

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 965**

51 Int. Cl.:

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07C 327/00 (2006.01)

A01N 43/707 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09744007 .7**

96 Fecha de presentación: **20.10.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2358687**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2011**

54 Título: **Compuestos de tioamida, procedimiento de preparación y procedimiento de uso de los mismos**

30 Prioridad:

21.10.2008 US 107114 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

03.01.2013

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

03.01.2013

73 Titular/es:

**MERIAL LTD. (100.0%)
3239 Satellite Blvd.
Duluth, GA 30096-4640, US**

72 Inventor/es:

**LE HIR DE FALLOIS, LOÏC, PATRICK;
LEE, HYOUNG, IK y
TIMMONS, PHILIP, REID**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 393 965 T3

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

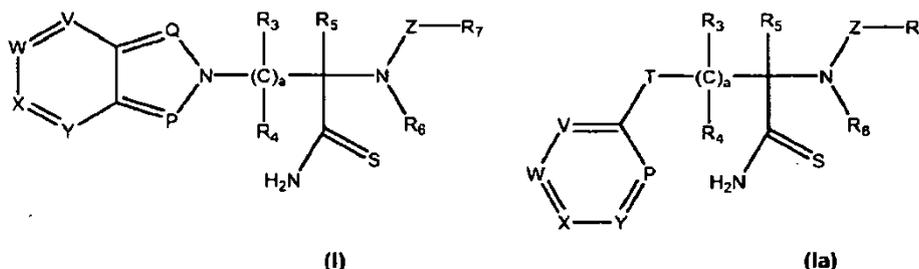
DESCRIPCIÓN

Compuestos de tioamida, procedimiento de preparación y procedimiento de uso de los mismos.

5 [0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/107.114.

CAMPO DE LA INVENCION

10 [0002] La presente invención se refiere a derivados de tioamida novedosos de fórmula (I) y (Ia):

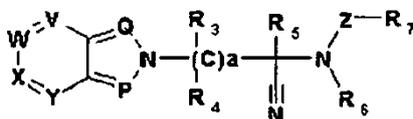


en las que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, P, Q, T, V, W, X, Y, Z, a, m y n son como se definen en la descripción, composiciones de las mismas, procedimientos para su preparación y sus usos como pesticidas.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El control de parásitos, particularmente endoparásitos que parasitan animales, por medio de material activo que tiene un grupo cianoetilamida se ha descrito por muchas patentes o solicitud de patente tal como las publicaciones de patente internacional nº WO 2002/049641, WO 2003/097036, WO 2003/097585, WO 2003/104187, 20 WO 2004/000793, WO 2005/044784, WO 2005/05802, WO 2005/121075 y WO 2006/043654, además de en los documentos EP 953565 (patente de EE.UU. 6.239.077) y EP 1445251.

[0004] Derivados de aril-azol-2-il-cianoetilamida novedosos de fórmula:

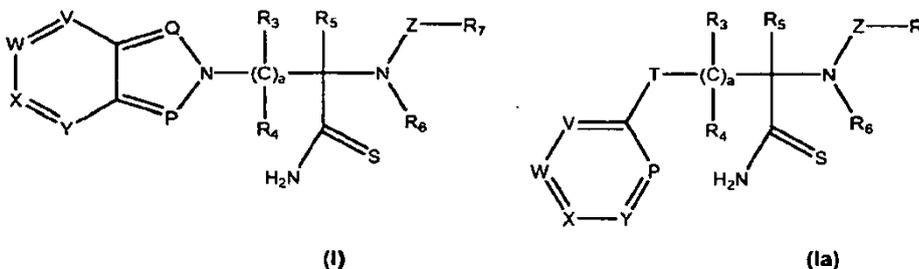


25 se describen en el documento US 2003/0312272 A1.

30 [0005] Sin embargo, ninguna de las publicaciones anteriores describe los compuestos de fórmula (I) o fórmula (Ia), el procedimiento de preparación o el procedimiento de uso poseen actividad como pesticidas, particularmente para controlar plagas endoparasitarias en animales.

OBJETOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

35 [0006] La presente invención se refiere a derivados de tioamida novedosos de fórmula (I) y (Ia):



en las que:

40 R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, SF₅, ariltio, alcoxi, cicloalquiloxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino,

5	di(alquil)amino, arilo sin sustituir o sustituido, heteroarilo sin sustituir o sustituido o fenoxi sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo o SF ₅ ;
R ₃ , R ₄ y R ₅	son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo; cicloalquilo sin sustituir o sustituido, en los que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo; arilo sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, SF ₅ , alquilamino, di(alquil)amino; o
10	junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo;
15	es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo o bencilo sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, SF ₅ , alquilamino, di(alquil)amino;
R ₄ y R ₅ R ₆	es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo, arilo sin sustituir o sustituido, que incluye fenilo y naftilo, en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, SF ₅ , alquilamino, di(alquil)amino; heteroarilo sin sustituir o sustituido, que incluye quinolilo, en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, SF ₅ , alquilamino, di(alquil)amino;
20	es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo, arilo sin sustituir o sustituido, que incluye fenilo y naftilo, en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, SF ₅ , alquilamino, di(alquil)amino;
25	es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo, arilo sin sustituir o sustituido, que incluye fenilo y naftilo, en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, SF ₅ , alquilamino, di(alquil)amino;
30	es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo, arilo sin sustituir o sustituido, que incluye fenilo y naftilo, en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, SF ₅ , alquilamino, di(alquil)amino;
P	es C-R ₁ o N;
Q	es C-R ₂ o N;
35	es C-R ₈ o N;
W	es C-R ₉ o N;
X	es C-R ₁₀ o N;
Y	es C-R ₁₁ o N;
T	es O, S o NH;
40	es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O) _p ;
a	es 1, 2 ó 3; y
p	es 1 ó 2.

