los mismos. Los ejemplos de los solventes y diluyentes se dan bajo la variante a).

Los grupos salientes preferidos son OH, halógenos, tosilatos, mesilatos, y triflatos, especialmente halógenos, más especialmente bromo y cloro.

La reacción convenientemente se efectúa en una escala de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente +150°C,

219
218

de preferencia de aproximadamente 20°C a aproximadamente $+100^{\circ}\text{C}$.

En una modalidad preferida de la variante c), se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII) de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C , de preferencia a aproximadamente 20°C , en un solvente inerte, opcionalmente en la presencia de una base como catalizador.

10 Variante d):

Los reactivos se pueden hacer reaccionar entre sí como tales, es decir, sin agregar solventes o diluyentes, por ejemplo, en la masa fundida. Sin embargo, por lo general es ventajosa la adición de un solvente o diluyente inerte o de una mezcla de los mismos. Los ejemplos de los solventes y diluyentes se dan bajo la variante a).

Los agentes oxidantes preferidos son halógenos, más especialmente bromo.

Las reacciones convenientemente se efectúan en una escala de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente $+120^{\circ}\text{C}$, de preferencia de aproximadamente 0°C a aproximadamente $+80^{\circ}\text{C}$.

En una modalidad preferida de la variante d), un compuesto de la fórmula (VIII) se oxida con bromo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C , de preferencia a aproximada-

220
219

mente 80°C, en un solvente polar, de preferencia sulfóxido de dimetilo/agua, y luego, después del aislamiento del intermedio del compuesto de diceto resultante, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III) de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, de preferencia a aproximadamente 20°C, en un solvente polar, de preferencia un alcohol, y luego, de preferencia sin aislamiento intermedio, se hace reaccionar con acetato de amonio de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C, de preferencia a aproximadamente 100°C, en un solvente polar, de preferencia ácido acético glacial.

Variante e) :

Los reactivos se pueden hacer reaccionar entre sí como tales, es decir, sin agregar solventes o diluyentes, por ejemplo, en la masa fundida. Sin embargo, por lo general es ventajosa la adición de un solvente o diluyente inerte o de una mezcla de los mismos. Los ejemplos de los solventes y diluyentes se dan bajo la variante a).

Los grupos protectores preferidos son alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Las reacciones convenientemente se efectúan en una escala de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente +150°C, de preferencia de aproximadamente 0°C a aproximadamente +120°C.

En una modalidad preferida de la variante e), un com-

221
710

puesto de la fórmula (IX) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (X) de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, de preferencia a aproximadamente 20°C, en un alcohol, de preferencia etanol, o en una mezcla de etanol/agua, opcionalmente en la presencia de un catalizador ácido, de preferencia ácido fórmico.

Variante f):

Los reactivos se pueden hacer reaccionar entre sí como tales, es decir, sin agregar solventes o diluyentes, por ejemplo, en la masa fundida. Sin embargo, por lo general es ventajosa la adición de un solvente o diluyente inerte o de una mezcla de los mismos. Los ejemplos de los solventes y diluyentes se dan bajo la variante a).

Las reacciones convenientemente se efectúan en una escala de temperatura aproximadamente -80°C a aproximadamente +150°C, de preferencia de aproximadamente 0°C a aproximadamente +110°C.

En una modalidad preferida de la variante f), un compuesto de la fórmula (VI), en donde Q₂ es metilo, se hace reaccionar con un aldehído de la fórmula (XI), de aproximadamente -80°C a aproximadamente 0°C, de preferencia a aproximadamente -70°C, en un solvente no polar, de preferencia tetrahidrofurano, en la presencia de una base fuerte, de preferencia litio n-butílico, y luego, de preferencia después del aislamiento intermedio, se hace reaccionar con un ácido fuerte, de preferen-

222
261

cia ácido toluensulfónico, de aproximadamente 80°C a aproximadamente 150°C, de preferencia a la temperatura de ebullición del solvente, en un solvente no polar, de preferencia tolueno.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula (I) se obtienen mediante el tratamiento con un ácido adecuado, o un reactivo de intercambio de iones adecuado, y las sales con bases mediante el tratamiento con una base adecuada o un reactivo de intercambio de iones adecuado.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos libres de la fórmula (I) de la manera acostumbrada; las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado, o un reactivo de intercambio de iones adecuado, y las sales con bases, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado, o un reactivo de intercambio de iones adecuado.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir de una manera conocida por sí misma en otras sales de los compuestos de la fórmula (I); las sales de adición de ácido se pueden convertir, por ejemplo, en otras sales de adición de ácido, por ejemplo mediante el tratamiento de una sal de un ácido inorgánico, tal como un clorhidrato, con una sal de metal adecuada, tal como una sal de sodio, bario, o plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un sol-

223
22

vente adecuado en donde sea insoluble una sal inorgánica que forme, por ejemplo, cloruro de plata, y por lo tanto, se precipite de la mezcla de reacción.

Dependiendo de procedimiento y de las condiciones de
5 reacción, los compuestos de la fórmula (I) que tienen propiedades formadoras de sal se pueden obtener en forma libre o en la forma de sales.

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden obtener en forma de sus hidratos y/o incluir otros solventes,
10 por ejemplo, los opcionalmente utilizados para la cristalización de los compuestos que se encuentran en forma sólida.

La invención se refiere a todas aquellas formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como compuesto de partida o intermediario en cualquier etapa del proceso,
15 so, se utiliza como material de partida, y se realizan todos o algunos de los pasos restantes, o se puede utilizar un material de partida en la forma de un derivado o sal, o especialmente, se forma bajo las condiciones de la reacción.

En el proceso de la presente invención, es preferible
20 utilizar aquellos materiales de partida e intermediarios que den como resultado los compuestos de la fórmula (I) descritos al principio como especialmente valiosos.

La invención se refiere especialmente a los procesos descritos en los Ejemplos de Preparación.

La invención también se refiere a materiales de par-

224
113

tida novedosos y a intermediarios, en cada caso en forma libre o en forma de sal, utilizados de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, a su uso, y a procesos para su preparación.

5 En el área del control de plagas, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, son ingredientes activos que exhiben una valiosa actividad preventiva y/o curativa con un espectro biocida muy conveniente, inclusive en bajos índices de concentración, mientras que son bien tolerados
10 por los animales de sangre caliente, los peces, y las plantas. Los ingredientes activos de acuerdo con la invención son efectivos contra todas las etapas de desarrollo individuales de las plagas animales normalmente sensibles, pero también de las plagas animales resistentes, tales como insectos y representantes
15 de la orden Acarina. La acción insecticida, ovicida, y/o acaricida de los ingredientes activos de acuerdo con la invención, se puede manifestar directamente, es decir, en la mortalidad de las plagas, que se presenta inmediatamente o sólo después de algún tiempo, por ejemplo durante la muda o de sus huevos, o
20 indirectamente, por ejemplo, en un índice reducido de oviposición y/o eclosión, correspondiendo la buena actividad a una mortalidad de cuando menos el 50 al 60 por ciento.

Estas plagas animales incluyen, por ejemplo:
del orden de los Lepidópteros, por ejemplo:

25 *Acleris* spp., *Adoxophyes* spp., *Aegeria* spp., *Agrotis*

spp., *Alabama argillaceae*, *Amylois* spp., *Anticarsia gemmatalis*,
Archips spp., *Argyrotaenia* spp., *Autographa* spp., *Busseola fus-*
ca, *Cadra cautella*, *Carposina nipponensis*, *Chilo* spp., *Choris-*
toneura spp., *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocrocis* spp., *Cnephasia*
 5 *spp.*, *Cochylis* spp., *Coleophora* spp., *Crocilodoma binotalis*,
Cryptophlebia leucotreta, *Cydia* spp., *Diatraea* spp., *Diparopsis*
castanea, *Earias* spp., *Ephestia* spp., *Eucosoma* spp., *Eupoecilia*
ambiguella, *Euproctis* spp., *Euxoa* spp., *Grapholita* spp., *Hedya*
nubiferana, *Heliothis* spp., *Hellula undalis*, *Hyphantria cunea*,
 10 *Keiferia lycopersicella*, *Leucoptera scitella*, *Lithocollethis*
spp., *Lobesia botrana*, *Lymantria* spp., *Lyonetia* spp., *Malacoso-*
ma spp., *Mamestra brassicae*, *Manduca sexta*, *Operophtera* spp.,
Ostrinia nubilalis, *Pammene* spp., *Pandemis* spp., *Panolis flam-*
mea, *Pectinophora gossypiella*, *Phthorimaea operculella*, *Pieris*
 15 *rapae*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prays* spp., *Scirpop-*
haga spp., *Sesamia* spp., *Sparganothis* spp., *Spodoptera* spp.,
Synanthedon spp., *Thaumetopoea* spp., *Tortrix* spp., *Trichoplusia*
ni e *Yponomeuta* spp.;

del orden de los Coleópteros, por ejemplo:

20 *Agriotes* spp., *Anthonomus* spp., *Atomaria linearis*,
Chaetocnema tibialis, *Cosmopolites* spp., *Curculio* spp., *Dermes-*
tes spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Eremnus* spp., *Lepti-*
notarsa decemlineata, *Lissorhoptrus* spp., *Melolontha* spp., *Ory-*
caephilus spp., *Otiorhynchus* spp., *Phlyctinus* spp., *Popillia*
 25 *spp.*, *Psylliodes* spp., *Rhizopertha* spp., *Scarabeidae*, *Sitop-*

226
225

hilus spp., *Sitotroga* spp., *Tenebrio* spp., *Tribolium* spp. y *Trogoderma* spp;

del orden de los Ortópteros, por ejemplo:

Blatta spp., *Blatella* spp., *Gryllotalpa* spp., *Leucop-*
5 *haea maderae*, *Locusta* spp., *Periplaneta* spp. y *Schistocerca*
spp.;

del orden de los Isópteros, por ejemplo:

Reticulitermes spp.;

del orden de los Psocópteros, por ejemplo:

10 *Liposcellis* spp.;

del orden de los Anópluros, por ejemplo:

Haematopinus spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp.,
Pemphigus spp. y *Phylloxera* spp.;

del orden de los Malófagos, por ejemplo:

15 *Damalina* spp. y *Trichodectes* spp.;

del orden de los Tisanópteros, por ejemplo:

Frankiniella spp., *Hercinothrips* spp., *Taeniothrips*
spp., *Thrips palmi*, *Thrips tabaci* y *Scirtothrips aurantii*;

del orden de los Heterópteros, por ejemplo:

20 *Cimex* spp., *Distantiella theobroma*, *Dysdercus* spp.,
Euchistus spp., *Eurygaster* spp., *Leptocorisa* spp., *Nezara* spp.,
Piesma spp., *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinop-*
hara spp. y *Triatoma* spp.;

del orden de los Homópteros, por ejemplo:

25 *Aleurothrixus floccosus*, *Aleyrodes brassicae*, *Aoni-*

227
226

diella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus spp., Bemisia
 tabaci, Ceroplaster spp., Chrysomphalus aonidium, Chrysomphalus
 dictyospermi, Coccus hesperidum, Empoasca spp., Eriosoma lari-
 gerum, Erythroneura spp., Gascardia spp., Laodelphax spp., Le-
 5 canium corni, Lepidosaphes spp., Macrosiphus spp., Myzus spp.,
 Nephotettix spp., Nilaparvata spp., Paratoria spp., Pemphigus
 spp., Planococcus spp., Pseudaulacaspis spp., Pseudococcus
 spp., Psylla spp., Pulvinaria aethiopica, Quadraspidiotus spp.,
 Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoideus spp., Schizap-
 10 his spp., Sitobion spp., Trialeurodes vaporariorum, Trioza ery-
 treae y Unaspis citri;

del orden de los Himenópteros, por ejemplo:

Acromyrmex, Atta spp., Cephus spp., Diprion spp., Di-
 prionidae, Gilpinia polytoma, Hoplocampa spp., Lasius spp., Mo-
 15 nomorium pharaonis, Neodiprion spp., Solenopsis spp. y Vespa
 spp.;

del orden de los Dípteros, por ejemplo:

Aedes spp., Antherigona soccata, Bibio hortulanus,
 Calliphora erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomyia spp., Cu-
 20 lex spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Drosophila melanogaster,
 Fannia spp., Gastrophilus spp., Glossina spp., Hypoderma spp.,
 Hyppobosca spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza
 spp., Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp., Oscinella frit,
 Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis pomonella, Sciara
 25 spp., Stomoxys spp., Tabanus spp., Tannia spp. y Tipula spp.;

278
222

del orden de los Sifonápteros, por ejemplo:

Ceratophyllus spp. y *Xenopsylla cheopis*;

del orden de los Tisánuros, por ejemplo:

Lepisma saccharina, y

5 del orden de los Ácaros, por ejemplo:

Acarus siro; *Aceria sheldoni*, *Aculus schlechtendali*,
Amblyomma spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp.,
Bryobia praetiosa, *Calipitrimerus* spp., *Chorioptes* spp., *Derma-*
nyssus gallinae, *Eotetranychus carpini*, *Eriophyes* spp., *Hyalom-*
10 *ma* spp., *Ixodes* spp., *Olygonychus pratensis*, *Ornithodoros* spp.,
Panonychus spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus*
latus, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp.,
Sarcoptes spp., *Tarsonemus* spp. y *Tetranychus* spp..

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden
15 utilizar para controlar, es decir, inhibir o destruir, plagas
del tipo mencionado que se presentan especialmente en plantas,
más especialmente en plantas útiles y ornamentales en agricul-
tura, en horticultura, y el silvicultura, o en las partes de
estas plantas, tales como las frutas, los retoños, las hojas,
20 los tallos, los tubérculos, o las raíces, mientras que en algu-
nos casos, todavía se protegen contra estas plagas las partes
de las plantas que crezcan posteriormente.

Los cultivos objetivo incluyen tanto cultivos natura-
les como cultivos que se hayan modificado mediante métodos de
25 reproducción o genéticos, especialmente cereales, tales como

229
108

trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, y sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera y remolacha forrajera; fruta, por ejemplo pomelos, fruta dura y fruta blanda, tal como manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas, y bayas, por ejemplo fresas, frambuesas, y zarzamoras; plantas leguminosas, tales como frijoles, lentejas, chícharos, y frijoles de soya; plantas de aceite, tales como colza, mostaza, amapola, olivos, girasoles, coco, aceite de ricino, cacao y cacahuates; cucurbitáceas, tales como calabacines, pepinos, y melones; plantas de fibra, tales como algodón, lino, cáñamo, y yute; frutas cítricas, tales como naranjas, limones, toronjas, y mandarinas; verduras, tales como espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, jitomates, papas, y paprika; lauráceas, tales como aguacate, canela, y alcanfor; y tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulos, plátanos, plantas de hule natural, y ornamentales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para controlar insectos y representantes de la orden *Acarina*, especialmente insectos que se alimentan destruyendo las plantas, tales como *Anthonomus grandis*, *Diabrotica balteata*, larvas de *Heliothis virescens*, *Plutella xylostella*, y larvas de *Spodoptera littoralis*, y ácaros-araña, tales como *Tetranychus spp.*, en cultivos de algodón, fruta, cítricos, maíz, frijol de soya, colza, y verduras.

Otras áreas de uso de los compuestos de acuerdo con

230
219

la invención son la protección de los artículos y suministros almacenados, y del material, y también en el sector de higiene, especialmente en la protección de animales de sangre caliente, incluyendo animales de granja, tales como vacas, cerdos, ovejas, y cabras, aves de corral, tales como gallinas, pavos, y gansos, animales criados por su piel, tales como mink, zorras, chinchillas, conejos y similares, y también animales domésticos y mascotas, tales como gatos y perros, e inclusive seres humanos, contra las plagas del tipo mencionado.

10 Por ejemplo, la infestación de pulgas en animales domésticos y en mascotas es un problema para el propietario del animal para el que todavía se han encontrado soluciones solamente insatisfactorias. Debido al complicado ciclo de vida de la pulga, ninguno de los métodos conocidos para controlar pulgas es totalmente satisfactorio, especialmente debido a que la
15 mayoría de los métodos conocidos se dirigen principalmente al control de las pulgas completamente crecidas en el pelo, y no toman en cuenta todas las diferentes etapas juveniles de las pulgas, que viven no solamente en el pelo del animal, sino también en el piso, en las alfombras, en el lugar donde duerme el
20 animal, en las sillas, en el jardín, y en todos los demás lugares con los que entra en contacto el animal infestado. El tratamiento de pulgas es en general costoso, y se debe continuar durante un período prolongado, lográndose el éxito solamente en
25 general cuando el tratamiento se aplica no solamente al animal

231
230

afectado, por ejemplo el perro o el gato, sino también simultáneamente a cualesquiera lugares frecuentados por el animal afectado.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, se pueden utilizar solos o en combinación con otros biocidas. Por ejemplo, con el objeto de incrementar el efecto, se pueden combinar con plaguicidas que tengan la misma dirección de acción, o con el objeto de ampliar el espectro de acción, se pueden combinar con sustancias que tengan una dirección diferente de acción. Cuando se desee extender el espectro de acción hasta endoparásitos, por ejemplo gusanos, los compuestos de la fórmula (I) convenientemente se combinan con sustancias que tengan propiedades endoparasitocidas. Por supuesto, también se pueden utilizar en combinación con agentes antibacterianos. Debido a que los compuestos de la fórmula (I) son "adulticidas", es decir, son efectivos especialmente contra las etapas completamente crecidas de los parásitos objetivo, la adición de plaguicidas que sean más efectivos contra las etapas juveniles del parásito puede ser muy conveniente, debido a que, de esta manera, se alcanzará todo el espectro de población de parásitos, y además, se hace una contribución sustancial para evitar el desarrollo de resistencia.

La buena actividad plaguicida de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención corresponde a una mortalidad de cuando menos el 50 al 60 por ciento de las plagas

222
231

mencionadas.

La acción de los compuestos de acuerdo con la invención, y las composiciones que los comprenden, contra las plagas animales, se puede ampliar de una manera significativa, y se puede adaptar a las circunstancias dadas mediante la adición de otros insecticidas y/o acaricidas. Los aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, representantes de las siguientes clases de ingredientes activos: compuestos de organofósforo, nitrofenoles y derivados, formamidas, ureas, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, y preparaciones de *Bacillus thuringiensis*.

Los compuestos de la fórmula (I) se utilizan en una forma no modificada, o de preferencia junto con los auxiliares convencionalmente empleados en la tecnología de la formulación, y por consiguiente, se pueden formular de una manera conocida, por ejemplo en concentrados emulsionables, soluciones directamente rociables o diluibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos secos, gránulos, y también encapsulaciones en sustancias poliméricas. Los métodos de aplicación, tales como rociado, atomización, espolvoreo, dispersión, riego, seleccionados al igual que los agentes de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalecientes, constituyen objetos adicionales de la invención.

Las formulaciones, es decir, las composiciones, preparaciones, o mezclas que comprenden al ingrediente activo de

237
232

la fórmula (I), o una combinación de ese ingrediente activo con otros ingredientes activos agroquímicos, y según sea apropiado, un auxiliar sólido o líquido, se preparan de una manera conocida, por ejemplo mediante mezcla homogénea y/o molienda de los
5 ingredientes activos con extensores, por ejemplo con solventes, vehículos sólidos, y opcionalmente compuestos de actividad superficial (tensoactivos), y la invención también se refiere a los mismos.

Como solventes entran en consideración: hidrocarburos
10 aromáticos, preferentemente las fracciones de 8 a 12 átomos de carbono de alquilbencenos, tales como mezclas de xileno o naftalinas alquiladas; hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, tales como ciclohexano, parafinas o tetrahidronaftaleno; alcoholes como etanol, propanol o butanol, y glicoles, así como sus
5 éteres y ésteres, tales como propilenglicol, dipropilenglicoléter, etilenglicol, etilenglicolmonometil- o -etiléter, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o diacetanolalcohol; solventes fuertemente polares, tales como N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetil o dimetilformamida o agua, aceites vegetales, tales como aceite de colza, de ricino, de coco o de soya; actualmente también aceites de silicona.

Como vehículos sólidos, por ejemplo, para agentes de
p y polvos dispersables, se utilizan por lo regular rocas
molidas, como calcita, talco, caolín, montmorillonita o
a. Para mejorar las propiedades físicas se pueden

234
233

agregar también ácidos silícicos altamente dispersos o polimerizados absorbentes altamente dispersos. Como vehículos en grano adsortivos para gránulos entran en consideración del tipo poroso, como piedra pómez, cascote de ladrillo, sepiolita o bentonita; como vehículos no adsortivos, calcita o arena. Además, se puede utilizar una pluralidad de materiales granulados de naturaleza inorgánica u orgánica, como en particular dolomita o residuos vegetales triturados.

Dependiendo del tipo de ingrediente activo de la fórmula (I) por preparar o de la combinación de estos ingredientes activos con otros insecticidas o acaricidas, como compuestos tensoactivos entran en consideración tensoactivos no ionógenos, de actividad catiónica y/o aniónica con buenas propiedades de emulsión, dispersión y humectación. Por tensoactivos se entienden también mezclas de los mismos.

Los tensoactivos adecuados pueden ser tanto los llamados jabones solubles en agua como también compuestos tensoactivos sintéticos solubles en agua.

Los jabones adecuados son las sales de metal alcalino, las sales de metal alcalinotérreo, o las sales de amonio opcionalmente sustituidas de ácidos grasos superiores (de 10 a 22 átomos de carbono), por ejemplo las sales sódica o potásica de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales, que se pueden obtener, por ejemplo, de aceite de coco o de aceite de sebo. También se pueden mencionar las sales de

235
234

metiltaurina de ácido graso como tensoactivos.

Sin embargo, con más frecuencia se utilizan los denominados tensoactivos sintéticos, especialmente sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonatados, o sulfonatos de alquilarilo.

Los sulfonatos o sulfatos grasos normalmente se encuentran en la forma de sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo, o sales de amonio insustituido o sustituido, y tienen un radical de alquilo con 8 a 22 átomos de carbono, que también incluye a la fracción de alquilo de los radicales de acilo, por ejemplo, la sal sódica o cálcica del ácido lignon-sulfónico, de dodecilsulfato, o de una mezcla de sulfatos de alcohol graso obtenidos a partir de ácidos grasos naturales. Estos compuestos también comprenden a las sales de ésteres de ácido sulfúrico y los ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados de preferencia contienen dos grupos de ácido sulfónico, y un radical de ácido graso que contiene de 8 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos de los sulfonatos de alquilarilo son las sales de sodio, calcio, o trietanolamina del ácido dodecilbencensulfónico, del ácido dibutilnaftalensulfónico, o de un producto de condensación de ácido naftalensulfónico/formaldehído. También son adecuados los fosfatos correspondientes, por ejemplo las sales del éster de ácido fosfórico de un aducto de p-nonilfenol con 4 a 14 moles de óxido de etileno, o fosfolípi-

236
235

dos.

Como tensoactivos no iónicos entran en consideración en primer lugar los derivados de poliglicoléter de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, ácidos grasos saturados o insaturados y alquilfenoles, los cuales pueden contener 3 a 30 grupos de glicoléter y 8 a 20 átomos de carbono en el radical (alifático) de hidrocarburo y 6 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo de los alquilfenoles. Otros tensoactivos no iónicos adecuados son los aductos de óxido de polietileno solubles en agua, que contienen 20 a 250 grupos de etilenglicoléter y 10 a 100 grupos de propilenglicoléter, en polipropilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol y alquilpolipropilenglicol con 1 a 10 átomos de carbono en la cadena de alquilo. Los compuestos mencionados contienen normalmente 1 a 5 unidades de etilenglicol por cada unidad de propilenglicol.

Como ejemplos de tensoactivos no iónicos se pueden citar nonilfenolpolietoxietanoles, poliglicoléter de ricino, aductos polipropileno-óxido de polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. También entran en consideración los ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, como el trioleato de polioxietilensorbitano.

Los tensoactivos catiónicos son principalmente sales de amonio cuaternario, las cuales contienen como N-sustituyentes cuando menos un radical alquilo de 8 a 22 átomos

237
236

de carbono, y como otros sustituyentes radicales alquilo o bencilo inferiores, eventualmente halogenados, o radicales hidroxialquilo inferiores. Las sales se presentan preferentemente como halogenuros, metilsulfatos o etilsulfatos, por ejemplo, el cloruro de esteariltrimetilamonio o el bromuro de bencil-di-(2-cloretil)-etilamonio.

Los tensoactivos habituales en la técnica de formulación se describen, por ejemplo, en las siguientes publicaciones:

10 "Mc Cutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual",
McPublishing Corp., Glen Rock, NJ, USA, 1988",

H. Stache, "Tensid-Taschenbuch", 2. Aufl., C. Hanser Verlag München, Wien 1981.

M. and J. Ash. "Encyclopedia of Surfactants", Vol. I-
15 III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-1981.

Los compuestos de la fórmula (I) se distinguen, entre otras cosas, también por su excelente actividad contra las pulgas, no solamente aniquilándose rápidamente las pulgas adultas, sino también, mediante una ruta en circuito, las etapas juveniles de las pulgas. Las larvas de pulgas que eclosionan de los
20 huevos de pulga se alimentan sustancialmente de la excreción de las pulgas adultas. Debido a que los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención aniquilan a las pulgas adultas muy rápidamente, falta la excreción necesaria, y se priva a las
25 etapas juveniles del medio nutriente, de modo que perecen antes

238
237

de alcanzar la etapa adulta.

Por consiguiente, la presente invención se refiere de preferencia a un método para controlar parásitos en seres humanos, animales domésticos, ganado productor y mascotas, en donde
5 se administra una cantidad efectiva de una composición que comprende cuando menos un compuesto de la fórmula (I), o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, de una manera sistémica, o de preferencia tópicamente al animal de sangre caliente.

La acción de largo plazo se logra mediante los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención con diferentes formas de administración, por ejemplo, mediante la administración del ingrediente activo en una forma formulada externamente o internamente al animal que se vaya a tratar. "Formulada" en este caso significa, por ejemplo, en la forma de un
10 polvo, una tableta, o gránulos, en liposomas o una cápsula, en la forma de una emulsión, una espuma, o un rociado, en una forma microencapsulada, o en una forma vertida o aplicada. Se entenderá que todas las composiciones oralmente administrables comprenden, en adición a las sustancias de formulación acostumbradas, aditivos adicionales que alientan al animal huésped a
15 tomar la composición oralmente de una manera voluntaria, por ejemplo odorantes y saborizantes adecuados.

La administración percutánea, por ejemplo mediante inyección subcutánea o intramuscular, o como una preparación de
25 depósito en la forma de un implante, y la aplicación tópica,

239
230

por ejemplo en la forma vertida o aplicada, representan objetos preferidos de esta invención, tomando en cuenta que son fáciles de realizar. Un modo de administración adicional es la administración oral, por ejemplo, en la forma de una tableta. Las formas de administración percutánea y tópica son de interés particular, y dan excelentes resultados.

Las formas de administración percutánea incluyen, por ejemplo, administración subcutánea, intramuscular, e inclusive intravenosa de las formas inyectables. En adición a las jeringas acostumbradas con agujas, también es posible utilizar dispositivos de jeringa de alta presión sin aguja.

Las formulaciones vertidas y aplicadas son especialmente preferidas como formas tópicas de administración, pero también puede ser conveniente la administración en la forma de rociados, ungüentos, soluciones, o polvos.

Mediante la selección de una formulación adecuada, es posible mejorar la capacidad de los ingredientes activos para penetrar en el tejido vivo del animal huésped, y/o para mantener su disponibilidad. Esto es importante cuando, por ejemplo, se utilizan ingredientes activos más escasamente solubles, cuya baja solubilidad requiera de un medio para mejorar la solubilidad, debido a que, en estos casos, el fluido corporal del animal puede disolver solamente pequeñas cantidades de los ingredientes activos a la vez.

Además, con el objeto de obtener una liberación fuer-

2AC
239

temente demorada del ingrediente activo, también puede estar presente un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención en una formulación de matriz que impida físicamente que el ingrediente activo se libere y se excrete prematuramente, y mantenga la biodisponibilidad del ingrediente activo. Esta formulación de matriz se inyecta en el cuerpo, por ejemplo intramuscularmente o subcutáneamente, y permanece allí como una forma de depósito desde donde se libera continuamente el ingrediente activo. Estas formulaciones de matriz son conocidas para una persona experta en la materia. En general son sustancias semisólidas de tipo de cera, por ejemplo ceras vegetales y polietilenglicoles que tienen un alto peso molecular, o formulaciones poliméricas sólidas, por ejemplo las denominadas microesferas.

La velocidad de liberación del ingrediente activo desde el implante, y por lo tanto, el período de tiempo durante el cual el implante exhibe una acción, generalmente es de terminada por la precisión con la que se haya calibrado el implante (cantidad de ingrediente activo en el implante), el medio ambiente alrededor del implante, y la formulación polimérica a partir de la cual se haya hecho el implante.

La administración de aditivos medicinales veterinarios al alimento para animales es bien conocida en el campo de la salud animal. Es usual preparar primero una denominada premezcla, en donde se dispersa el ingrediente activo en un líqui-

241
240

do, o está en una forma finamente dividida en portadores sólidos. Esa premezcla normalmente puede comprender de aproximadamente 1 a 800 miligramos del compuesto por kilogramo de premezcla, dependiendo de la concentración final deseada en el alimento.

Debido a que los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden hidrolizar con los constituyentes del alimento, se deben formular en una matriz protectora, por ejemplo, en gelatina, antes de agregarse a la premezcla.

La presente invención, de acuerdo con lo anterior, también se refiere al aspecto de controlar parásitos mediante la administración al animal huésped, con su alimento, de un compuesto de la fórmula (I) que se haya protegido contra la hidrólisis.

Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, convenientemente se administra en una dosis de 0.01 a 800 miligramos/kilogramo, de preferencia de 0.1 a 200 miligramos/kilogramo, especialmente de 0.5 a 30 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo, basándose en el animal huésped.

Una buena dosis que se puede administrar rutinariamente al animal huésped, es de 0.5 a 100 miligramos/kilogramo, especialmente de 0.1 a 40 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo. La administración se efectúa a intervalos adecuados, dependiendo del modo de administración y del peso del cuerpo.

242
241

La dosis total puede variar de una especie de animal a otra, y también dentro de una especie de animal para el mismo ingrediente activo, debido a que depende, entre otras cosas, del peso, de la edad, y de la constitución del animal huésped.

5 Cuando se utiliza de acuerdo con la invención, el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, normalmente se administrará no en forma pura, sino, de preferencia, en la forma de una composición que comprenda, en adición al ingrediente activo, constituyentes que asistan a la administración, siendo los constituyentes adecuados aquellos que sean tolerados por el animal huésped. Por supuesto, es posible, así como controlar los parásitos adultos de acuerdo con la invención, utilizar adicionalmente métodos convencionales para controlar las etapas juveniles de las pulgas, aunque esto último
10 no es absolutamente esencial.
15

Estas composiciones que se van a administrar de acuerdo con la invención, generalmente comprenden del 0.1 al 99 por ciento, especialmente del 0.1 al 95 por ciento en peso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, y
20 del 99.9 al 1 por ciento en peso, especialmente del 99.9 al 5 por ciento en peso de un vehículo sólido o líquido fisiológicamente tolerable, incluyendo del 0 al 25 por ciento en peso, especialmente del 0.1 al 25 por ciento en peso de un dispersante no tóxico.

25 Aunque los productos comerciales de preferencia se

283
2-12

formularán como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Estas formulaciones también pueden comprender auxiliares adicionales, tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de viscosidad, aglutinantes y viscosantes, así como otros ingredientes activos para obtener efectos especiales.

Los vehículos fisiológicamente tolerables conocidos de la práctica medicinal veterinaria para administración oral, percutánea, y tópica, se pueden utilizar como auxiliares de formulación. En seguida se dan algunos ejemplos.

Los vehículos adecuados son especialmente rellenos, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa, y/o fosfatos de calcio, por ejemplo trifosfato de calcio, o fosfato ácido de calcio, y aglutinantes, tales como pastas de almidón utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, de trigo, de arroz, o de papa, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones anteriormente mencionados, también almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, ágar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los auxiliares son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. A los núcleos de grageas se les pueden proporcionar recubrimientos adecuados, opcionalmente

24A
243

entéricos, utilizándose, entre otras cosas, soluciones de azúcar concentradas, que pueden comprender goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en solventes orgánicos adecuados
5 o mezclas de solventes, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden agregar tintes, saborizantes, o pigmentos a las tabletas o a los recubrimientos de grageas, por
10 ejemplo, para propósitos de identificación, o para indicar diferentes dosis del ingrediente activo.

Las preparaciones oralmente administrables son cápsulas de gelatina dura, y también cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol.
15 bitol. Las cápsulas de gelatina dura pueden comprender al ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo mezclado con rellenos, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o abrillantadores, tales como talco o estearato de magnesio, y si se desea, estabilizantes. En cápsulas blandas,
20 el ingrediente activo de preferencia se disuelve o se suspende en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina, o polietilenglicoles líquidos, a los que de la misma manera se pueden haber agregado estabilizantes. Se da preferencia, entre otras cosas, a las cápsulas, las cuales se pueden
25 morder fácilmente o tragar sin masticarse.