[0007] Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos pesticidas de los derivados de tioamida de fórmula (I) y (Ia) junto con procedimientos para su preparación.

[0008] Un segundo objeto de la presente invención es proporcionar composiciones pesticidas y procedimientos pesticidas de uso de los derivados de tioamida pesticidas de fórmula (I) y (Ia) en el campo del control de plagas que sean bien toleradas por especies de sangre caliente, peces y plantas, que incluye en particular controlar endo- y ectoparásitos que parasitan animales.

[0009] Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos con alta actividad y seguridad mejorada para el usuario y el entorno, que se obtienen por optimización de propiedades químicas, físicas y biológicas tales como solubilidad, punto de fusión, estabilidad, parámetros electrónicos y estéricos, y similares.

[0010] Para los fines de la presente solicitud, a menos que se establezca de otro modo en la memoria descriptiva, los siguiente términos tienen las definiciones citadas a continuación:

(1) Alquilo se refiere a cadenas de carbono tanto lineales como ramificadas; referencias a grupos alquilo individuales son específicas para la cadena lineal (por ejemplo butilo = n-butilo). En una realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-20, en otra realización de alquilo el número de átomos de carbono es 1-8 átomos de carbono y en otra realización más de alquilo el número de átomos de carbono es

1-4 átomos de carbono. También se contemplan otros intervalos de números de carbono dependiendo de la localización del resto alquilo en la molécula;

(2) Alquenilo se refiere a cadenas de carbono tanto lineales como ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es 1-3, en otra realización de alquenilo el número de dobles enlaces es uno. En una realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-20, en otra realización de alquenilo el número de átomos de carbono es 2-8 y en otra realización más de alquenilo el número de átomos de carbono es 2-4. También se contemplan otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbono dependiendo de la localización del resto alquenilo en la molécula;

(3) Alquinilo se refiere a cadenas de carbono tanto lineales como ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquinilo el número de triples enlaces es uno. En una realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-20, en otra realización de alquinilo el número de átomos de carbono es 2-8 y en otra realización más de alquinilo el número de átomos de carbono es 2-4. También se contemplan otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbono dependiendo de la localización del resto alquenilo en la molécula;

(4) Arilo se refiere a una estructura de anillo carbocíclico aromático C_6-C_{14} que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados. Grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo y naftilo. En algunas realizaciones, arilo incluye tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más restos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinito, alquenisulfinito, alquinil-sulfinito, haloalquilsulfinito, haloalquenisulfinito, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, alquenisulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalquenisulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)amino, di(alquinil)amino o SF_5 .

(5) Alcoxi se refiere a -O-alquilo en la que alquilo es como se define en (1);

(6) Alcanoilo se refiere a formilo $-C(=O)H$ y $-C(=O)$ -alquilo en la que alquilo es como se define en (1);

(7) Alcanoiloxi se refiere a $-O-C(=O)$ -alquilo en la que alcanoilo es como se define en (6);

(8) Alcanoilamino se refiere a $-NH_2-C(=O)$ -alquilo en la que alcanoilo es como se define en (6) y el resto amino (NH_2) puede estar sustituido con alquilo como se define en (1);

(9) Aminocarbonilo se refiere a $-NH_2-C(=O)$ en la que el resto amino (NH_2) puede estar sustituido con alquilo como se define en (1);

(10) Alcoxycarbonilo se refiere a $-C(=O)-O$ -alquilo en la que alcoxi es como se define en (5);

(11) Alquenoilo se refiere a $-C(=O)$ -alquenilo en la que alquenilo es como se define en (2);

(12) Alquinoilo se refiere a $-C(=O)$ -alquinilo en la que alquinilo es como se define en (3);

(13) Aroilo se refiere a $-C(=O)$ -arilo en la que arilo es como se define anteriormente;

(14) Ciclo como prefijo (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo) se refiere a una estructura de anillo cíclico saturado o insaturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo cuyo alcance pretende estar separado y ser distinto de la definición de arilo anterior. En una realización de ciclo, el intervalo de los tamaños de anillo es 4-7 átomos de carbono; en otra realización de ciclo el intervalo de los tamaños de anillo es 3-4. También se contemplan otros intervalos de números de carbono dependiendo de la localización del resto ciclo- en la molécula;

(15) Halógeno significa los átomos flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una única sustitución hasta una sustitución perhalo (por ejemplo, como se ilustra con metilo como clorometilo ($-CH_2Cl$), diclorometilo ($-CHCl_2$), triclorometilo ($-CCl_3$));

(16) Heterociclo o heterocíclico se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterocíclico puede unirse en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo.

(17) Heteroarilo se refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, preferentemente 1 a 4 heteroátomos o 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente. Tales grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados con la condición de que el punto de unión sea por un átomo de anillo de heteroarilo. Heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazino, pirimidino,

triazinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinnilo, furanilo, tiofenilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzofuranilo y benzotiofenilo. Los anillos de heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más restos como se describen para arilo anteriormente.

5 **[0011]** Grupos heterocíclicos monocíclicos o de heteroarilo a modo de ejemplo también incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-
10 dioxotienilo, triazolilo y similares.

[0012] Grupos heterocíclicos bicíclicos o de heteroarilo a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, 15 pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo y similares.

[0013] Grupos heterocíclicos tricíclicos o de heteroarilo a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.
20

[0014] A menos que se observe específicamente de otro modo o sea evidente por el contexto, "agente activo" o "principio activo" o "agente terapéutico" como se usa en esta memoria descriptiva significa un compuesto de arilazol-2-il-metilamida-amido de la invención.

25 **[0015]** Los compuestos de la invención también pretenden englobar formas de sal, mezclas racémicas, estereoisómeros específicos, formas cristalinas y amorfas del compuesto.