245
244

El método vertido o aplicado comprende aplicar el compuesto de la fórmula (I) a un área localmente definida de la piel o del pelo, convenientemente sobre la parte posterior del cuello o el lomo del animal. Esto se realiza, por ejemplo, mediante la aplicación de un cotonete o rocío de la formulación vertida o aplicada a un área relativamente pequeña del pelo, desde donde se llega a distribuir el ingrediente activo sobre un área amplia del pelo casi automáticamente como un resultado de los constituyentes extensores de la formulación asistida por los movimientos del animal.

Las formulaciones vertidas o aplicadas convenientemente comprenden vehículos que asisten una rápida distribución sobre la superficie de la piel y en el pelo del animal huésped, y en general se denominan aceites extensores. Son adecuadas, por ejemplo, las soluciones oleosas; las soluciones alcohólicas e isopropanólicas, por ejemplo soluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleílico; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, éster oxálico de ácido láurico, oleiléster de ácido oleico, deciléster de ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleílo, oleato de decilo, ésteres de ácido caproico de los alcoholes grasos saturados de una longitud de cadena de 12 a 18 átomos de carbono; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, di-isopropiléster de ácido adípico, adipato de di-

246
245

N-butilo, o soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser conveniente que también esté presente un dispersante conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Los ejemplos son pirrolidin-2-ona, N-
5 alquilpirrolidin-2-ona, acetona, polietilenglicol y sus éteres y ésteres, propilenglicol, o triglicéridos sintéticos.

Las soluciones oleosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, tales como aceite de olivo, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, aceite de pino, aceite de linasa, y aceite
10 de ricino. Los aceites vegetales también pueden estar en una forma epoxidada. También es posible utilizar parafinas y aceites de silicona.

En general, una formulación vertida o aplicada contendrá del 1 al 20 por ciento en peso de un compuesto de la
15 fórmula (I), del 0.1 al 50 por ciento en peso de un dispersante, y del 45 al 98.9 por ciento en peso de un solvente.

El método vertido o aplicado se puede utilizar de una manera especialmente conveniente para animales en manada, tales como ganado, caballos, ovejas, y cerdos, en donde es difícil o
20 tardado tratar a todos los animales oralmente o mediante inyección. En virtud de su simplicidad, este método, por supuesto, también se puede utilizar para todos los demás animales, incluyendo animales domésticos individuales y mascotas, y es muy popular con los cuidadores de los animales, debido a que con frecuencia se realiza sin la asistencia experta de un cirujano ve-
25

247
146

terinario.

Son adecuadas para administración parenteral y percutánea las soluciones o suspensiones oleosas para inyección, utilizándose solventes o vehículos lipofílicos adecuados, tales como aceites grasos, por ejemplo aceite de ajonjolí, o ésteres de ácido graso sintéticos, por ejemplo oleato de etilo, o triglicéridos, o soluciones o suspensiones acuosas para inyección que comprendan sustancias incrementadoras de viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano, y

10 opcionalmente estabilizantes.

La preparaciones de la presente invención se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, confitería, disolución, o liofilización. Por ejemplo, se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para administración oral mediante la combinación del ingrediente activo con vehículos sólidos, opcionalmente granular la mezcla resultante, y procesar la mezcla o los gránulos, si se desea, o es necesario, después de la adición de excipientes adecuados, para formar tabletas o

15

20 núcleos de grageas.

Los siguientes ejemplos sirven meramente para ilustrar la invención, y no limitan la invención.

Las formulaciones preferidas tienen especialmente la siguiente composición (en todas partes, los porcentajes están en peso):

25

248
247**Concentrados emulsionables:**

- Ingrediente activo: del 1 al 90 por ciento, de preferencia del 5 al 20 por ciento.
- 5 Agente de actividad superficial: del 1 al 30 por ciento, de preferencia del 10 al 20 por ciento.
- Vehículo líquido: del 5 al 94 por ciento, de preferencia del 70 al 85 por ciento.

10 Polvos secos:

- Ingrediente activo: del 0.1 al 10 por ciento, de preferencia del 0.1 al 1 por ciento.
- Vehículo sólido: del 99.9 al 90 por ciento, de preferencia del 99.9 al 99 por ciento.

15

Concentrados en suspensión:

- Ingrediente activo: del 5 al 75 por ciento, de preferencia del 10 al 50 por ciento.
- 20 Agua: del 94 al 24 por ciento, de preferencia del 88 al 30 por ciento.
- Agente de actividad superficial: del 1 al 40 por ciento, de preferencia del 2 al 30 por ciento.

Polvos humectables:

- 25 Ingrediente activo: del 0.5 al 90 por ciento, de preferen-

cia del 1 al 80 por ciento.

Agente de actividad superficial: del 0.5 al 20 por ciento, de preferen-
cia del 1 al 15 por ciento.

Vehículo sólido: del 5 al 95 por ciento, de preferencia
5 del 15 al 90 por ciento.

Gránulos:

Ingrediente activo: del 0.5 al 30 por ciento, de preferen-
cia del 3 al 15 por ciento.

10 Vehículo sólido: del 99.5 al 70 por ciento, de prefe-
rencia del 97 al 85 por ciento.

Solución para inyección:

Ingrediente activo: del 0.1 al 10 por ciento, de preferen-
15 cia del 0.5 al 5 por ciento.

Tensoactivo no iónico: del 0.1 al 30 por ciento, de preferen-
cia del 0.5 al 10 por ciento.

Mezcla de etanol y del 60 al 99 por ciento, de preferen-
propilenglicol: del 85 al 90 por ciento.

20

Suspensión para inyección (acuosa u oleosa):

Ingrediente activo: del 0.1 al 20 por ciento, de preferen-
cia del 1 al 10 por ciento.

Tensoactivo no iónico: del 0.1 al 20 por ciento, de preferen-
25 cia del 1 al 10 por ciento.

250
749

Agua o aceite vegetal: del 60 al 99 por ciento, de preferen-
cia del 85 al 95 por ciento.

Las composiciones también pueden comprender ingre-
5 dientes adicionales, tales como estabilizantes, por ejemplo
aceites vegetales o aceites vegetales epoxidados (aceite de co-
co epoxidado, aceite de colza, o aceite de frijol de soya), an-
tiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservadores,
reguladores de viscosidad, aglutinantes y viscosantes, así como
10 fertilizantes u otros ingredientes activos para obtener efectos
especiales.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención descri-
ta anteriormente, pero no limitan su alcance de ninguna manera.
Las temperaturas se dan en Grados Celsius. El símbolo 'h' sig-
15 nifica 'hora':

1. Ejemplos de Síntesis

Ejemplo 1.1: 3-(4-bromofenil)-6-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]- triazina

20 a) 40.6 gramos de 2,6-difluoroacetofenona se colo-
can en 120 mililitros de cloroformo, y se agregan 0.1 gramos de
cloruro de amonio. Luego, a 0°C, se agregan por goteo 37 gramos
de bromo en 240 mililitros de cloroformo, y se realiza la agi-
tación a 0°C durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se ca-
25 lienta a temperatura ambiente, y se concentra utilizando un

251
210

evaporador giratorio. El residuo se destila sobre una columna Vigreux. De esta manera, se obtiene 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-etanona que tiene un punto de ebullición de 101-110°C a 9 mbar.

5

b) 24.2 gramos de hidrazida de ácido 4-bromobenzoico, y 9.17 gramos de acetato de plata, se colocan en 290 mililitros de dimetoxietano. La suspensión castaña se calienta a 60°C, se agregan 12.9 gramos de 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona, y luego se realiza la agitación, con enfriamiento a reflujo (a aproximadamente 85°C), durante 48 horas. La suspensión se enfría a 40°C y se filtra, y el filtrado se concentra utilizando un evaporador giratorio. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía por evaporación (gel de sílice; diclorometano/N-hexano, 1:1). De esta manera, se obtiene el compuesto del título que tiene un punto de fusión de 167-169°C.

Ejemplo 1.2: 6-(2,6-difluorofenil)-3-(4'-trifluorometoxifenil-4-il)-[1,2,4]triazina

244 miligramos de 3-(4-bromofenil)-6-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazina se colocan en 1.8 mililitros de 1,2-dimetoxietano, y se agregan en sucesión 2.5 miligramos de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 159 miligramos de ácido 4-trifluorometoxifenilbórico, y 176 miligramos de car-

bonato ácido de sodio en 1.8 mililitros de agua. Luego la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se vierte en una solución de hidróxido de sodio 1N, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se disuelve en un mínimo de acetato de etilo caliente, se filtra hasta quedar transparente, y se cristaliza a 0°C. De esta manera, se obtiene el compuesto del título que tiene un punto de fusión de 199-202°C.

Ejemplo 1.3: 6-(4-bromofenil)-3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]-triazina

a) Bajo nitrógeno, se disuelven 3.15 gramos de yoduro de tiometil-2,6-difluorobenzimidinio en 30 mililitros de metanol absoluto, y se agregan 1.32 gramos de carbazato de terbutilo. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 17 horas, la mezcla de reacción se concentra utilizando un evaporador giratorio, y el residuo se seca bajo un alto vacío. De esta manera, se obtiene terbutiléster de ácido N'-[(2,6-difluorofenil)-iminofenil]-hidrazincarboxílico en la forma de una espuma amarillenta, que se hace reaccionar adicionalmente sin mayor purificación.

b) 19.9 gramos de 4-bromoacetofenona se colocan en

253
152

150 mililitros de metanol bajo nitrógeno, y se agregan 14.7 mililitros de nitrito de isopentilo. A la solución resultante, se le agregan entonces por goteo, a 17-23°C, 22.2 mililitros de una solución 5.4 M de metanolato de sodio en metanol. Después
5 de agitar durante 70 horas a temperatura ambiente, la suspensión naranja se concentra utilizando un evaporador giratorio. Se agregan 300 mililitros de agua al residuo, y la mezcla se hace ácida con 60 mililitros de ácido clorhídrico 2 N. La suspensión amarilla resultante se filtra y se lava con agua; la
10 torta del filtro se recupera en acetato de etilo, y se lava con agua. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se recrystaliza a partir de acetato de etilo/tolueno. De esta manera se obtiene oxima de
15 (4-bromofenil)-oxoacetaldehído en la forma de un polvo incoloro.

b) Una mezcla de 200 miligramos de terbutiléster de ácido N'-[(2,6-difluorofenil)-iminometil]-hidrazincarboxílico,
20 114 miligramos de oxima de (4-bromofenil)-oxoacetaldehído, y 123 miligramos de acetato de sodio en 1.5 mililitros de ácido acético glacial, se calienta a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava en sucesión con una solución saturada de carbonato
25

28A
253

ácido de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, se
seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra. El re-
siduo se purifica por medio de cromatografía por evaporación
(metanol al 1 por ciento en diclorometano). De esta manera, se
5 obtiene el compuesto del título que tiene un punto de fusión de
180-181°C.

Ejemplo 1.4: 3-[2,6-difluorofenil)-6-(4'-trifluorometoxibi-
fenil-4-il)-[1,2,4]triazina

10 De una manera análoga al procedimiento indicado en el
Ejemplo 1.2, se obtiene el compuesto del título que tiene un
punto de fusión de 225-230°C mediante acoplamiento catalizado
con Pd de 6-(4-bromofenil)-3-(2,6-difluorofenil)-
[1,2,4]triazina con ácido 4-trifluorometoxifenilbórico.

15

Ejemplo 1.5: 3-(4-bromofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]
triazina

a) 5 gramos de 2,6-difluoroacetofenona se colocan en
13.6 mililitros de sulfóxido de dimetilo, y se agregan por go-
20 teo 2.7 mililitros de bromo (8.8 M en agua), elevándose la tem-
peratura de la reacción desde la temperatura ambiente hasta
40°C. Cuando se completa la adición de bromo, la mezcla se ca-
lienta a 80°C durante 30 minutos. Después de enfriar a tempera-
tura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en 100 milili-
25 tros de diclorometano; con agitación, se agregan sulfato de so-

255
254

dio y carbonato ácido de sodio a la solución, se realiza la filtración, y la mezcla de reacción se concentra utilizando un evaporador giratorio. El producto crudo se somete a cromatografía por evaporación con diclorometano. De esta manera, se obtiene (2,6-difluorofenil)-oxoacetaldehído en la forma de un aceite viscoso incoloro.

b) 2 gramos de (2,6-difluorofenil)-oxoacetaldehído se colocan en 15 mililitros de metanol a temperatura ambiente, y se agregan 1.59 gramos de 4-bromofenilhidrazida, disolviéndose ésta última completamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto precipitado se filtra, y luego se lava con una pequeña cantidad de metanol frío. De esta manera, se obtiene {2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetiliden}-hidrazida de ácido 4-bromobenzoico, y se hace reaccionar adicionalmente sin mayor purificación.

c) Una mezcla de 1.85 gramos de [2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetiliden]hidrazida de ácido 4-bromobenzoico, y 0.77 gramos de acetato de amonio, se calienta en 15 mililitros de ácido acético glacial a 100°C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada, y se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con carbonato ácido de sodio saturado, y una solución saturada de cloruro de sodio. Después

de que se ha secado la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se realizan la filtración y la concentración en un evaporador giratorio. El residuo se purifica por medio de cromatografía por evaporación (acetato de etilo al 5 por ciento en tolueno). De esta manera, se obtiene el compuesto del título en la forma de cristales amarillos.

Ejemplo 1.6: 5-(2,6-difluorofenil)-3-(4-trifluorometoxibifenil-4-il)-[1,2,4]triazina

De una manera análoga al procedimiento indicado en el Ejemplo 1.2, se obtiene el compuesto del título que tiene un punto de fusión de 159-160°C mediante acoplamiento catalizado con Pd de 150 miligramos de 3-(4-bromofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazina con 97 miligramos de ácido 4-trifluorometoxifenilbórico.

Ejemplo 1.7: 6-(4-clorobencilamino)-3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazina

a) A temperatura ambiente, 30 gramos de terbutiléster de ácido N'-[(2,6-difluorofenil)-imino-metil]-hidrazincarboxílico, y 23.8 gramos de etiléster de ácido glioxílico, se agitan en 500 mililitros de tolueno a 70°C durante 4 horas. Luego la mezcla de reacción se concentra, se agregan 200 mililitros de ácido fórmico, y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concen-

257
256

tra, y el residuo se recupera en 300 mililitros de etanol, y se hierve bajo reflujo durante 6 horas. Después de la concentración de la mezcla de reacción, y de la recrystalización a partir de acetato de etilo, se obtiene 3-(2,6-difluorofenil)-
5 [1,2,4]triazin-6(1H)-ona, que tiene un punto de fusión de 219-226°C.

b) Un gramo de 3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazin-6(1H)-ona, se coloca en 20 mililitros de dioxano, y a temperatura ambiente, se agregan 0.73 gramos de POCl_3 .
10 Luego, dentro de un período de 5 minutos, se agregan por goteo 0.48 gramos de trietilamina en 3 mililitros de dioxano, y se realiza agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla de reacción se vierte en agua helada, y se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se separa y se
15 concentra. De esta manera, se obtiene 6-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazina en la forma de un aceite amarillo. El producto crudo se hace reaccionar adicionalmente sin purificación.

20

c) 0.9 gramos de 6-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazina se colocan en 10 mililitros de cloruro de metileno, y se agregan 0.57 gramos de 4-clorobencilamina y 0.81 gramos de trietilamina. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en
25

253
254

agua, y se extrae con cloruro de metileno; la fase orgánica se concentra, y el residuo se purifica por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice. De esta manera, se obtiene el compuesto del título que tiene un punto de fusión de 200-205°C.

5

Ejemplo 1.8: 6-(3-clorofenoxi)-3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]-
triazina

325 miligramos de 6-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazina (ver el ejemplo 1.7b), se colocan en 10 mililitros de acetonitrilo; se agregan 230 miligramos de 3-clorofenol y 190 miligramos de carbonato de potasio, y se realiza la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo; la fase de acetato de etilo se concentra, y el producto
10
15
crudo se purifica por medio de cromatografía en columna. De esta manera, se obtiene el compuesto del título que tiene un punto de fusión de 132-137°C.

Ejemplo 1.9: 6-[2-(4-clorofenil)-vinil]-3-(2,6-difluorofenil)-
[1,2,4]triazina

20

a) Se agregan 1.89 gramos de metilglioal (al 40 por ciento en agua) a 2.71 gramos de terbutiléster de ácido N'-[(2,6-difluorofenil)-iminometil]-hidrazincarboxílico en 30 mililitros de etanol, y se realiza agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego la mezcla de reacción se concen-
25

tra, y el residuo se recupera en 20 mililitros de ácido fórmico, y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentra por evaporación; el residuo nuevamente se disuelve en 20 mililitros de etanol, se
5 hierve bajo reflujo durante 2 horas, luego se concentra y se purifica por medio de cromatografía en columna. De esta manera se obtiene 3-(2,6-difluorofenil)-6-metil-[1,2,4]triazina, que tiene un punto de fusión de 90-93°C.

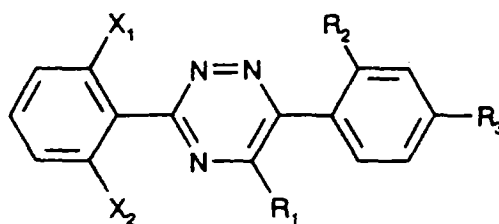
10 b) A -20°C, se agregan 1.5 mililitros de litio n-butílico (1.6 M en hexano) a 202 miligramos de diisopropilamina en 6 mililitros de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfría a -50°C, y se agregan por goteo 0.414 gramos de 3-(2,6-difluorofenil)-6-metil-
15 {1,2,4}triazina en 2 mililitros de tetrahidrofurano. Después de 20 minutos, la mezcla se enfría a -70°C, se agregan por goteo 0.281 gramos de 4-clorobenzaldehído en 3 mililitros de tetrahidrofurano, y luego la mezcla se agita a -70°C durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se vierte en agua helada, y se
20 trae con acetato de etilo; la fase orgánica se concentra, y el residuo se purifica por medio de cromatografía por evaporación. De esta manera, se obtiene 1-(4-clorofenil)-2-[3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazin-6-il]-etanol en la forma de una resina castaña clara. Después de la recrystalización a partir
25 de dietiléter/hexano, se obtiene 1-(4-clorofenil)-2-[3-(2,6-

260
259

difluorofenil)-{1,2,4}triazin-6-il]-etanol en la forma de cristales beige, que tienen un punto de fusión de 98-102°C.

c) 140 miligramos de 1-(4-clorofenil)-2-[3-(2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazin-6-il]-etanol, y 10 miligramos de ácido p-toluensulfónico en 10 mililitros de tolueno, se hierven bajo reflujo utilizando un separador de agua durante 2 horas; luego la mezcla de reacción se vierte en agua, y la fase de tolueno se separa, se seca con sulfato de sodio, y se concentra por evaporación. Después de la recrystalización del residuo a partir de ciclohexano, se obtiene el compuesto del título que tiene un punto de fusión de 135-140°C.

De una manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente, también es posible preparar las sustancias mencionadas en las siguientes Tablas 1 a 6. Los valores numéricos se refieren a los puntos de fusión, y se dan en °C.

261
660Tabla 1:

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
1.1	F	F	H	CH ₃	4 - (4 - F - Ph)	
1.2	F	F	H	CH ₃	4 - (4 - Cl - Ph)	171-173
1.3	F	F	H	CH ₃	4 - (3 - CF ₃ - Ph)	119-121
1.4	F	F	H	CH ₃	4 - (4 - CF ₃ - Ph)	121-124
1.5	F	F	H	CH ₃	4 - (4 - OCF ₃ - Ph)	165-167
1.6	F	F	H	CH ₃	4 - (4 - terbutil - Ph)	
1.7	F	F	H	CH ₃	4 - (2,4 - Cl ₂ - Ph)	
1.8	F	F	H	CH ₃	4 - (3,5 - Cl ₂ - Ph)	195-197
1.9	F	F	H	CH ₃	4 - (2 - CF ₃ - Ph)	
1.10	F	F	H	CH ₃	4 - (4 - OCH ₃ - Ph)	
1.11	F	F	H	CH ₃	4 - (4 - SCH ₃ - Ph)	
1.12	F	F	H	CH ₃	4 - (3 - OCH ₃ - Ph)	
1.13	F	F	H	CH ₃	4 - (3 - Cl - Ph)	
1.14	F	F	H	CH ₃	4 - (3,4 - Cl ₂ - Ph)	
1.15	F	F	H	CH ₃	4 - (3 - Cl - 4 - F - Ph)	174-176
1.16	F	F	H	CH ₃	4 - Br	163-165
1.17	F	F	H	OCH ₃	4 - (4 - F - Ph)	
1.18	F	F	H	OCH ₃	4 - (4 - Cl - Ph)	172-173
1.19	F	F	H	OCH ₃	4 - (3 - CF ₃ - Ph)	
1.20	F	F	H	OCH ₃	4 - (4 - CF ₃ - Ph)	178-179
1.21	F	F	H	OCH ₃	4 - (4 - OCF ₃ - Ph)	162-163
1.22	F	F	H	OCH ₂ CH ₃	4 - (4 - terbutil - Ph)	
1.23	F	F	H	OCH ₃	4 - (2,4 - Cl ₂ - Ph)	
1.24	F	F	H	OCH ₃	4 - (3,5 - Cl ₂ - Ph)	
1.25	F	F	H	OCH ₃	4 - (2 - CF ₃ - Ph)	
1.26	F	F	H	OCH ₃	4 - (4 - OCH ₃ - Ph)	
1.27	F	F	H	OCH ₃	4 - (4 - SCH ₃ - Ph)	
1.28	F	F	H	OCH ₃	4 - (3 - OCH ₃ - Ph)	
1.29	F	F	H	OCH ₃	4 - (3 - Cl - Ph)	
1.30	F	F	H	OCH ₃	4 - (3,4 - Cl ₂ - Ph)	
1.31	F	F	H	OCH ₃	4 - (3 - Cl - 4 - F - Ph)	182-183
1.32	F	F	H	CF ₃	4 - (4 - F - Ph)	
1.33	F	F	H	CF ₃	4 - (4 - Cl - Ph)	

262
661

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
1.34	F	F	H	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
1.35	F	F	H	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
1.36	F	F	H	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
1.37	F	F	H	CF ₃	4-(4-terbutil-Ph)	
1.38	F	F	H	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.39	F	F	H	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.40	F	F	H	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.41	F	F	H	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
1.42	F	F	H	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.43	F	F	H	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.44	F	F	H	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)	
1.45	F	F	H	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.46	F	F	H	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
1.47	F	F	CH ₃	H	4-(4-F-Ph)	
1.48	F	F	CH ₃	H	4-(4-Cl-Ph)	
1.49	F	F	CH ₃	H	4-(3-CF ₃ -Ph)	
1.50	F	F	CH ₃	H	4-(4-CF ₃ -Ph)	
1.51	F	F	CH ₃	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
1.52	F	F	CH ₃	H	4-(4-terbutil-Ph)	
1.53	F	F	CH ₃	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.54	F	F	CH ₃	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.55	F	F	CH ₃	H	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.56	F	F	CH ₃	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
1.57	F	F	CH ₃	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.58	F	F	CH ₃	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.59	F	F	CH ₃	H	4-(3-Cl-Ph)	
1.60	F	F	CH ₃	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.61	F	F	CH ₃	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
1.62	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-F-Ph)	
1.63	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)	
1.64	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
1.65	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
1.66	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
1.67	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-terbutil-Ph)	
1.68	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.69	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.70	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.71	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
1.72	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.73	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.74	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)	
1.75	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.76	F	F	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
1.77	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-F-Ph)	
1.78	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)	

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
1.79	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
1.80	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
1.81	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
1.82	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-terbutil-Ph)	
1.83	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.84	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.85	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.86	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
1.87	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.88	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.89	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)	
1.90	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.91	F	F	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
1.92	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-F-Ph)	
1.93	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)	
1.94	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
1.95	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
1.96	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
1.97	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-terbutil-Ph)	
1.98	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.99	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.100	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.101	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
1.102	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.103	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.104	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)	
1.105	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.106	F	F	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
1.107	F	Cl	H	H	4-(4-F-Ph)	
1.108	F	Cl	H	H	4-(4-Cl-Ph)	
1.109	F	Cl	H	H	4-(3-CF ₃ -Ph)	
1.110	F	Cl	H	H	4-(4-CF ₃ -Ph)	
1.111	F	Cl	H	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
1.112	F	Cl	H	H	4-(4-terbutil-Ph)	
1.113	F	Cl	H	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.114	F	Cl	H	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.115	F	Cl	H	H	4-(2-CF ₃ -Ph)	
1.116	F	Cl	H	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
1.117	F	Cl	H	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
1.118	F	Cl	H	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
1.119	F	Cl	H	H	4-(3-Cl-Ph)	
1.120	F	Cl	H	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.121	F	Cl	H	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
1.122	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-F-Ph)	
1.123	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)	

264
265

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
1.124	F	Cl	H	CH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.125	F	Cl	H	CH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.126	F	Cl	H	CH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.127	F	Cl	H	CH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.128	F	Cl	H	CH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.129	F	Cl	H	CH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.130	F	Cl	H	CH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.131	F	Cl	H	CH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.132	F	Cl	H	CH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.133	F	Cl	H	CH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.134	F	Cl	H	CH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.135	F	Cl	H	CH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.136	F	Cl	H	CH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.137	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.138	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
1.139	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.140	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.141	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.142	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.143	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.144	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.145	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.146	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.147	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.148	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.149	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.150	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.151	F	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.152	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.153	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
1.154	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.155	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.156	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.157	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.158	F	Cl	H	CF ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.159	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.160	F	Cl	H	CF ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.161	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.162	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.163	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.164	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.165	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.166	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.167	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4-F-Ph)	
1.168	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4-Cl-Ph)	

265
104

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
1.169	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.170	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.171	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.172	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.173	F	Cl	CH ₃	H	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.174	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.175	F	Cl	CH ₃	H	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.176	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.177	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.178	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.179	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3-Cl-Ph)	
1.180	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.181	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.182	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.183	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
1.184	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.185	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.186	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.187	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.188	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.189	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.190	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.191	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.192	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.193	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.194	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.195	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.196	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.197	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.198	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
1.199	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.200	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.201	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.202	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.203	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.204	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.205	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.206	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.207	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.208	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.209	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.210	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.211	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.212	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.213	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-Cl-Ph)	

266
205

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
1.214	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.215	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.216	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.217	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.218	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.219	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.220	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.221	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.222	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.223	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.224	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.225	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.226	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.227	Cl	Cl	H	H	4 - (4-F-Ph)	
1.228	Cl	Cl	H	H	4 - (4-Cl-Ph)	
1.229	Cl	Cl	H	H	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.230	Cl	Cl	H	H	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.231	Cl	Cl	H	H	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.232	Cl	Cl	H	H	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.233	Cl	Cl	H	H	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.234	Cl	Cl	H	H	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.235	Cl	Cl	H	H	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.236	Cl	Cl	H	H	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.237	Cl	Cl	H	H	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.238	Cl	Cl	H	H	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.239	Cl	Cl	H	H	4 - (3-Cl-Ph)	
1.240	Cl	Cl	H	H	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.241	Cl	Cl	H	H	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.242	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.243	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
1.244	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.245	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.246	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.247	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.248	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.249	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.250	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.251	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.252	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.253	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.254	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.255	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.256	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.257	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.258	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	

267
206

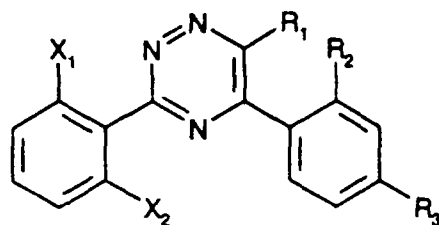
No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
1.259	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.260	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.261	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.262	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.263	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.264	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.265	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.266	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.267	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.268	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.269	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.270	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.271	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.272	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.273	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
1.274	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.275	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.276	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.277	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.278	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.279	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.280	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.281	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.282	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.283	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.284	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.285	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.286	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.287	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-F-Ph)	
1.288	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-Cl-Ph)	
1.289	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.290	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.291	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.292	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.293	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.294	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.295	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.296	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.297	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.298	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.299	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3-Cl-Ph)	
1.300	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.301	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.302	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.303	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	

268
269

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
1.304	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.305	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.306	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.307	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.308	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.309	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.310	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.311	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.312	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.313	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.314	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.315	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.316	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.317	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.318	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
1.319	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.320	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.321	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.322	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.323	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.324	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.325	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.326	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.327	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.328	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.329	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.330	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.331	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
1.332	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-F-Ph)	
1.333	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
1.334	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
1.335	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
1.336	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
1.337	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
1.338	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
1.339	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
1.340	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
1.341	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
1.342	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
1.343	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
1.344	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
1.345	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
1.346	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	

269
168

Tabla 2:



5

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
2.1	F	F	H	CH ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.2	F	F	H	CH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
2.3	F	F	H	CH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.4	F	F	H	CH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.5	F	F	H	CH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.6	F	F	H	CH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.7	F	F	H	CH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.8	F	F	H	CH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.9	F	F	H	CH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.10	F	F	H	CH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.11	F	F	H	CH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.12	F	F	H	CH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.13	F	F	H	CH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.14	F	F	H	CH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.15	F	F	H	CH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.16	F	F	H	OCH ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.17	F	F	H	OCH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	151-152
2.18	F	F	H	OCH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	117-118
2.19	F	F	H	OCH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	145-146
2.20	F	F	H	OCH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	109-111
2.21	F	F	H	OCH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.22	F	F	H	OCH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.23	F	F	H	OCH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	210-211
2.24	F	F	H	OCH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.25	F	F	H	OCH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.26	F	F	H	OCH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.27	F	F	H	OCH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.28	F	F	H	OCH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.29	F	F	H	OCH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.30	F	F	H	OCH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	196-197
2.31	F	F	H	OCH ₃	4 - (4-F-Ph) ^c	165-166

270
164

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
2.32	F	F	H	CF ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.33	F	F	H	CF ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
2.34	F	F	H	CF ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.35	F	F	H	CF ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.36	F	F	H	CF ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.37	F	F	H	CF ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.38	F	F	H	CF ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.39	F	F	H	CF ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.40	F	F	H	CF ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.41	F	F	H	CF ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.42	F	F	H	CF ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.43	F	F	H	CF ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.44	F	F	H	CF ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.45	F	F	H	CF ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.46	F	F	H	CF ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.47	F	F	CH ₃	H	4 - (4-F-Ph)	
2.48	F	F	CH ₃	H	4 - (4-Cl-Ph)	
2.49	F	F	CH ₃	H	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.50	F	F	CH ₃	H	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.51	F	F	CH ₃	H	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.52	F	F	CH ₃	H	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.53	F	F	CH ₃	H	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.54	F	F	CH ₃	H	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.55	F	F	CH ₃	H	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.56	F	F	CH ₃	H	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.57	F	F	CH ₃	H	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.58	F	F	CH ₃	H	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.59	F	F	CH ₃	H	4 - (3-Cl-Ph)	
2.60	F	F	CH ₃	H	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.61	F	F	CH ₃	H	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.62	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.63	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
2.64	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.65	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.66	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.67	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.68	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.69	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.70	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.71	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.72	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	

271
270

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
2.73	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.74	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.75	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.76	F	F	CH ₃	CH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.77	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.78	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
2.79	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.80	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.81	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.82	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.83	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.84	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.85	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.86	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.87	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.88	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.89	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.90	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.91	F	F	CH ₃	OCH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.92	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.93	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
2.94	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.95	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.96	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.97	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.98	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.99	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.100	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.101	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.102	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.103	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.104	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.105	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.106	F	F	CH ₃	CF ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.107	F	Cl	H	H	4 - (4-F-Ph)	
2.108	F	Cl	H	H	4 - (4-Cl-Ph)	
2.109	F	Cl	H	H	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.110	F	Cl	H	H	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.111	F	Cl	H	H	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.112	F	Cl	H	H	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.113	F	Cl	H	H	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	

272
271

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
2.114	F	Cl	H	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.115	F	Cl	H	H	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.116	F	Cl	H	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
2.117	F	Cl	H	H	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
2.118	F	Cl	H	H	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
2.119	F	Cl	H	H	4-(3-Cl-Ph)	
2.120	F	Cl	H	H	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.121	F	Cl	H	H	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
2.122	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-F-Ph)	
2.123	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-Cl-Ph)	
2.124	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
2.125	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
2.126	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
2.127	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-terbutil-Ph)	
2.128	F	Cl	H	CH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.129	F	Cl	H	CH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.130	F	Cl	H	CH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.131	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
2.132	F	Cl	H	CH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
2.133	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
2.134	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-Ph)	
2.135	F	Cl	H	CH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.136	F	Cl	H	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
2.137	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-F-Ph)	
2.138	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)	
2.139	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
2.140	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
2.141	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
2.142	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-terbutil-Ph)	
2.143	F	Cl	H	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.144	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.145	F	Cl	H	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.146	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
2.147	F	Cl	H	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
2.148	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
2.149	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)	
2.150	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.151	F	Cl	H	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
2.152	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-F-Ph)	
2.153	F	Cl	H	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)	
2.154	F	Cl	H	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	