[0016] Se observa adicionalmente que la invención no pretende englobar dentro del alcance de la invención ningún producto previamente desvelado, procedimiento de preparación del producto o procedimiento de uso del 30 producto que cumpla la descripción descrita y requisitos de habilitación de la USPTO (sección 112 del título 35 del U.S.C., primer párrafo) o la OEP (Artículo 83 del CPE), de forma que el (los) solicitante(s) se reservan el derecho y por este documento desvelan un descargo de responsabilidad de cualquier producto previamente descrito, procedimiento de preparación del producto o procedimiento de uso del producto.

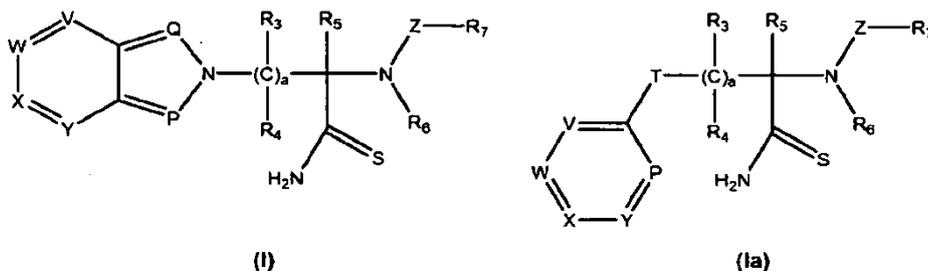
35 **[0017]** Se observa que en esta divulgación y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, términos tales como "comprende", "comprendía", "que comprende" y similares pueden tener el significado atribuido al mismo en la ley de patentes de EE.UU.; por ejemplo, puede significar "incluye", "incluyó", "que incluye" y similares;

[0018] y términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tienen el 40 significado atribuido a los mismos en la ley de patentes de EE.UU., por ejemplo, permiten elementos no explícitamente citados, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

[0019] Estas y otras realizaciones se desvelan o son evidentes de y están englobadas por la siguiente 45 descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 **[0020]** Un primer aspecto de la invención proporciona derivados de tioamida novedosos de fórmula (I) y (Ia):



en las que

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sufinilo,

5 halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, ariltio, alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, arilo sin sustituir o sustituido o ariloxi sin sustituir o sustituido que incluye fenoxi, o heteroarilo sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-C₁-C₅-alquilo, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₅-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₅-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;

10 R₃, R₄ y R₅ son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₆; y arilo que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;

20 o R₄ y R₅ significan juntos alquilenos C₂-C₆;

25 R₆ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquiltio C₁-C₆-carbonilo o bencilo que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;

30 R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquiltio C₁-C₆-carbonilo o arilo, que incluye fenilo y naftilo, que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; heteroarilo, que incluye quinolilo, que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;

P es C-R₁ o N;
 45 Q es C-R₂ o N;
 V es C-R₈ o N;
 W es C-R₉ o N;
 X es C-R₁₀ o N;
 Y es C-R₁₁ o N;
 50 Z es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p;
 T es independientemente O, S o N;
 a es 1, 2 ó 3; y
 p es 1 ó 2.

55 **[0021]** En una realización del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) anterior son compuestos en la que:

P y Q son N;
 V es C-R₈;
 60 W es C-R₉;
 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;

<p>R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁</p> <p>5</p> <p>10</p> <p>R₃, R₄ y R₆</p> <p>R₅</p> <p>R₇</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>Z</p> <p>a</p>	<p>son, independientemente entre sí, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, ariltio, alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, di(alquil C₁-C₆)amino, arilo sin sustituir o sustituido o fenoxi sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;</p> <p>son H;</p> <p>es metilo o alquilo C₁-C₃;</p> <p>es fenilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; heteroarilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; o naftilo o quinolino sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;</p> <p>es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p; y</p> <p>es 1.</p>
---	---

[0022] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) anteriores son compuestos en las que:

<p>35</p> <p>P y Q</p> <p>V</p> <p>W</p> <p>X</p> <p>40</p> <p>Y</p> <p>R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>R₃, R₄ y R₆</p> <p>R₅</p> <p>R₇</p> <p>55</p> <p>60</p>	<p>son N;</p> <p>es C-R₈;</p> <p>es C-R₉;</p> <p>es C-R₁₀;</p> <p>es C-R₁₁;</p> <p>son, independientemente entre sí, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, ariltio, alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, di(alquil C₁-C₆)amino, arilo sin sustituir o sustituido o fenoxi sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;</p> <p>son H;</p> <p>es metilo o alquilo C₁-C₃;</p> <p>es fenilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; heteroarilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;</p>
---	---

Z C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;
 T es C(O);
 5 a es independientemente O, S o N; y es 1.

[0023] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) anteriores son compuestos en las que:

10 P y Q son N;
 V es C-R₈;
 W es C-R₉;
 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;
 15 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, ariltio, alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, arilo sin sustituir o sustituido o fenoxi sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;
 20 R₃, R₄ y R₆ son H;
 R₅ es metilo;
 R₇ es fenilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; heteroarilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que
 25 R₃, R₄ y R₆ son H;
 R₅ es metilo;
 R₇ es fenilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;
 30 Z es C(O);
 35 a es 1;
 m y n son independientemente 0 ó 1.

[0024] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) anteriores son compuestos en las que:

45 R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₆, halometilo o metiltioamino;
 R₃, R₄ y R₆ son H;
 R₅ es metilo o alquilo C₁-C₃;
 50 P es C-R₁ o N;
 Q es C-R₂ o N;
 V es C-R₈ o N;
 W es C-R₉;
 X es C-R₁₀;
 55 Y es C-R₁₁ o N;
 T es O o S;
 Z es C(O); y
 a es 1.