273
246

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
2.155	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4 - CF ₃ - Ph)	
2.156	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4 - OCF ₃ - Ph)	
2.157	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4 - terbutil - Ph)	
2.158	F	Cl	H	CF ₃	4 - (2, 4 - Cl ₂ - Ph)	
2.159	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3, 5 - Cl ₂ - Ph)	
2.160	F	Cl	H	CF ₃	4 - (2 - CF ₃ - Ph)	
2.161	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4 - OCH ₃ - Ph)	
2.162	F	Cl	H	CF ₃	4 - (4 - SCH ₃ - Ph)	
2.163	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3 - OCH ₃ - Ph)	
2.164	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3 - Cl - Ph)	
2.165	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3, 4 - Cl ₂ - Ph)	
2.166	F	Cl	H	CF ₃	4 - (3 - Cl - 4 - F - Ph)	
2.167	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4 - F - Ph)	
2.168	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4 - Cl - Ph)	
2.169	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3 - CF ₃ - Ph)	
2.170	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4 - CF ₃ - Ph)	
2.171	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4 - OCF ₃ - Ph)	
2.172	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4 - terbutil - Ph)	
2.173	F	Cl	CH ₃	H	4 - (2, 4 - Cl ₂ - Ph)	
2.174	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3, 5 - Cl ₂ - Ph)	
2.175	F	Cl	CH ₃	H	4 - (2 - CF ₃ - Ph)	
2.176	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4 - OCH ₃ - Ph)	
2.177	F	Cl	CH ₃	H	4 - (4 - SCH ₃ - Ph)	
2.178	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3 - OCH ₃ - Ph)	
2.179	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3 - Cl - Ph)	
2.180	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3, 4 - Cl ₂ - Ph)	
2.181	F	Cl	CH ₃	H	4 - (3 - Cl - 4 - F - Ph)	
2.182	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4 - F - Ph)	
2.183	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4 - Cl - Ph)	
2.184	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3 - CF ₃ - Ph)	
2.185	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4 - CF ₃ - Ph)	
2.186	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4 - OCF ₃ - Ph)	
2.187	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4 - terbutil - Ph)	
2.188	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (2, 4 - Cl ₂ - Ph)	
2.189	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3, 5 - Cl ₂ - Ph)	
2.190	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (2 - CF ₃ - Ph)	
2.191	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4 - OCH ₃ - Ph)	
2.192	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4 - SCH ₃ - Ph)	
2.193	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3 - OCH ₃ - Ph)	
2.194	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3 - Cl - Ph)	
2.195	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3, 4 - Cl ₂ - Ph)	

274
273

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
2.196	F	Cl	CH ₃	CH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
2.197	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-F-Ph)	
2.198	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl-Ph)	
2.199	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
2.200	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
2.201	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
2.202	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-terbutil-Ph)	
2.203	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.204	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.205	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.206	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
2.207	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
2.208	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
2.209	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-Ph)	
2.210	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.211	F	Cl	CH ₃	OCH ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
2.212	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-F-Ph)	
2.213	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-Cl-Ph)	
2.214	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-CF ₃ -Ph)	
2.215	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-CF ₃ -Ph)	
2.216	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
2.217	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-terbutil-Ph)	
2.218	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.219	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.220	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.221	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-OCH ₃ -Ph)	
2.222	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(4-SCH ₃ -Ph)	
2.223	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-OCH ₃ -Ph)	
2.224	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-Ph)	
2.225	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.226	F	Cl	CH ₃	CF ₃	4-(3-Cl-4-F-Ph)	
2.227	Cl	Cl	H	H	4-(4-F-Ph)	
2.228	Cl	Cl	H	H	4-(4-Cl-Ph)	
2.229	Cl	Cl	H	H	4-(3-CF ₃ -Ph)	
2.230	Cl	Cl	H	H	4-(4-CF ₃ -Ph)	
2.231	Cl	Cl	H	H	4-(4-OCF ₃ -Ph)	
2.232	Cl	Cl	H	H	4-(4-terbutil-Ph)	
2.233	Cl	Cl	H	H	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.234	Cl	Cl	H	H	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.235	Cl	Cl	H	H	4-(2-CF ₃ -Ph)	
2.236	Cl	Cl	H	H	4-(4-OCH ₃ -Ph)	

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
2.237	Cl	Cl	H	H	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.238	Cl	Cl	H	H	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.239	Cl	Cl	H	H	4 - (3-Cl-Ph)	
2.240	Cl	Cl	H	H	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.241	Cl	Cl	H	H	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.242	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.243	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
2.244	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.245	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.246	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.247	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.248	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.249	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.250	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.251	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.252	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.253	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.254	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.255	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.256	Cl	Cl	H	CH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.257	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.258	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
2.259	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.260	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.261	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.262	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.263	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (2,4-Cl ₂ -Ph)	
2.264	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3,5-Cl ₂ -Ph)	
2.265	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.266	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.267	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.268	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.269	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.270	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3,4-Cl ₂ -Ph)	
2.271	Cl	Cl	H	OCH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.272	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.273	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
2.274	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.275	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.276	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.277	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	

275
274

276
275

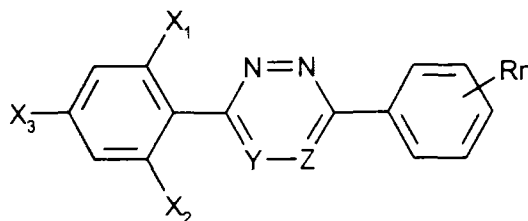
No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
2.278	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (2, 4-Cl ₂ -Ph)	
2.279	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3, 5-Cl ₂ -Ph)	
2.280	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.281	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.282	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.283	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.284	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.285	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3, 4-Cl ₂ -Ph)	
2.286	Cl	Cl	H	CF ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.287	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-F-Ph)	
2.288	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-Cl-Ph)	
2.289	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.290	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.291	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.292	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.293	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (2, 4-Cl ₂ -Ph)	
2.294	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3, 5-Cl ₂ -Ph)	
2.295	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.296	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.297	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.298	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.299	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3-Cl-Ph)	
2.300	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3, 4-Cl ₂ -Ph)	
2.301	Cl	Cl	CH ₃	H	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.302	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.303	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	
2.304	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-CF ₃ -Ph)	
2.305	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-CF ₃ -Ph)	
2.306	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-OCF ₃ -Ph)	
2.307	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-terbutil-Ph)	
2.308	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (2, 4-Cl ₂ -Ph)	
2.309	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3, 5-Cl ₂ -Ph)	
2.310	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (2-CF ₃ -Ph)	
2.311	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-OCH ₃ -Ph)	
2.312	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (4-SCH ₃ -Ph)	
2.313	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-OCH ₃ -Ph)	
2.314	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-Cl-Ph)	
2.315	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3, 4-Cl ₂ -Ph)	
2.316	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	4 - (3-Cl-4-F-Ph)	
2.317	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-F-Ph)	
2.318	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4-Cl-Ph)	

277
276

No.	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	R ₃	Datos Físicos
2.319	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3 - CF ₃ - Ph)	
2.320	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4 - CF ₃ - Ph)	
2.321	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4 - OCF ₃ - Ph)	
2.322	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4 - terbutil - Ph)	
2.323	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (2, 4 - Cl ₂ - Ph)	
2.324	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3, 5 - Cl ₂ - Ph)	
2.325	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (2 - CF ₃ - Ph)	
2.326	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4 - OCH ₃ - Ph)	
2.327	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (4 - SCH ₃ - Ph)	
2.328	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3 - OCH ₃ - Ph)	
2.329	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3 - Cl - Ph)	
2.330	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3, 4 - Cl ₂ - Ph)	
2.331	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₃	4 - (3 - Cl - 4 - F - Ph)	
2.332	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4 - F - Ph)	
2.333	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4 - Cl - Ph)	
2.334	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3 - CF ₃ - Ph)	
2.335	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4 - CF ₃ - Ph)	
2.336	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4 - OCF ₃ - Ph)	
2.337	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4 - terbutil - Ph)	
2.338	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (2, 4 - Cl ₂ - Ph)	
2.339	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3, 5 - Cl ₂ - Ph)	
2.340	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (2 - CF ₃ - Ph)	
2.341	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4 - OCH ₃ - Ph)	
2.342	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (4 - SCH ₃ - Ph)	
2.343	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3 - OCH ₃ - Ph)	
2.344	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3 - Cl - Ph)	
2.345	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3, 4 - Cl ₂ - Ph)	
2.346	Cl	Cl	CH ₃	CF ₃	4 - (3 - Cl - 4 - F - Ph)	

278
277

Tabla 3:



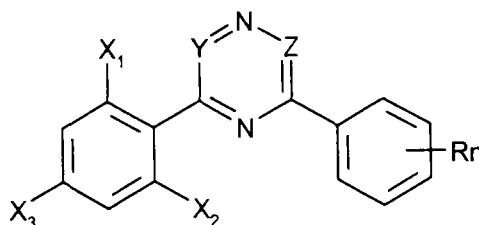
No.	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	R _n	Datos Físicos ¹⁾
3.1	Cl	H	Cl	N	CH	4-OPh	MH ⁺ : 394
3.2	Cl	H	Cl	N	CH	4-CF ₃	
3.3	Cl	H	Cl	N	CH	4-(3-CF ₃ -Ph)	
3.4	Cl	H	Cl	N	CH	4-(4-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 446
3.5	Cl	H	Cl	N	CH	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	MH ⁺ : 446
3.6	Cl	H	Cl	N	CH	2,4-Cl ₂	MH ⁺ : 369.9
3.7	F	F	H	N	CH	4-(4-CH ₃ -Ph)	MH ⁺ : 360
3.8	F	F	H	N	CH	4-OPh	MH ⁺ : 362.1
3.9	F	F	H	N	CH	4-terbutilo	MH ⁺ : 362.1
3.10	F	F	H	N	CH	2,6-F ₂	MH ⁺ : 305.9
3.11	F	F	H	N	CH	2,4-Cl ₂	MH ⁺ : 338
3.12	F	F	H	N	CH	4-(4-Cl-Ph)	217-224
3.13	F	F	H	N	CH	4-(3-CF ₃ -Ph)	193-194
3.14	F	F	H	N	CH	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	214-215
3.15	F	F	H	N	CH	4-(4-OCF ₃ -Ph)	225-230
3.16	F	F	H	N	CH	4-(4-CF ₃ -Ph)	243-245
3.17	F	F	H	N	CH	4-Br	180-181
3.18	F	F	H	N	CH	4-(4-F-Ph)	195-197
3.19	F	F	H	N	CH	4-(3-Cl-4-F-Ph)	218-220
3.20	F	F	H	N	CH	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	205-207
3.21	F	F	H	N	CH	4-(4-SCH ₃ -Ph)	199-201
3.22	F	F	H	N	CH	4-(3-Cl-Ph)	185-187
3.23	F	F	H	N	CH	4-(3-OCH ₃ -Ph)	181-183
3.24	F	F	H	N	CH	4-(4-t-Bu-Ph)	206-207
3.25	F	F	H	N	CH	4-(4-OCH ₃ -Ph)	226-229
3.26	F	F	H	N	CH	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	235-237
3.27	F	F	H	N	CH	4-(2-CF ₃ -Ph)	151-153
3.28	F	F	H	CH	N	4-Br	167-169
3.29	F	F	H	CH	N	4-(4-F-Ph)	207-209
3.30	F	F	H	CH	N	4-(4-Cl-Ph)	216-218
3.31	F	F	H	CH	N	4-(3-CF ₃ -Ph)	194-195
3.32	F	F	H	CH	N	4-(4-CF ₃ -Ph)	230-232
3.33	F	F	H	CH	N	4-(4-OCF ₃ -Ph)	199-202
3.34	F	F	H	CH	N	4-(4-terbutil-Ph)	187-189
3.35	F	F	H	CH	N	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	267-269
3.36	F	F	H	CH	N	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	213-214

279
275

No.	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	R _n	Datos Físicos ¹⁾
3.37	F	F	H	CH	N	4-(2-CF ₃ -Ph)	154-155
3.38	F	F	H	CH	N	4-(4-OCH ₃ -Ph)	188-191
3.39	F	F	H	CH	N	4-(4-SCH ₃ -Ph)	212-214
3.40	F	F	H	CH	N	4-(3-OCH ₃ -Ph)	168-170
3.41	F	F	H	CH	N	4-(3-Cl-Ph)	177-180
3.42	F	F	H	CH	N	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	261-263
3.43	F	F	H	CH	N	4-(3-Cl-4-F-Ph)	236-237

¹⁾MH⁺: Pico molecular a partir de las mediciones LC-MS; otras cifras: punto de fusión.

5 **Tabla 4:**



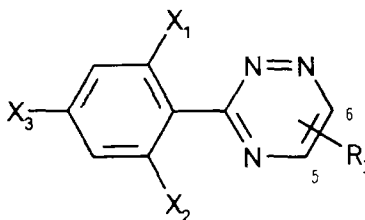
No.	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	R _n	Datos Físicos ¹⁾
4.1	Cl	H	Cl	N	CH	4-OPh	MH ⁺ : 394
4.2	Cl	H	Cl	N	CH	4-CF ₃	MH ⁺ : 369.9
4.3	Cl	H	Cl	N	CH	4-(3-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 446
4.4	Cl	H	Cl	N	CH	4-(4-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 446
4.5	Cl	H	Cl	N	CH	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	MH ⁺ : 446
4.6	Cl	H	Cl	N	CH	2,4-Cl ₂	MH ⁺ : 369.9
4.7	Cl	H	Cl	N	CH	4-(4-Cl-Ph)	MH ⁺ : 411.9
4.8	Cl	H	Cl	N	CH	4-terbutilo	MH ⁺ : 357.9
4.9	Cl	H	Cl	N	CH	4-(4-CH ₃ -Ph)	MH ⁺ : 392
4.10	Cl	H	Cl	N	CH	2,6-F ₂	MH ⁺ : 337.9
4.11	F	F	H	N	CH	4-CF ₃	MH ⁺ : 337.9
4.12	F	F	H	N	CH	4-(4-CH ₃ -Ph)	MH ⁺ : 360
4.13	F	F	H	N	CH	4-(4-Cl-Ph)	MH ⁺ : 380
4.14	F	F	H	N	CH	4-(3-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 414.1
4.15	F	F	H	N	CH	4-(4-CF ₃ -Ph)	MH ⁺ : 414.1
4.16	F	F	H	N	CH	4-OPh	MH ⁺ : 362
4.17	F	F	H	N	CH	4-terbutilo	MH ⁺ : 326.1
4.18	F	F	H	N	CH	4-(2,4-Cl ₂ -Ph)	MH ⁺ : 413.9

280
279

No.	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	R _n	Datos Físicos ¹⁾
4.19	F	F	H	N	CH	2,6-F ₂	MH ⁺ : 306
4.20	F	F	H	N	CH	2,4-Cl ₂	MH ⁺ : 337.9
4.21	F	F	H	N	CH	4-Br	179-180
4.22	F	F	H	N	CH	4-(4-F-Ph)	172-173
4.23	F	F	H	N	CH	4-(4-OCH ₃ -Ph)	139-140
4.24	F	F	H	N	CH	4-(4-t-Bu-Ph)	210-211
4.25	F	F	H	N	CH	4-(3-OCH ₃ -Ph)	193-194
4.26	F	F	H	N	CH	4-(2-CF ₃ -Ph)	193-194
4.27	F	F	H	N	CH	4-(3-Cl-4-F-Ph)	187-188
4.28	F	F	H	N	CH	4-(3-Cl-Ph)	213-215
4.29	F	F	H	N	CH	4-(3,5-Cl ₂ -Ph)	197-199
4.30	F	F	H	CH	N	4-(4-Cl-Ph)	189-190
4.31	F	F	H	CH	N	4-(3-CF ₃ -Ph)	155-156
4.32	F	F	H	CH	N	4-(4-CF ₃ -Ph)	193-194
4.33	F	F	H	CH	N	4-(4-OCF ₃ -Ph)	159-160
4.34	F	F	H	CH	N	4-(3,4-Cl ₂ -Ph)	208-209
4.35	F	F	H	CH	N	4-(3-Cl-4-F-Ph)	203-204
4.36	F	F	H	CH	N	4-Br	

¹⁾MH⁺: Pico molecular a partir de las mediciones LC-MS; otras cifras: punto de fusión.