60 **[0025]** En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) anterior son compuestos en la que:

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

5 P es C-R₁ o N;

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₈;

X es C-R₁₀;

10 Y es C-R₁₁ o N;

Z es C(O);

R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, relación, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo alquil C₁-C₆-carbonilo, y

15 a es 1.

[0026] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) anterior son compuestos en la que:

20 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

25 P es N;

Q es N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

30 Y es C-R₁₁;

Z es C(O);

R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y

35 a es 1.

[0027] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) anterior son compuestos en la que:

40 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

P es N;

45 Q es N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

50 Z es C(O);

R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y

a es 1.

[0028] En otra realización del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) anterior son compuestos en la que:

60 R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₈ son H;

R₂ es H, cloro, bromo o alcoxi C₁-C₆;

R ₅	es metilo;
P	es N;
Q	es C-R ₂ ;
V	es N;
5 W	es C-R ₉ ;
X	es C-R ₁₀ ;
Y	es C-R ₁₁ ;
Z	es C(O);
R ₇	es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes
10	entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C ₁ -C ₆ y halo-
a	alcoxi C ₁ -C ₆ , y
	es 1.

[0029] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) anterior son compuestos en la que:

R ₈ , R ₉ , R ₁₀ y R ₁₁	son, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
R ₃ , R ₄ y R ₆	es H;
R ₂	es H, cloro, bromo o alcoxi C ₁ -C ₆ ;
20 R ₅	es metilo;
P	es N;
Q	es C-R ₂ ;
V	es C-R ₈ ;
W	es C-R ₉ ;
25 X	es C-R ₁₀ ;
Y	es C-R ₁₁ ;
Z	es C(O);
R ₇	es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes
30	entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C ₁ -C ₆ y halo-
a	alcoxi C ₁ -C ₆ , y
	es 1.

[0030] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) anterior son compuestos en la que:

35 R ₉ , R ₁₀ y R ₁₁	son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
R ₃ , R ₄ y R ₆	son H;
R ₅	es metilo;
40 P	es N;
Q	es N;
V	es C-R ₈ ;
W	es C-R ₉ ;
X	es C-R ₁₀ ;
45 Y	es C-R ₁₁ ;
Z	es C(O);
R ₇	es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes
50	entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C ₁ -C ₆ y halo-
a	alcoxi C ₁ -C ₆ , y
	es 1.

[0031] En otra realización del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) anterior son compuestos en la que:

55 R ₉ , R ₁₀ y R ₁₁	son, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, bromo o metilo;
R ₃ , R ₄ y R ₆	son H;
R ₂	es H, cloro, bromo o metoxi;
R ₅	es metilo;
P	es N;
60 Q	es C-R ₂ ;
V	es N;
W	es C-R ₉ ;

X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;
 Z es C(O);
 5 R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y
 a es 1.

[0032] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) anterior son compuestos en la que:

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
 R₃, R₄ y R₆ es H;
 R₂ es H, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi o butoxi;
 15 R₅ es metilo;
 P es N;
 Q es C-R₂;
 V es C-R₈;
 W es C-R₉;
 20 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;
 Z es C(O);
 R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y
 25 a es 1.

[0033] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (Ia) anterior son compuestos en la que:

30 R₁, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, trifluorometilo o metilamino;
 R₃, R₄ y R₆ son H;
 R₅ es metilo;
 P es C-R₁ o N;
 V es C-R₈ o N;
 35 W es C-R₉;
 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁ o N;
 Z es C(O);
 T es O;
 40 R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, y
 a es 1.
 45

[0034] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (Ia) anterior son compuestos en la que:

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, trifluorometilo o metiltioamino;
 50 R₃, R₄ y R₁ son H;
 R₅ es metilo;
 P es N;
 V es C-R₈;
 W es C-R₉;
 55 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;
 Z es C(O);
 T es O;
 R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y
 60 a es 1.

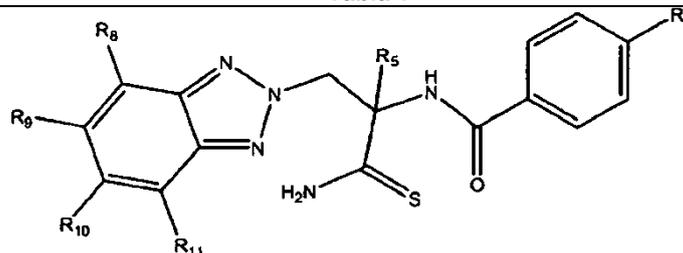
[0035] En otra realización más del primer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (Ia) anterior son compuestos en la que:

- | | | |
|----|---|---|
| 5 | R ₈ , R ₉ , R ₁₀ y R ₁₁
R ₃ , R ₄ y R ₆
R ₅
P
V | son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, trifluorometilo o metiltioamino;
son H;
es metilo;
es N;
es C-R ₈ ; |
| 10 | W
X
Y
Z
T | es C-R ₉ ;
es C-R ₁₀ ;
es C-R ₁₁ ;
es C(O);
es O; |
| 15 | R ₇

a | es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C ₁ -C ₆ y halo-alcoxi C ₁ -C ₆ , y
es 1. |

20 **[0036]** Las Tablas 1, 2 y 3 a continuación proporcionan compuestos particularmente preferidos adicionales de la invención de fórmula (Ib), (Ic) y (Id) que están englobados por la fórmula (I).