5 **Tabla 5:**



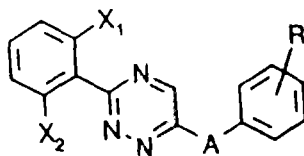
No.	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	Datos Físicos
5.1	Cl	H	Cl	5-(4-feniltiazol-2-ilo)	
5.2	Cl	H	Cl	6-(benzofuran-5-ilo)	
5.3	Cl	H	Cl	5-(tiazol-2-ilo)	
5.4	Cl	H	Cl	6-(benzotiazol-2-ilo)	
5.5	F	F	H	5-(tiazol-2-ilo)	

281
280

No.	X ₁	X ₂	X ₃	R ₁	Datos Físicos
5.6	F	F	H	6-(4-feniltiazol-2-ilo)	
5.7	Cl	H	Cl	6-(4-feniltiazol-2-ilo)	
5.8	F	F	H	5-(indol-3-ilo)	
5.9	Cl	H	Cl	5-(indol-3-ilo)	
5.10	Cl	H	Cl	6-(indol-3-ilo)	

Tabla 6:

5



282
281

No.	X ₁	X ₂	R	A	Datos físicos
6.1	F	F	4-Cl	C≡C	
6.2	F	F	4-F	C≡C	
6.3	F	F	4-CH ₃	C≡C	
6.4	F	F	4-CF ₃	C≡C	
6.5	F	F	3-CF ₃	C≡C	
6.6	F	F	4-OCF ₃	C≡C	
6.7	F	F	2-Cl	C≡C	
6.8	F	F	3-Cl	C≡C	
6.9	F	F	2-F	C≡C	
6.10	F	F	H	C≡C	
6.11	F	F	4-OCH ₃	C≡C	
6.12	F	F	4-O(CH ₂) ₅ CH ₃	C≡C	
6.13	F	F	4-O(CH ₂) ₂ CH ₃	C≡C	
6.14	F	F	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	C≡C	
6.15	F	F	4-(CH ₂) ₂ CH ₃	C≡C	
6.16	F	F	4-CH ₂ CH ₃	C≡C	
6.17	F	F	4-(CH ₂) ₅ CH ₃	C≡C	
6.18	Cl	Cl	4-Cl	C≡C	
6.19	Cl	Cl	4-F	C≡C	
6.20	Cl	Cl	4-CH ₃	C≡C	
6.21	Cl	Cl	4-OCF ₃	C≡C	
6.22	Cl	Cl	2-Cl	C≡C	
6.23	Cl	Cl	3-Cl	C≡C	
6.24	Cl	Cl	2-F	C≡C	
6.25	Cl	Cl	H	C≡C	
6.26	Cl	Cl	4-OCH ₃	C≡C	
6.27	Cl	Cl	4-O(CH ₂) ₅ CH ₃	C≡C	
6.28	Cl	Cl	4-O(CH ₂) ₂ CH ₃	C≡C	
6.29	Cl	Cl	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	C≡C	
6.30	Cl	Cl	4-(CH ₂) ₂ CH ₃	C≡C	
6.31	Cl	Cl	4-CH ₂ CH ₃	C≡C	
6.32	Cl	Cl	4-(CH ₂) ₅ CH ₃	C≡C	
6.33	F	F	4-Cl	CH=CH	135-140
6.34	F	F	3-Cl	CH=CH	86-89

6.35	F	F	4-F	CH=CH	
6.36	F	F	4-CH ₃	CH=CH	
6.37	F	F	3,4-Cl ₂	CH=CH	94-97
6.38	F	F	4-CF ₃	CH=CH	
6.39	F	F	3-CF ₃	CH=CH	112-115
6.40	F	F	2-Cl	CH=CH	
6.41	F	F	2-F	CH=CH	
6.42	F	F	H	CH=CH	
6.43	F	F	4-OCF ₃	CH=CH	
6.44	F	F	4-OCH ₃	CH=CH	
6.45	Cl	Cl	4-Cl	CH=CH	
6.46	Cl	Cl	4-F	CH=CH	
6.47	Cl	Cl	4-CH ₃	CH=CH	
6.48	Cl	Cl	4-CF ₃	CH=CH	
6.49	Cl	Cl	2-Cl	CH=CH	
6.50	Cl	Cl	2-F	CH=CH	
6.51	Cl	Cl	H	CH=CH	
6.52	Cl	Cl	4-OCF ₃	CH=CH	
6.53	Cl	Cl	4-OCH ₃	CH=CH	
6.54	F	F	3-Cl	O	132-137
6.55	F	F	4-Br	O	147-150
6.56	F	F	4-Cl	O	
6.57	F	F	4-F	O	
6.58	F	F	4-CH ₃	O	
6.59	F	F	4-CF ₃	O	
6.60	F	F	2-Cl	O	
6.61	F	F	2-F	O	
6.62	F	F	H	O	
6.63	F	F	4-OCF ₃	O	Resina
6.64	F	F	4-OCH ₃	O	
6.65	Cl	Cl	3-Cl	O	
6.66	Cl	Cl	4-Br	O	
6.67	Cl	Cl	4-Cl	O	
6.68	Cl	Cl	4-F	O	
6.69	Cl	Cl	4-CH ₃	O	
6.70	Cl	Cl	4-CF ₃	O	
6.71	Cl	Cl	2-Cl	O	
6.72	Cl	Cl	2-F	O	
6.73	Cl	Cl	H	O	

283
181

284
283

6.74	Cl	Cl	4 - OCF ₃	O
6.75	Cl	Cl	4 - OCH ₃	O
6.76	F	F	4-[4-fluorfenilo]	O
6.77	F	F	4-[4-clorofenilo]	O
6.78	F	F	4-[4-metilfenilo]	O
6.79	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	O
6.80	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	O
6.81	F	F	4-[4-CF ₃ -fenilo]	O
6.82	F	F	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	O
6.83	F	F	4-[2-Cl-4-CF ₃ -fenoxilo]	O
6.84	F	F	4-[4-clorofenoxilo]	O
6.85	Cl	Cl	4-[4-fluorfenilo]	O
6.86	Cl	Cl	4-[4-clorofenilo]	O
6.87	Cl	Cl	4-[4-metilfenilo]	O
6.88	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	O
6.89	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	O
6.90	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenilo]	O
6.91	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	O
6.92	Cl	Cl	4-[4-clorofenoxilo]	O
6.93	F	F	3 - Cl	NH
6.94	F	F	4 - Br	NH
6.95	F	F	4 - Cl	NH
6.96	F	F	4 - F	NH
6.97	F	F	4 - CH ₃	NH
6.98	F	F	4 - CF ₃	NH
6.99	F	F	2 - Cl	NH
6.100	F	F	2 - F	NH
6.101	F	F	H	NH
6.102	F	F	4 - OCF ₃	NH
6.103	F	F	4 - OCH ₃	NH
6.104	Cl	Cl	3 - Cl	NH
6.105	Cl	Cl	4 - Br	NH
6.106	Cl	Cl	4 - Cl	NH
6.107	Cl	Cl	4 - F	NH
6.108	Cl	Cl	4 - CH ₃	NH
6.109	Cl	Cl	4 - CF ₃	NH
6.110	Cl	Cl	2 - Cl	NH
6.111	Cl	Cl	2 - F	NH

169-170

Resina

285
184

6.112	Cl	Cl	H	NH
6.113	Cl	Cl	4 - OCF ₃	NH
6.114	Cl	Cl	4 - OCH ₃	NH
6.115	F	F	4-[4-fluorfenilo]	NH
6.116	F	F	4-[4-clorofenilo]	NH
6.117	F	F	4-[4-metilfenilo]	NH
6.118	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	NH
6.119	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	NH
6.120	F	F	4-[4-CF ₃ -fenilo]	NH
6.121	F	F	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	NH
6.122	F	F	4-[4-clorofenoxilo]	NH
6.123	Cl	Cl	4-[4-fluorfenilo]	NH
6.124	Cl	Cl	4-[4-clorofenilo]	NH
6.125	Cl	Cl	4-[4-metilfenilo]	NH
6.126	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	NH
6.127	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	NH
6.128	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenilo]	NH
6.129	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	NH
6.130	Cl	Cl	4-[4-clorofenoxilo]	NH
6.131	F	F	3 - Cl	NCH ₃
6.132	F	F	4 - Br	NCH ₃
6.133	F	F	4 - Cl	NCH ₃
6.134	F	F	4 - F	NCH ₃
6.135	F	F	4 - CH ₃	NCH ₃
6.136	F	F	4 - CF ₃	NCH ₃
6.137	F	F	2 - Cl	NCH ₃
6.138	F	F	2 - F	NCH ₃
6.139	F	F	H	NCH ₃
6.140	F	F	4 - OCF ₃	NCH ₃
6.141	F	F	4 - OCH ₃	NCH ₃
6.142	Cl	Cl	3 - Cl	NCH ₃
6.143	Cl	Cl	4 - Br	NCH ₃
6.144	Cl	Cl	4 - Cl	NCH ₃
6.145	Cl	Cl	4 - F	NCH ₃
6.146	Cl	Cl	4 - CH ₃	NCH ₃
6.147	Cl	Cl	4 - CF ₃	NCH ₃
6.148	Cl	Cl	2 - Cl	NCH ₃
6.149	Cl	Cl	2 - F	NCH ₃
6.150	Cl	Cl	H	NCH ₃

286
105

6.151	Cl	Cl	4 - OCF ₃	NCH ₃
6.152	Cl	Cl	4 - OCH ₃	NCH ₃
6.153	F	F	4-[4-fluorfenilo]	NCH ₃
6.154	F	F	4-[4-clorofenilo]	NCH ₃
6.155	F	F	4-[4-metilfenilo]	NCH ₃
6.156	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	NCH ₃
6.157	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	NCH ₃
6.158	F	F	4-[4-CF ₃ -fenilo]	NCH ₃
6.159	F	F	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	NCH ₃
6.160	F	F	4-[4-clorofenoxilo]	NCH ₃
6.161	Cl	Cl	4-[4-fluorfenilo]	NCH ₃
6.162	Cl	Cl	4-[4-clorofenilo]	NCH ₃
6.163	Cl	Cl	4-[4-metilfenilo]	NCH ₃
6.164	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	NCH ₃
6.165	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	NCH ₃
6.166	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenilo]	NCH ₃
6.167	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	NCH ₃
6.168	Cl	Cl	4-[4-clorofenoxilo]	NCH ₃
6.169	F	F	3 - Cl	*NHCH ₂
6.170	F	F	4 - Br	*NHCH ₂
6.171	F	F	4 - Cl	*NHCH ₂
6.172	F	F	4 - F	*NHCH ₂
6.173	F	F	4 - CH ₃	*NHCH ₂
6.174	F	F	4 - CF ₃	*NHCH ₂
6.175	F	F	2 - Cl	*NHCH ₂
6.176	F	F	2 - F	*NHCH ₂
6.177	F	F	H	*NHCH ₂
6.178	F	F	4 - OCF ₃	*NHCH ₂
6.179	F	F	4 - OCH ₃	*NHCH ₂
6.180	Cl	Cl	3 - Cl	*NHCH ₂
6.181	Cl	Cl	4 - Br	*NHCH ₂
6.182	Cl	Cl	4 - Cl	*NHCH ₂
6.183	Cl	Cl	4 - F	*NHCH ₂
6.184	Cl	Cl	4 - CH ₃	*NHCH ₂
6.185	Cl	Cl	4 - CF ₃	*NHCH ₂
6.186	Cl	Cl	2 - Cl	*NHCH ₂
6.187	Cl	Cl	2 - F	*NHCH ₂
6.188	Cl	Cl	H	*NHCH ₂
6.189	Cl	Cl	4 - OCF ₃	*NHCH ₂

200-205

287
286

6.190	Cl	Cl	4 - OCH ₃	*NHCH ₂
6.191	F	F	4-[4-fluorfenilo]	*NHCH ₂
6.192	F	F	4-[4-clorofenilo]	*NHCH ₂
6.193	F	F	4-[4-metilfenilo]	*NHCH ₂
6.194	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	*NHCH ₂
6.195	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	*NHCH ₂
6.196	F	F	4-[4-CF ₃ -fenilo]	*NHCH ₂
6.197	F	F	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	*NHCH ₂
6.198	F	F	4-[4-clorofenoxilo]	*NHCH ₂
6.199	Cl	Cl	4-[4-fluorfenilo]	*NHCH ₂
6.200	Cl	Cl	4-[4-clorofenilo]	*NHCH ₂
6.201	Cl	Cl	4-[4-metilfenilo]	*NHCH ₂
6.202	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	*NHCH ₂
6.203	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	*NHCH ₂
6.204	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenilo]	*NHCH ₂
6.205	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	*NHCH ₂
6.206	Cl	Cl	4-[4-clorofenoxilo]	*NHCH ₂
6.207	F	F	3 - Cl	S
6.208	F	F	4 - Br	S
6.209	F	F	4 - Cl	S
6.210	F	F	4 - F	S
6.211	F	F	4 - CH ₃	S
6.212	F	F	4 - CF ₃	S
6.213	F	F	2 - Cl	S
6.214	F	F	2 - F	S
6.215	F	F	H	S
6.216	F	F	4 - OCF ₃	S
6.217	F	F	4 - OCH ₃	S
6.218	Cl	Cl	3 - Cl	S
6.219	Cl	Cl	4 - Br	S
6.220	Cl	Cl	4 - Cl	S
6.221	Cl	Cl	4 - F	S
6.222	Cl	Cl	4 - CH ₃	S
6.223	Cl	Cl	4 - CF ₃	S
6.224	Cl	Cl	2 - Cl	S
6.225	Cl	Cl	2 - F	S
6.226	Cl	Cl	H	S
6.227	Cl	Cl	4 - OCF ₃	S
6.228	Cl	Cl	4 - OCH ₃	S

288
287

6.229	F	F	4-[4-fluorfenilo]	S
6.230	F	F	4-[4-clorofenilo]	S
6.231	F	F	4-[4-metilfenilo]	S
6.232	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	S
6.233	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	S
6.234	F	F	4-[4-CF ₃ -fenilo]	S
6.235	F	F	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	S
6.236	F	F	4-[4-clorofenoxilo]	S
6.237	Cl	Cl	4-[4-fluorfenilo]	S
6.238	Cl	Cl	4-[4-clorofenoxilo]	S
6.239	Cl	Cl	4-[4-metilfenilo]	S
6.240	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	S
6.241	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	S
6.242	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenilo]	S
6.243	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	S
6.244	Cl	Cl	4-[4-clorofenoxilo]	S
6.245	F	F	3-Cl	SO
6.246	F	F	4-Br	SO
6.247	F	F	4-Cl	SO
6.248	F	F	4-F	SO
6.249	F	F	4-CH ₃	SO
6.250	F	F	4-CF ₃	SO
6.251	F	F	2-Cl	SO
6.252	F	F	2-F	SO
6.253	F	F	H	SO
6.254	F	F	4-OCF ₃	SO
6.255	F	F	4-OCH ₃	SO
6.256	Cl	Cl	3-Cl	SO
6.257	Cl	Cl	4-Br	SO
6.258	Cl	Cl	4-Cl	SO
6.259	Cl	Cl	4-F	SO
6.260	Cl	Cl	4-CH ₃	SO
6.261	Cl	Cl	4-CF ₃	SO
6.262	Cl	Cl	2-Cl	SO
6.263	Cl	Cl	2-F	SO
6.264	Cl	Cl	H	SO
6.265	Cl	Cl	4-OCF ₃	SO
6.266	Cl	Cl	4-OCH ₃	SO
6.267	F	F	4-[4-fluorfenilo]	SO

285
288

6.268	F	F	4-[4-clorofenilo]	SO
6.269	F	F	4-[4-metilfenilo]	SO
6.270	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	SO
6.271	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	SO
6.272	F	F	4-[4-CF ₃ -fenilo]	SO
6.273	F	F	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	SO
6.274	F	F	4-[4-clorofenoxilo]	SO
6.275	Cl	Cl	4-[4-fluorfenilo]	SO
6.276	Cl	Cl	4-[4-clorofenilo]	SO
6.277	Cl	Cl	4-[4-metilfenilo]	SO
6.278	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	SO
6.279	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	SO
6.280	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenilo]	SO
6.281	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	SO
6.282	Cl	Cl	4-[4-clorofenoxilo]	SO
6.283	F	F	3 - Cl	SO ₂
6.284	F	F	4 - Br	SO ₂
6.285	F	F	4 - Cl	SO ₂
6.286	F	F	4 - F	SO ₂
6.287	F	F	4 - CH ₃	SO ₂
6.288	F	F	4 - CF ₃	SO ₂
6.289	F	F	2 - Cl	SO ₂
6.290	F	F	2 - F	SO ₂
6.291	F	F	H	SO ₂
6.292	F	F	4 - OCF ₃	SO ₂
6.293	F	F	4 - OCH ₃	SO ₂
6.294	Cl	Cl	3 - Cl	SO ₂
6.295	Cl	Cl	4 - Br	SO ₂
6.296	Cl	Cl	4 - Cl	SO ₂
6.297	Cl	Cl	4 - F	SO ₂
6.298	Cl	Cl	4 - CH ₃	SO ₂
6.299	Cl	Cl	4 - CF ₃	SO ₂
6.300	Cl	Cl	2 - Cl	SO ₂
6.301	Cl	Cl	2 - F	SO ₂
6.302	Cl	Cl	H	SO ₂
6.303	Cl	Cl	4 - OCF ₃	SO ₂
6.304	Cl	Cl	4 - OCH ₃	SO ₂
6.305	F	F	4-[4-fluorfenilo]	SO ₂
6.306	F	F	4-[4-clorofenilo]	SO ₂

290
289

6.307	F	F	4-[4-metilfenilo]	SO ₂
6.308	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	SO ₂
6.309	F	F	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	SO ₂
6.310	F	F	4-[4-CF ₃ -fenilo]	SO ₂
6.311	F	F	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	SO ₂
6.312	F	F	4-[4-clorofenoxilo]	SO ₂
6.313	Cl	Cl	4-[4-fluorfenilo]	SO ₂
6.314	Cl	Cl	4-[4-clorofenilo]	SO ₂
6.315	Cl	Cl	4-[4-metilfenilo]	SO ₂
6.316	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenilo]	SO ₂
6.317	Cl	Cl	4-[4-OCF ₃ -fenoxilo]	SO ₂
6.318	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenilo]	SO ₂
6.319	Cl	Cl	4-[4-CF ₃ -fenoxilo]	SO ₂
6.320	Cl	Cl	4-[4-clorofenoxilo]	SO ₂

2. Ejemplos de Formulación

2.1. Concentrados emulsionables

	a)	b)	c)
Un compuesto de las Tablas 1 a 6	25%	40%	50%
5 Dodecilbencensulfonato de calcio	5%	8%	6%
Polietilenglicoléter de aceite	5%	-	-
de ricino (36 moles de óxido de etileno).			
Polietilenglicoléter de tribu-	-	12%	4%
10 tilfenol (30 moles de óxido de etileno).			
Ciclohexanona	-	15%	20%
Mezcla de xilenos	65%	25%	20%

291
290

Se pueden preparar emulsiones de cualquier concentración deseada a partir de estos concentrados mediante su dilución con agua.