Tabla 1



(1b)

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = R₆ = H; a = 1; R₅ = CH₃;Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

Compuesto n ^o	R	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
1.001	OCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.002	CF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.003	SCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.004	OCF ₃	Me	H	H	H	H
1.005	SCF ₃	Me	H	H	H	H
1.006	OCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.007	SCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.008	OCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.009	SCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.010	OCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.011	SCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.012	OCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.013	SCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.014	OCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.015	SCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.016	OCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.017	SCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.018	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H
1.019	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H
1.020	OCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.021	SCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.022	SOCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.023	SOCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.024	SOCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.025	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.026	SO ₂ CF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.027	SO ₂ CF ₃	Me	H	CN	H	H
1.028	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.029	SO ₂ CF ₃	Me	H	H	H	H
1.030	SO ₂ CF ₃	Me	H	Me	H	H
1.031	SO ₂ CF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.032	OPh	Me	H	Cl	H	H
1.033	OCF ₃	Me	Me	H	Cl	H
1.034	SCF ₃	Me	Me	H	Cl	H
1.035	OCF ₃	Me	H	OCF ₃	H	H
1.036	SCF ₃	Me	H	OCF ₃	H	H
1.037	OCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.038	SCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.039	OPh	Me	Me	H	Cl	H
1.040	OCF ₃	Me	H	Cl	Me	H
1.041	SCF ₃	Me	H	Cl	Me	H

(continuación)

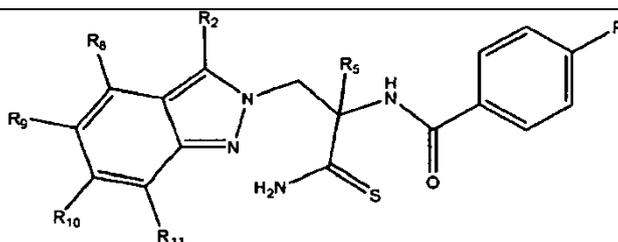
Compuesto n ^o	R	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
--------------------------	---	----------------	----------------	----------------	-----------------	-----------------

1.042	OPh	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.043	OCF ₃	Me	Cl	H	H	H
1.044	SCF ₃	Me	Cl	H	H	H
1.045	OPh	Me	Cl	H	H	H
1.046	Ph	Me	Cl	H	Cl	H
1.047	OCF ₃	Et	H	Cl	H	H
1.048	SCF ₃	Et	H	Cl	H	H
1.049	OCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H
1.050	SCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H
1.051	OCF ₃	t-Bu	H	Cl	H	H
1.052	SCF ₃	t-Bu	H	Cl	H	H
1.053	t-Bu	Me	Cl	H	Cl	H
1.054	OCF ₃	Me	CN	H	CF ₃	H
1.055	SCF ₃	Me	CN	H	CF ₃	H
1.056	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CN	H
1.057	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	H
1.058	OCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H	H
1.059	SCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H	H
1.060	OCF ₃	Me	Br	H	Cl	H
1.061	OCF ₃	CH ₂ SMe	H	Cl	H	H
1.062	OCF ₃	CH ₂ OMe	H	Cl	H	H
1.063	OCF ₃	CHOSO ₂ Me	H	Cl	H	H
1.064	OCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.065	SCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.066	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CN	H
1.067	OCF ₃	Me	CN	H	Cl	H
1.068	OCF ₃	Me	p-Ph-CF ₃	H	Cl	H
1.069	CHF ₂ CF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.070	OCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H
1.071	SCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H
1.072	OCF ₃	Me	H	OMe	H	H
1.073	SCF ₃	Me	H	OMe	H	H
1.074	OCF ₃	Me	CH ₂ NH ₂	H	Cl	H
1.075	OCF ₃	Me	Vinil	H	Cl	H
1.076	SCF ₃	Me	Vinil	H	Cl	H
1.077	OCF ₃	Me	CH(OH)CH ₂ OH	H	Cl	H
1.078	OCF ₃	Me	CH(F)CH ₂ F	H	Cl	H
1.079	OCF ₃	Me	Formilo	H	Cl	H
1.080	OCF ₃	Me	CH ₂ NMe ₂	H	Cl	H
1.081	OCF ₃	Me	CH ₂ OH	H	Cl	H
1.082	OCF ₃	Me	CO ₂ H	H	Cl	H
1.083	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
1.084	OCF ₃	Me	CO ₂ Me	H	Cl	H
1.085	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
1.086	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
1.087	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
1.088	OCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
1.089	SCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
1.090	OCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
1.091	SCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
1.092	OCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me
1.093	SCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me

(continuación)

Compuesto n ^o	R	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
1.094	OCF ₃	Me	F	Br	H	Me
1.095	SCF ₃	Me	F	Br	H	Me

Tabla 2



(1c)

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;Q = C-R₂; P = N;R₃ = R₄ = R₆ = H; a = 1; R₅ = CH₃;Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

Compuesto n°	R	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
2.001	OCF ₃	H	H	NO ₂	H	H
2.002	SCF ₃	H	H	NO ₂	H	H
2.003	OCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
2.004	OPh	H	H	Cl	H	Cl
2.005	SCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
2.006	OCF ₃	H	H	Cl	H	Me
2.007	SCF ₃	H	H	Cl	H	Me
2.008	OCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
2.009	SCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
2.010	OCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
2.011	SCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
2.012	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
2.013	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
2.014	OCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
2.015	SCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
2.016	OCF ₃	OMe	H	H	H	H
2.017	OCF ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	H	H	Cl	H
2.018	OCF ₃	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	H	Cl	H
2.019	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
2.020	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
2.021	OCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
2.022	SCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
2.023	OCF ₃	OMe	H	H	Br	H
2.024	SCF ₃	OMe	H	H	Br	H
2.025	OCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
2.026	SCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
2.027	OCF ₃	OEt	H	H	Cl	H
2.028	SCF ₃	OEt	H	H	Cl	H
2.029	OCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
2.030	SCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
2.031	OCF ₃	O-n-Bu	H	H	Cl	H
2.032	OCF ₃	OMe	H	H	CO ₂ Me	H
2.033	OCF ₃	OMe	H	H	NO ₂	H
2.034	OCF ₃	OMe	H	H	NH ₂	H
2.035	OCF ₃	OMe	H	H	NHAc	H
2.036	OCF ₃	OMe	H	H	CONH ₂	H

(continuación)

Compuesto n°	R	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
2.037	OCF ₃	H	H	H	Cl	H
2.038	SCF ₃	H	H	H	Cl	H
2.039	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	Cl
2.040	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.041	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.042	OCF ₃	Br	H	H	Cl	H
2.043	OCF ₃	H	H	H	Cl	Br
2.044	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	H
2.045	OCF ₃	H	H	H	Cl	Cl
2.046	OCF ₃	Br	Cl	H	Cl	Br
2.047	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Br
2.048	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.049	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.050	OCF ₃	Me	H	H	Cl	H

Tabla 3

V = N; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;
 Q = C-R₂ en la que R₂ es como se define para la fórmula (I) anterior; P = N;
 R₃ = R₄ = R₆ = H; a = 1; R₅ = CH₃;
 Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

Compuesto n°	R	Q	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
3.001	OCF ₃	C-OMe	H	Cl	H
3.002	SCF ₃	C-OMe	H	Cl	H
3.003	OCF ₃	N	H	Br	Me
3.004	SCF ₃	N	H	Br	Me
3.005	OCF ₃	C-H	H	Cl	H
3.006	SCF ₃	C-H	H	Cl	H
3.007	OCF ₃	C-OMe	H	Br	Me
3.008	OCF ₃	C-OMe	H	Cl	Me
3.009	OCF ₃	C-H	H	Br	Me
3.010	OCF ₃	C-H	H	Cl	Me
3.011	OCF ₃	C-H	H	Br	H
3.012	SCF ₃	C-H	H	Br	H
3.013	OCF ₃	C-H	H	Cl	Cl
3.014	SCF ₃	C-H	H	Cl	Cl
3.015	OCF ₃	C-H	H	Br	Cl
3.016	SCF ₃	C-H	H	Br	Cl
3.017	OCF ₃	C-Cl	H	Cl	H
3.018	SCF ₃	C-Cl	H	Cl	H
3.019	OCF ₃	C-Br	H	Cl	H
3.020	SCF ₃	C-Br	H	Cl	H
3.021	OCF ₃	C-H	H	Cl	Br
3.022	SCF ₃	C-H	H	Cl	Br
3.023	SCF ₃	C-H	H	Br	Me

5 Formulaciones y administración para uso farmacéutico/veterinario

[0037] Otro aspecto de la invención es la formación de composiciones antiparasíticas que comprenden los compuestos de tioamida de la invención. La composición de la invención también puede estar en una variedad de formas que incluyen, pero no se limitan a, formulaciones orales, formulaciones inyectables y formulaciones tópicas,

dérmicas o subdérmicas.

[0038] La composición de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como cebos (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 4.564.631), suplementos dietéticos, trociscos, pastillas para chupar, masticables, comprimidos, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas o aceitosas, disoluciones acuosas o aceitosas, formulaciones de poción oral, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires, formulaciones entéricas o pastas. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, amargantes, aromatizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas.

[0039] Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y de disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco, los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un largo periodo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse por la técnica descrita en las patentes de EE.UU. nº 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 (incorporadas en el presente documento por referencia) para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

[0040] Las formulaciones para uso oral pueden ser cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín.

[0041] Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o disolventes miscibles tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0042] Las composiciones de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua o agua en aceite. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstos. Emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas que se producen naturalmente, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitano polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, amargantes, aromatizantes y/o conservantes.

[0043] En una realización de la formulación, la composición de la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son muy adecuadas como vehículo de soporte líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase aceitosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos translúcidos e isotrópicos.

[0044] Las microemulsiones están compuestas por dispersiones estables de microgotitas de la fase acuosa en la fase aceitosa o por el contrario de microgotitas de la fase aceitosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotitas es inferior a 200 nm (1000 a 100,000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas tensioactivas (SA) y co-tensioactivas (Co-SA) que, reduciendo la tensión interfacial, permite que se forme la microemulsión espontáneamente.

[0045] En una realización de la fase aceitosa, la fase aceitosa puede formarse a partir de aceites minerales o vegetales, a partir de glicéridos poliglucosilados insaturados o de triglicéridos, o alternativamente a partir de mezclas de tales compuestos. En una realización de la fase aceitosa, la fase aceitosa comprende triglicéridos; en otra realización de la fase aceitosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo, triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. En otra realización de la fase aceitosa representarán un % de intervalo en v/v seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; aproximadamente 7 a aproximadamente 10%; y aproximadamente 8 a aproximadamente 9% en v/v de la microemulsión.

[0046] La fase acuosa incluye, por ejemplo, agua o derivados de glicol tales como propilenglicol, éteres glicólicos, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados de glicol, el glicol está seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dipropilenglicol y mezclas de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente el 1 a

aproximadamente el 4% en v/v en la microemulsión.

[0047] Los tensioactivos para la microemulsión incluyen éter monoetílico de dietilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o dioleato de poliglicerilo-6. Además de estos tensioactivos, los 5 cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta tales como etanol y propanol.

[0048] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes tratados anteriormente, es decir, fase acuosa, tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está perfectamente dentro del nivel de habilidad del médico usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación. En una realización para la cantidad de 10 tensioactivo/cotensioactivo, la relación de tensioactivo con respecto a tensioactivo será aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra realización para la cantidad de cotensioactivo será de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 75% en v/v de tensioactivo y de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 55% en v/v de cotensioactivo en la microemulsión.

15 **[0049]** Pueden formularse suspensiones aceitosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo, amargantes y aromatizantes 20 pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico, u otros conservantes conocidos.