5	<u>2.2. Concentrados emulsionables</u>	a)	b)	c)
	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	10%	8%	60%
	Polietilenglicoléter de octilfenol (4 a 5 moles de óxido de etileno)	3%	3%	2%
	Dodecilbencensulfonato de calcio	3%	4%	4%
10	Polietilenglicoléter de aceite de ricino (35 moles de óxido de etileno).	4%	5%	4%
	Ciclohexanona	30%	40%	15%
	Mezcla de xilenos	50%	40%	15%

15

Se pueden preparar emulsiones de cualquier concentración deseada a partir de estos concentrados mediante su dilución con agua.

20 2.3. Concentrado en suspensión

	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	40%
	Etilenglicol	10%
	Polietilenglicoléter de nonilfenol (15 moles de óxido de etileno)	6%

25 Lignosulfonato de sodio 10%

292
291

	Carboximetilcelulosa	1%
	Solución acuosa de formaldehído	0.2%
	al 37 por ciento.	
	Aceite de silicona en la forma de	0.8%
5	una emulsión acuosa al 75 por ciento.	
	Agua	32%

El ingrediente activo finamente molido se mezcla íntimamente con los auxiliares, dando un concentrado para suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier concentración deseada mediante su dilución con agua.

2.4. Mezclas de polvo dispersables en agua

		a)	b)	c)
15	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	25%	50%	75%
	Lignosulfonato de sodio	5%	5%	-
	Acido oleico	3%	-	5%
	Di-isobutilnaftalensulfonato de sodio	-	6%	10%
	Polietilenglicoléter de octilfenol	-	2%	-
20	(7 a 8 moles de óxido de etileno)			
	Acido silícico altamente dispersado	5%	10%	10%
	Caolín	62%	27%	-

El ingrediente activo se mezcla completamente con los auxiliares, y la mezcla se muele completamente en un molino

adecuado, proporcionando polvos humectables que se pueden diluir con agua para dar suspensiones de cualquier concentración deseada.

5	<u>2.5. Polvos secos</u>	a)	b)
	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	2%	5%
	Acido silícico altamente dispersado	1%	5%
	Talco	97%	-
	Caolín	-	90%

10

Se obtienen polvos secos listos para usarse mediante la mezcla íntima de los vehículos con el ingrediente activo, y moliendo la mezcla.

15	<u>2.6. Gránulos</u>	a)	b)
	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	5%	10%
	Caolín	94%	-
	Acido silícico altamente dispersado	1%	-
	Atapulgita	-	90%

20

El ingrediente activo se disuelve en cloruro de metileno, y la solución se rocía sobre el vehículo, y subsecuentemente el solvente se evapora al vacío. Estos gránulos se pueden mezclar con el alimento para animales.

25

294
2932.7. Gránulos

	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	10%
	Lignosulfonato de sodio	2%
	Carboximetilcelulosa	1%
5	Caolín	87%

El ingrediente activo se mezcla y se muele los auxiliares, y la mezcla se humedece con agua. La mezcla se extruye, y luego se seca en una corriente de aire.

10

2.8. Gránulos

	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	3%
	Polietilenglicol (MW 200)	3%
	Caolín	94%
15	(MW = peso molecular)	

El ingrediente activo finamente molido se aplica uniformemente, en una mezcladora, al caolín humedecido con polietilenglicol. Se obtienen gránulos recubiertos no polvosos de esta manera.

20

2.9. Tabletas

Constituyentes (para 1000 tabletas):

	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	25.0 gramos
25	Lactosa	100.7 gramos

295
294

	Almidón de trigo	7.5 gramos
	Polietilenglicol 6000	5.0 gramos
	Talco	5.0 gramos
	Estearato de magnesio	1.8 gramos
5	Agua desmineralizada	c.s.

Todos los ingredientes sólidos se fuerzan primero a través de un tamiz de un tamaño de malla de 0.6 milímetros. Luego se mezclan entre sí, el ingrediente activo, la lactosa, el talco, y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 mililitros de agua, y la suspensión se agrega a una solución en ebullición del polietilenglicol en 100 mililitros de agua. La pasta de almidón resultante se agrega al lote principal, y la mezcla se granula, si es necesario, con la adición de agua. Los gránulos se secan durante la noche a 35°C, se fuerzan a través de un tamiz de un tamaño de malla de 1.2 milímetros, se mezclan con el estearato de magnesio, y se comprimen para formar tabletas que tienen un tamaño de malla de aproximadamente 6 milímetros, y que son cóncavas por ambos lados.

20

2.10. Formulaciones inyectables

A. Vehículo oleoso (liberación lenta)

	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	0.1-1.0 g
	Aceite de cacahuete	hasta 100 ml
25	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	0.1-1.0 g

296
295

Aceite de ajonjolí

hasta 100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una porción del aceite con agitación, y opcionalmente con ligero calentamiento, y después de enfriar, la solución se rellena hasta el volumen deseado, y se filtra estéril a través de un filtro de membrana adecuado de 0.22 milímetros.

B. Solvente miscible en agua (velocidad de liberación mediana)

10	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	0.1-1.0 g
	4-hidroximetil-1,3-dioxolano	40 g
	(glicerol-formal)	
	1,2-propanodiol	hasta 100 ml
	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	0.1-1.0 g
15	Gliceroldimetilcetal	40 g
	1,2-propanodiol	hasta 100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una porción del solvente con agitación, y la solución se rellena hasta el volumen deseado, y se filtra estéril a través de un filtro de membrana adecuado de 0.22 milímetros.

C. Solubilizado acuoso (liberación rápida)

	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	0.1-1.0 g
25	Aceite de ricino polietoxilado	10g

297
296

	(40 unidades de óxido de etileno)	
	1,2-propanodiol	20 g
	Alcohol bencílico	1 g
	Agua para inyección	hasta 100 ml
5	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	0.1-1.0 g
	Mono-oleato de sorbitán polietoxilado (20 unidades de óxido de etileno)	8 g
	4-hidroximetil-1,3-dioxolano	20 g
10	(glicerol-formal)	
	Alcohol bencílico	1 g
	Agua para inyección	hasta 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los
 15 solventes y el tensoactivo, y la solución se rellena hasta el volumen deseado con agua. Luego se realiza la filtración estéril a través de un filtro de membrana adecuado de 1 diámetro de poros de 0.22 milímetros.

Los sistemas acuosos se pueden utilizar de una manera
 20 preferida también para administración oral y/o intrarruminal.

2.11. Vertido

A.

	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	10%
25	Aceite de frijol de soya epoxidado	5%

298
297

	Alcohol oleílico	85%
	B.	
	Un compuesto de las Tablas 1 a 6	20%
	pirrolidin-2-ona	15%
5	Miristato de isopropilo	65%

También es posible agregar a las composiciones descritas, sustancias biológicamente activas adicionales, o aditivos que tengan un comportamiento neutro hacia los compuestos de la fórmula (I), y que no tengan un efecto adverso sobre el animal huésped que se vaya a tratar, y también sales minerales o vitaminas.

3. Ejemplos Biológicos

15 A. Acción insecticida

3.1. Acción contra *Aphis craccivora*

Las plántulas de chícharo se infestan con *Aphis craccivora*, subsecuentemente se rocían con una mezcla de rociado que comprende 100 ppm de ingrediente activo, y luego se incuban a 20°C. 3 y 6 días después, se determina el porcentaje de reducción en la población (porcentaje de actividad), comparando el número de áfidos muertos en las plantas tratadas, con aquél en las plantas no tratadas.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba.

295
298

3.2. Acción contra *Diabrotica balteata*

Las plántulas de maíz se rocían con una mezcla de rociado en emulsión acuosa que comprende 100 ppm de ingrediente activo, y, después de que se ha secado el recubrimiento rociado, se pueblan con 10 larvas de *Diabrotica balteata* en la segunda etapa, y luego se colocan en un recipiente de plástico. Seis días después, se determina el porcentaje de reducción en la población (porcentaje de actividad), comparando el número de larvas muertas en las plantas tratadas, con aquél en las plantas no tratadas.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba. Por ejemplo, especialmente los compuestos 3.9, 4.13, 4.15, y 4.20 provocan una reducción de más del 80 por ciento en la población de la plaga.

3.3. Acción contra *Heliothis virescens*

Las plantas de frijol de soya jóvenes se rocían con una mezcla de rociado en emulsión acuosa que comprende 100 ppm de ingrediente activo, y después de que se ha secado el recubrimiento rociado, se puebla con 10 orugas de *Heliothis virescens* en la primera etapa, y luego se colocan en un recipiente de plástico. Seis días después, se determinan el porcentaje de reducción en la población y el daño por alimentación (porcentaje de actividad), comparando el número de orugas muertas y el

266
299

daño por alimentación en las plantas tratadas con aquél en las plantas no tratadas.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba. Por ejemplo, especialmente los compuestos 3.12 y 3.13 provocan una reducción de más del 80 por ciento en la población de la plaga.

3.4. Acción contra *Spodoptera littoralis*

Las plantas de frijol de soya jóvenes se rocían con una mezcla de rociado en emulsión acuosa que comprende 100 ppm de ingrediente activo, y después de que se ha secado el recubrimiento rociado, se pueblan con 10 orugas de *Spodoptera littoralis* en la tercera etapa, y luego se colocan en un recipiente de plástico. 3 días después, se determinan el porcentaje de reducción en la población y el porcentaje de reducción en el daño por alimentación (porcentaje de actividad), comparando el número de orugas muertas y el daño por alimentación en las plantas tratadas, con aquéllos en las plantas no tratadas.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba. Por ejemplo, especialmente los compuestos 3.9, 3.12, 3.13, 3.14, 3.31, 4.13 y 4.14 provocan una reducción de más del 80 por ciento en la población de la plaga.

3.5. Acción contra *Nilaparvata lugens*

Las plantas de arroz se tratan con una mezcla de rociado en emulsión acuosa que comprende 400 ppm de ingrediente activo. Después de que se ha secado el recubrimiento rociado, las plantas de arroz se pueblan con larvas de cicada en las segunda y tercera etapas. La evaluación se realiza 21 días después. Se determina el porcentaje de reducción en la población (porcentaje de actividad) comparándose el número de cicadas sobrevivientes en las plantas tratadas, con aquél en las plantas no tratadas.

10 Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba.

3.6. Acción contra *Crocitolomia binotalis*

Las plantas de col jóvenes se rocían con una mezcla de rociado en emulsión acuosa que comprende 400 ppm de ingrediente activo. Después de que se ha secado el recubrimiento rociado, las plantas de col se pueblan con 10 orugas de *Crocitolomia binotalis* en la tercera etapa, y se colocan en un recipiente de plástico. La evaluación se realiza 3 días después. Se determinan el porcentaje de reducción en la población y el porcentaje de reducción en el daño por alimentación (porcentaje de actividad) comparándose el número de orugas muertas y el daño por alimentación en las plantas tratadas, con aquel en las plantas no tratadas.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba.

3.7. Acción contra *Anthonomus grandis*

5 Las plantas de algodón jóvenes se rocían con una mezcla de rociado en emulsión acuosa que comprende 400 ppm de ingrediente activo. Después de que se ha secado el recubrimiento rociado, las plantas de algodón se pueblan con 10 adultos de *Anthonomus grandis*, y se colocan en un recipiente de plástico.

10 La evaluación se realiza 3 días después. Se determinan el porcentaje de reducción en la población y el porcentaje de reducción en el daño por alimentación (porcentaje de actividad) comparando el número de gorgojos muertos, y el daño por alimentación en las plantas tratadas, con aquél en las plantas no tra-

15 tadas.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba.

3.8. Acción contra *Aonidiella aurantii*

20 Los tubérculos de papa se pueblan con orugas de *Aonidiella aurantii*. Después de aproximadamente dos semanas, las papas se sumergen en una mezcla de rociado en emulsión o en suspensión acuosa que comprende 400 ppm de ingrediente activo. Cuando los tubérculos se han secado, se incuban en un recipiente

25 de plástico. Para la evaluación, de 10 a 12 semanas después,

303
302

se compara el índice de sobrevivencia de las orugas de la primera generación subsecuente de la población tratada, con aquél de los controles no tratados.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena
5 actividad en esta prueba.

3.9. Acción contra *Bemisia tabaci*

Las plantas de frijol enano se colocan en canastillas de gasa, y se pueblan con adultos de *Bemisia tabaci*. Después de
10 que ha tenido lugar a oviposición, se remueven todos los adultos. Diez días después, las plantas y las ninfas localizadas en las mismas se rocían con una mezcla de rociado en emulsión acuosa, que comprende 400 ppm de ingrediente activo. Después de 14 días adicionales, se evalúa el porcentaje de huevos que han
15 eclosionado en comparación con los controles no tratados.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba.

B. Acción acaricida

20 3.10. Acción contra *Tetranychus urticae*

Las plantas de frijol jóvenes se pueblan con una población mixta de *Tetranychus urticae*, y se rocían 1 día después con una mezcla de rociado en emulsión acuosa que comprende 100 ppm de ingrediente activo, se incuban durante 6 días a 25°C, y
25 luego se evalúan. Se determina el porcentaje de reducción en la

304
303

población (porcentaje de actividad) comparando el número de huevos, larvas, y adultos muertos en las plantas tratadas, con aquél en las plantas no tratadas.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba. Por ejemplo, especialmente los compuestos 3.13, 4.13, 4.30 y 4.33, provocan una reducción de más del 80 por ciento en la población de la plaga.

3.11. Acción contra *Panonychus ulmi* (resistente a OP y carb.)

10 Las plántulas de manzana se pueblan con hembras adultas de *Panonychus ulmi*. Después de 7 días, las plantas infestadas se rocían hasta el punto de goteo con una mezcla de rociado en emulsión acuosa que comprende 400 ppm del compuesto de prueba, y se cultivan en un invernadero. La evaluación se realiza
15 después de 14 días. Se determina el porcentaje de reducción en la población (porcentaje de actividad) comparando el número de ácaros-araña muertos en las plantas tratadas, con aquel en las plantas no tratadas.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben una buena actividad en esta prueba.
20

C. Acción ectoparasitocida

3.12. Control de pulgas adultas en gatos por medio de aplicación vertida

205
304

Con el objeto de determinar la efectividad de los compuestos de prueba contra las pulgas completamente crecidas, se utilizaron cuatro grupos, cada uno de dos gatos. Cada gato se infesta con 100 pulgas de gato [*Ctenocephalides felis* (Bouche)], y se trata con 20 miligramos de ingrediente activo por kilogramo de peso del cuerpo. El tratamiento se efectúa mediante la aplicación de la formulación a un área localmente limitada en la parte posterior del cuello del gato. Un grupo se infesta con pulgas pero se trata solamente con un placebo, es decir, una formulación sin ingrediente activo, y sirve como control. Otro grupo se trata con nitenpiram como sustancia de comparación; los dos grupos restantes se tratan con los compuestos de prueba. La evaluación se hace en cada caso combinando las pulgas sobrevivientes del pelo del animal, contándolas, y comparando el número contado con el número de pulgas en el grupo de control y en el grupo tratado con nitenpiram. El procedimiento con detalle es como sigue: cada gato se infesta con 100 pulgas inmediatamente después del tratamiento en el día 0. En el día +1, cada animal se peina, y se determina el número de pulgas sobrevivientes; luego las pulgas sobrevivientes se vuelven a colocar en el mismo gato, y, después de 24 horas, se repite el peinado y la evaluación. Las pulgas que todavía sobreviven después de esas 24 horas no se regresan al gato. Luego se repite el procedimiento descrito en los días +3, +7, +9, +14, +21, +28, +35, +42, y +49, y de esta manera se determinan la

206
305

efectividad y la duración de acción. En cada día en que se pei-
nan las pulgas sobrevivientes, se toma una muestra de sangre de
aproximadamente 2.7 mililitros de cada gato - con la excepción
del grupo de control - , y se mide el contenido de ingrediente
5 activo. La efectividad se determina de acuerdo con la siguiente
fórmula:

$$\begin{array}{rcl} \text{número de pulgas vivas} & & \text{número de pulgas} \\ \text{por animal de control} & \text{menos} & \text{vivas por animal de} \\ \% \text{ de efec-} & & \text{prueba.} \\ \text{tividad} = & \frac{\text{número de pulgas vivas por animal de control}}{\text{número de pulgas vivas por animal de control}} & * 100 \end{array}$$

Se muestra que los compuestos de la fórmula (I) de
acuerdo con la invención, logran una excelente acción a largo
15 plazo en comparación con el nitenpiram.