[0050] Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma 25 tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que se produce naturalmente, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de 30 condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano polioxietilenado. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes, y uno o más edulcorantes y/o amargantes, tales como aquellos expuestos anteriormente.

35 **[0051]** Polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proveen al principio activo en mezcla de un dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, 40 amargantes, aromatizantes y colorantes.

[0052] Pueden formularse jarabes y elixires con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, aromatizante(s) y/o colorante(s).

45 **[0053]** En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de pasta. Ejemplos de realizaciones en una forma de pasta incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en las patentes de EE.UU. n° 6.787.342 y 7.001.889 (cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia). Además del (de los) compuesto(s) de la invención, la pasta también puede contener sílice pirogénica; un modificador de la viscosidad; un vehículo; opcionalmente un absorbente; y opcionalmente, un colorante, estabilizador, tensioactivo o 50 conservante.

[0054] El procedimiento para preparar una formulación de pasta comprende las etapas de:

- 55 (a) disolver o dispersar el compuesto de 1-aril-5-alquilo en el vehículo mezclando;
 (b) añadir la sílice pirogénica al vehículo que contiene el compuesto activo disuelto y mezclar hasta que la sílice se dispersa en el vehículo;
 (c) dejar que el producto intermedio formado (b) sedimente durante un tiempo suficiente con el fin de permitir que escape el aire ocluido durante la etapa (b); y
 (d) añadir el modificador de la viscosidad al producto intermedio con mezcla para producir una pasta 60 uniforme.

[0055] Las etapas anteriores son ilustrativas, pero no limitantes. Por ejemplo, la etapa (a) puede ser la última

etapa.

[0056] En una realización de formulación, la formulación es una pasta que contiene un compuesto de tioamida de la invención, sílice pirogénica, un modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante; y un vehículo 5 hidrófilo que es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido.

[0057] La pasta también puede incluir, pero no se limita a, un modificador de la viscosidad seleccionado del grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, monooleato de sorbitano polioxietilenado (20) (polisorbato 80 o Tween 80) y poloxámeros (por 10 ejemplo, Pluronic L 81); un absorbente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato cálcico, almidón y celulosa y sus derivados; y un colorante seleccionado del grupo que consiste en dióxido de titanio, óxido de hierro y FD&C Blue nº 1 Aluminum Lake.

[0058] Las composiciones pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. 15 Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes 20 aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. También pueden usarse codisolventes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicoles. Pueden usarse conservantes, tales como fenol o alcohol bencílico.

[0059] Además, aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos 25 sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

[0060] Las formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones de aplicación epicutánea, formulaciones listas para ser usadas, disoluciones y suspensiones de aplicación transcutánea. La aplicación tópica de un compuesto inventivo o de una 30 composición que incluye al menos un compuesto inventivo entre agente(s) activo(s) en su interior, una composición de aplicación transcutánea, puede permitir que el compuesto inventivo se distribuya por las glándulas (por ejemplo, las glándulas sebáceas) del animal y/o permitir que el (los) agente(s) activo(s) logren un efecto sistémico (concentración en plasma) o a través de la capa de pelo. Si el compuesto se distribuye por las glándulas, las glándulas pueden actuar de depósito, por lo que puede ser un efecto a largo plazo, por ejemplo, de 1-2 meses. Las 35 formulaciones de aplicación epicutánea se aplican normalmente en una región localizada que se refiere a un área distinta del animal entero. En una realización de una región localizada, la localización es entre los hombros. En otra realización de una región localizada es una tira, por ejemplo, una tira desde la cabeza hasta la cola del animal.

[0061] Las formulaciones de aplicación epicutánea se describen en la patente de EE.UU. nº 6.010.710, 40 incorporada en el presente documento por referencia. Las formulaciones de aplicación epicutánea son ventajosamente aceitosas, y generalmente comprenden un diluyente o vehículo y también un disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico) para el principio activo si el último no es soluble en el diluyente

[0062] Disolventes orgánicos que pueden usarse en la invención incluyen, pero no se limitan a: citrato de 45 acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos tales como diéster metílico, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenglicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo, N-metilpirrolidona), éter monometílico de dietilenglicol, etilenglicol y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de 50 estos disolventes.

[0063] Como vehículo o diluyente puede hacerse mención de aceites vegetales tales como, pero no se limitan a, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de pepita de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales tales como, pero no se limitan a, petrolato, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tales como C8 55 a C12).

[0064] En otra realización de la invención se añadirán un emoliente y/o agente de extensión y/o formador de película. Una realización del emoliente y/o agente de extensión y/o formador de película son aquellos agentes 60 seleccionados del grupo que consiste en:

(a) polivinilpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxietilenados; lecitina,

carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo, aquellos que contienen funcionalidades silanol, o un aceite 45V2, (b) tensioactivos aniónicos tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio); dodecibencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, aquellos derivados de aceite de coco),

(c) tensioactivos catiónicos tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $NR'R''R'''R''''Y$ en la que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los tensioactivos catiónicos que pueden usarse,

(d) sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$ en las que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina está entre los tensioactivos catiónicos que pueden usarse,

(e) tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitano, que están opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo, polisorbato 80), éteres alquílicos polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tales como éter de polioxipropileno-estireno; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

(f) tensioactivos anfóteros tales como los compuestos de laurilo sustituidos de betaína; o
(g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

[0065] El disolvente se usará en proporción con la concentración del compuesto de tioamida de fórmula (I) o (Ia) y su solubilidad en este disolvente. Se buscará tener el menor volumen posible. El vehículo completa la diferencia hasta el 100%.

[0066] En una realización de la cantidad de emoliente, el emoliente se usa en una proporción seleccionada del grupo que consiste en del 0,1 al 10% y del 0,25 al 5%, en volumen.