En perros, la prueba procede de una manera enteramen-
te análoga. También se observan efectos similares cuando las
sustancias se administran, no en la forma de un vertido, sino
en la forma de una solución para inyección.

20

3.13. Control de pulgas adultas en gatos por medio de inyec- ción subcutánea

Con el objeto de determinar la efectividad de los
compuestos de prueba contra pulgas completamente crecidas, se
25 utilizan cuatro grupos, cada uno de dos gatos de edades de 1.5

307
306

a 4 años. Cada gato se infesta con 100 pulgas de gato [*Ctenocephalides felis* (Bouche)], y se trata con 20 miligramos de ingrediente activo por kilogramo de peso del cuerpo. El tratamiento se efectúa mediante inyección subcutánea de una solución
5 del ingrediente activo detrás de la paleta del hombro izquierdo. Un grupo se infesta con pulgas pero se trata solamente con un placebo, es decir, una formulación sin ingrediente activo, y sirve como control. Otro grupo se trata con nitenpiram como una sustancia de comparación; los dos grupos restantes se tratan
10 con los compuestos de prueba. La evaluación en cada caso se realiza de una manera análoga al ejemplo anterior.

Se muestra que, después de la inyección subcutánea de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, se logra una excelente acción a largo plazo en comparación con
15 nitenpiram.

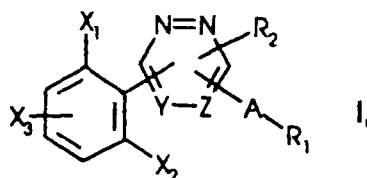
La prueba análoga con perros da resultados comparables.

208
307

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

5



en donde:

R_1 es un anillo arilo o heteroarilo insustituido o mono- a penta-sustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halociclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilsulfinilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloal-

269
308

quilsulfinilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilsulfonilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilsulfonilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=NOR_6)$, R_7 , fenilo insustituido o mono- a penta-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halociclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilsulfinilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilsulfinilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilsulfonilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilsulfonilo de 3 a 8 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 6

310
309

átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono- $C(=NOR_6)$,

y R_7 ;

fenoxilo insustituido o mono- a penta-sustituido;

tiofenilo insustituido o mono- a penta-sustituido;

5 fenilamino insustituido o mono- a penta-sustituido; y

fenil-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino
insustituido o mono- a penta-sustituido;

seleccionándose los sustituyentes, respectivamente,
de los grupos a partir del grupo que consiste en halógeno, CN,
10 NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8
átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ha-
locicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6
átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono,
tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciclotioalquilo de 3 a 8
15 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y
halociclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R_2 es H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo
de 1 a 6 átomos de carbono o halocicloalquilo de 3 a 8 átomos
20 de carbono;

A es $(CR_{11}R_{12})_p$, $O(CR_{11}R_{12})_p$, $S(O)_n(CR_{11}R_{12})_p$, alquenileno
de 2 a 8 átomos de carbono, sustituido o insustituido, alquini-
leno de 2 a 8 átomos de carbono, sustituido o insustituido; en
donde los sustituyentes se seleccionan respectivamente a partir
25 del grupo que consiste en R_{11} y R_{12} , o $NR_3(CH_2)_p$;

34
310

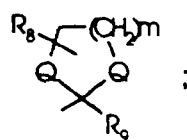
R_3 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $(CH_2)_pC(O)R_4$ ó alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R_4 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, $N(R_5)_2$, ó alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R_5 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó arilo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_6 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R_7 es:



R_8 y R_9 , independientemente del otro, son H, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

X_1 es R_{10} ;

X_2 y X_3 son cada uno independientemente del otro, H ó R_{10} ;

212
311

R_{10} es halógeno, CN, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halocicloalcoxilo de 3 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, halotioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o halociclotioalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

10 R_{11} y R_{12} , cada uno independientemente del otro, son H ó alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

m es 1, 2, 3, ó 4;

n es 0, 1, ó 2;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

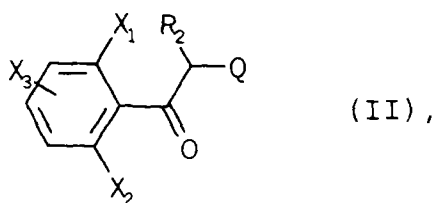
15 Q es O ó S; y

ya sea Y es C y Z es N o Y es N y Z es C,

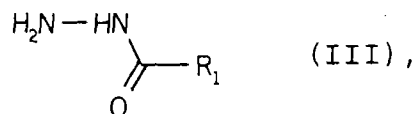
con la condición de que el radical $A-R_1$ y el grupo fenilo en el anillo de triazina no estén en la posición vicinal uno en relación con el otro.

20 2. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal, el cual comprende, por ejemplo,

a) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A es un solo enlace e Y es C y Z es N, hacer
25 reaccionar un compuesto de la fórmula:

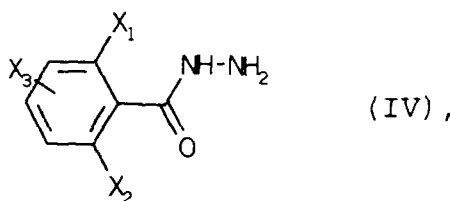
313
312

el cual es conocido o se puede preparar de una manera
análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde
5 X_1 , X_2 , X_3 , y R_2 son como se definen para la fórmula (I), y Q es
un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula:



el cual es conocido o se puede preparar de una manera
10 análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde
 R_1 es como se define para la fórmula (I), opcionalmente en la
presencia de un catalizador, o

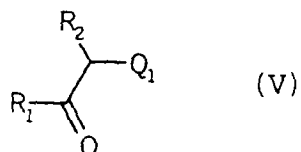
b) para la preparación de un compuesto de la fórmula
(I), en donde A es un solo enlace e Y es N y Z es C, hacer re-
15 accionar un compuesto de la fórmula:



el cual es conocido o se puede preparar de una manera
análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde

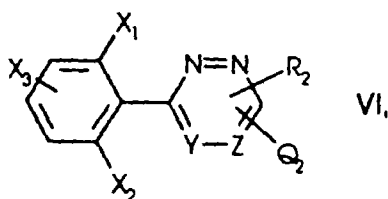
314
313

X_1 , X_2 , y X_3 son como se definen para la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula:



5 el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula (I), y Q_1 es un grupo saliente, opcionalmente en la presencia de un catalizador, o

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A tiene los significados definidos para la fórmula (I), con la excepción de un solo enlace, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



15

el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , X_3 , Y, Z y R_2 son como se definen para la fórmula (I), y Q_2 es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula:

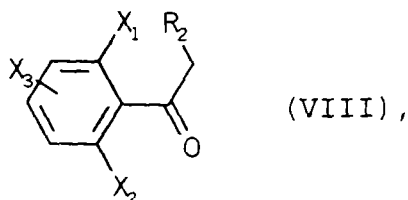
20



215
314

el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 es como se define para la fórmula (I), y A tiene los significados definidos para la fórmula (I), con la excepción de $S(O)(CH_2)_q$ y $S(O)_2(CH_2)_q$, y M es hidrógeno, un metal de transición o un metal alcalino, y cuando A es $S(CH_2)_q$, se oxida el producto resultante, opcionalmente después de un aislamiento intermedio, para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde A es $S(O)_1(CH_2)_q$ o $S(O)_2(CH_2)_q$, ó

d) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en donde A es un solo enlace e Y es C y Z es N, oxidar un compuesto de la fórmula:



el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , X_3 , y R_2 son como se definen para la fórmula (I), con un agente oxidante, y hacer reaccionar el producto resultante, opcionalmente después del aislamiento intermedio, con un compuesto de la fórmula (III), y hacer reaccionar el producto resultante, opcionalmente después de un aislamiento intermedio, con una sal de amonio, de preferencia acetato de amonio, o

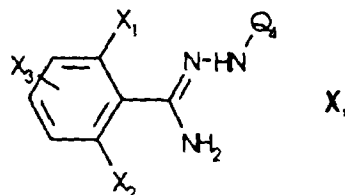
316
315

e) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es N y Z es C, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde R_1 y R_2 son como se definen para la fórmula (I), y Q_3 es O ó NOH, con un compuesto de la fórmula:

10



el cual es conocido o se puede preparar de una manera análoga a los compuestos conocidos correspondientes, y en donde X_1 , X_2 , y X_3 son como se definen para la fórmula (I), y Q_4 es H, 15 o un grupo protector capaz de removerse, en forma libre o en forma de sal,

y en cada caso, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal, que se pueda obtener de acuerdo con el proceso o mediante 20 otro método, en un compuesto diferente de la fórmula (I), separar una mezcla de isómeros que se pueda obtener de acuerdo con

317
3/6

el proceso, y aislar el isómero deseado, y/o convertir un compuesto libre de la fórmula (I) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, en una sal, o convertir una sal de un compuesto de la fórmula (I) que se pueda obtener de acuerdo con el proceso, en el compuesto libre de la fórmula (I) o en una sal diferente.

3. Una composición para el control de plagas, la cual, además de los vehículos y/o dispersantes, comprende como ingrediente activo un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1.

4. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, en el control de plagas.

5. Un método para controlar plagas, el cual comprende aplicar una cantidad plaguicidamente efectiva de cuando menos un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1 a las plagas o al lugar de las mismas.

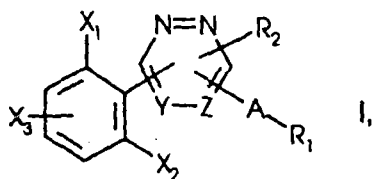
6. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, en un método para controlar parásitos en plantas y en animales de sangre caliente.

7. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, para preparar un agente farmacéutico contra parásitos.

318
317

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula
5 general



en donde R₁, R₂, X₁, X₂, X₃, Y, Z y A tienen los signi-
10 ficados dados en la reivindicación 1.

Los ingredientes activos, en forma libre o en forma
de sal agroquímicamente utilizable, poseen propiedades pestici-
das ventajosas. Son adecuados en especial para el control de
plagas en la agricultura y en almacenes, así como en la tenen-
15 cia de animales domésticos.

* * * * *



El suscrito, WILLY I. DE WINTER
GALLEGOS, Av. Horacio 528-404, 11570
México, D. F., perito traductor
autorizado para los idiomas Alemán-
Español, certifica que la anterior
es una traducción fiel y correcta
del documento adjunto.

México, D. F.

15 MAYO 2000

WILLY I. DE WINTER GALLEGOS

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá,
Colombia, S.A.

Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869

Fax: (571) 6161889

319
318

2333/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 00030047

Solicitud de patente a nombre de
NOVARTIS AG

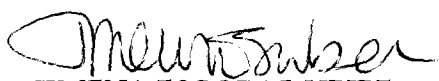
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Asesorador : 20030047 00030047
Fecha : 17/08/2000 0000-00-00 15:00:00
Trámite : 002 PATENTES 1 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Presidencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305-306, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al auto No. 1225 del 25 de julio de 2000, relacionado con el concepto técnico 1086 del 14 de julio de 2000, me permito manifestar lo siguiente:

1. Acompaño al presente memorial el recibo de pago No. 51,360, expedido el 17 de Agosto de 2000, por concepto del valor de palabras adicionales en el extracto de la solicitud de patente de la referencia.
2. Acompaño nuevo extracto para la publicación y tarjeta de archivo temático debidamente diligenciada
3. Anexo al presente memorial las artes finales en tamaño 12 x 12 centímetros (por duplicado) y una copia en tamaño 6 x 6 centímetros de la fórmula estructura.
4. La copia certificada de la solicitud extranjera base de la prioridad fue presentada ante ese despacho el día 22 de junio de 2000.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho. De no ser así me acojo al plazo de prórroga establecido en el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión de Acuerdo de Cartagena y atentamente solicito que se me indique cuáles son los requisitos faltantes. En caso de que la anterior respuesta no se adecue técnica o jurídicamente al requerimiento, solicito atentamente que ese despacho proceda de conformidad con lo indicado en la Circular Interna No. 001 del 13 de febrero de 1997 expedida por la Delegatura para la Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio y que de conformidad con lo indicado en los artículos 3º., inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

R 2333

335

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

MIT : 800176070-0

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 51.360
FECHA : AGOSTO 17 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Reduccion: 00000047 00000000
Fecha (MM/AA): 2000-08-20 15:58:36
Folios: 9
Trámite: 1 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTO
Origen: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

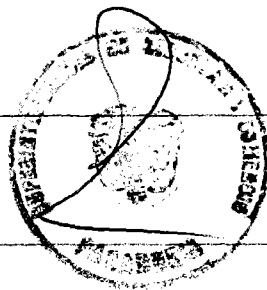
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUCURCAL	CUENTA	Nº. PAGO	VR. PAGO
ESODAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2043606	154,000.00
ESODAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2043607	283,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
335	50005-01-01 SOLICITUD	0 000 BALANCE ANTERIOR LA PARTID D
		TOTAL + *
		167,500.00

CON: CIENTO SESENTA Y SIETE MIL QUINIENTOS PESOS

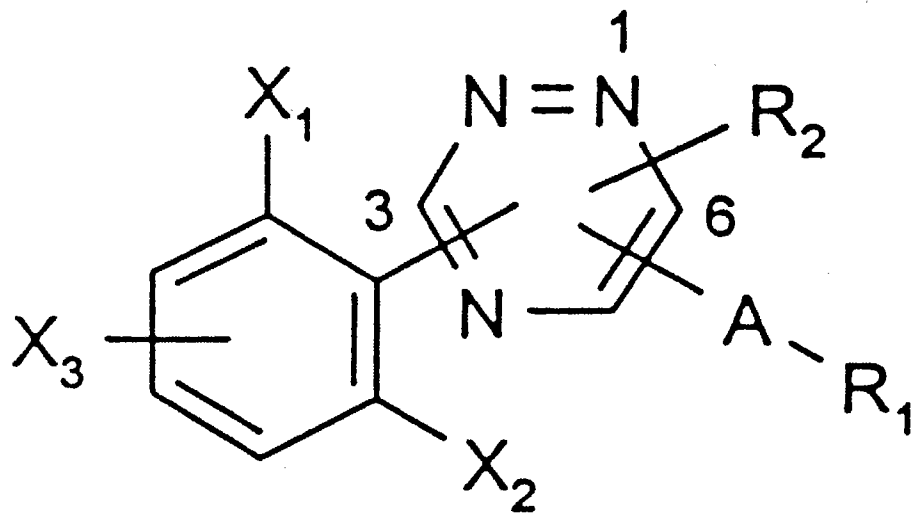
RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

retirados folios 323-327: arte final, extracto
y tarjeta temática. 2002-07-09
202043



(I),

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 328

Radicación no 00-30047

Concepto Técnico no 1356 Clasificación Internacional de Patentes: A 01 N 43/707

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☒ NO ES APLICABLE ☐ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☒ NO ES APLICABLE ☐ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS:

Se acepta nuevo extracto para publicación junto con tarjeta de archivo temático y artes finales. Se acepta la prioridad.

EXAMINADOR TÉCNICO
202043

Bogotá D. C., 2002-07-10

2020
Bogotá D.C.

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada

REFERENCIA:	Radicación No.	00-30047
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	1356
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá D.C., a los


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, DC, 05-08-2009 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 521 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-10-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 29-01-2003 y SI NO se presentaron oposiciones por parte de terceros.