[0067] En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de disolución lista para ser usada como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.395.765, incorporada en el presente documento por referencia. Además del compuesto de tioamida de fórmula (I) o (Ia), la disolución lista para ser usada puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un co-disolvente orgánico.

[0068] En una realización de la cantidad de inhibidor de la cristalización, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción seleccionada del grupo que consiste en aproximadamente el 1 a aproximadamente el 20% (w/v) y aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15%. En otra realización de la cantidad de inhibidor de la cristalización, la cantidad se corresponde con la prueba en la que 0,3 ml de una disolución que comprende 10% (peso/volumen) del compuesto de tioamida en el vehículo líquido y 10% del inhibidor se depositan sobre un portaobjetos de vidrio a 20°C y se dejan reposar durante 24 horas. Entonces, el portaobjetos se observa a simple vista. Inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona pocos (por ejemplo, menos de diez cristales) o ningún cristal.

[0069] El disolvente orgánico tiene una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 10 y 35 y entre aproximadamente 20 y 30, representado el contenido de este disolvente orgánico en la composición global el complemento hasta el 100% de la composición; y teniendo el co-disolvente orgánico un punto de ebullición seleccionado de los intervalos que consisten en por debajo de 100°C, y por debajo de 80°C, y que tienen una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 10 y 40 y entre aproximadamente 20 y 30; este co-disolvente puede estar presentes en la composición en una relación en peso/peso (p/p) de co-disolvente orgánico/disolvente orgánico de entre aproximadamente 1/15 y 1/2. El disolvente es volátil de forma que actúa de promotor secante, y es miscible con agua y/o con el disolvente orgánico.

[0070] La formulación también puede comprender un agente antioxidante previsto para inhibir la oxidación en aire, estando este agente presente en una proporción seleccionada de un intervalo que consiste en de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 1% (peso/volumen) y de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,05%.

[0071] Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen, pero no se limitan a:

(a) polivinilpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitano polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros;

(b) tensioactivos aniónicos tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio); dodecibencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, aquellos derivados de aceite de coco),

5 (c) tensioactivos catiónicos tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ en la que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y⁻ es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden usarse;

10 (d) sales de amina de fórmula $N'R'R''R'''$ en la que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; el clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que puede usarse;

15 (e) tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitano opcionalmente polioxietilenados, por ejemplo, Polisorbato 80, o éteres alquílicos polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno;

(f) tensioactivos anfóteros tales como compuestos de laurilo sustituidos de betaína; o

(g) una mezcla de al menos dos de los compuestos enumerados en (a)-(f) anteriormente.

[0072] En una realización del inhibidor de la cristalización puede usarse un par de inhibidores de la cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un agente tensioactivo. Estos agentes se seleccionarán de los compuestos mencionados anteriormente como inhibidor de la cristalización.

[0073] En una realización del agente formador de película, los agentes son del tipo polimérico que incluyen, pero no se limitan a, las diversas calidades de polivinilpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos) y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

[0074] En una realización de los agentes tensioactivos, los agentes incluyen, pero no se limitan a, aquellos preparados a partir de tensioactivos no iónicos; en otra realización de los agentes tensioactivos, el agente es un éster polioxietilenado de sorbitano y en otra realización más del agente tensioactivo los agentes incluyen las diversas calidades de polisorbato, por ejemplo, Polisorbato 80.

[0075] En otra realización de la invención, el agente formador de película y el agente tensioactivo pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionado en cualquier parte.

[0076] Por tanto, el par así constituido asegura, de una forma considerable, los objetivos de ausencia de cristalización sobre el pelaje y de mantenimiento del aspecto cosmético de la piel o pelo, es decir, sin una tendencia hacia la pegajosidad o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

[0077] En una realización de los agentes antioxidantes, los agentes son aquellos convencionales en la materia e incluyen, pero no se limitan a, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

[0078] Los adyuvantes de formulación tratados anteriormente son muy conocidos para el médico en esta materia y pueden obtenerse comercialmente o por técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente por simple mezcla de los constituyentes como se define anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y luego se añaden los otros componentes o adyuvantes.

[0079] El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml. En una realización para el volumen, el volumen es del orden de aproximadamente 0,5 ml para gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

[0080] En otra realización de la invención, la aplicación de una formulación transcutánea según la presente invención también puede proporcionar eficacia a largo plazo y de amplio espectro cuando la disolución se aplica al mamífero o ave. Las formulaciones transcutáneas proporcionan administración tópica de una disolución, suspensión, microemulsión o emulsión concentrada para la aplicación intermitente a un lugar sobre el animal, generalmente entre los dos hombros (disolución de tipo transcutánea).

[0081] Para formulaciones transcutáneas, el vehículo puede ser un vehículo de soporte líquido como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.426.333 (incorporada en el presente documento por referencia), que en una

realización de la formulación transcutánea comprende un disolvente y un codisolvente en la que el disolvente está seleccionado del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenglicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, 5 propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo, N-metilpirrolidona), éter monoetílico de dietilenglicol, etilenglicol, ésteres de ácidos grasos de ftalato de dietilo tales como el éster dietílico o adipato de diisobutilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes, y el codisolvente está seleccionado del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol.

10 **[0082]** El vehículo de soporte líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres polioxietilenados de sorbitano; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la 15 cristalización.

[0083] Las formulaciones transcutáneas pueden prepararse disolviendo los principios activos en el vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la formulación transcutánea puede prepararse por encapsulación del principio activo para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas 20 formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de las especies de huésped animal que vayan a tratarse, la gravedad y el tipo de infección, y el peso corporal del huésped.

[0084] Las formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de un agente activo. En una realización de la forma de dosificación, la dosificación es de aproximadamente 1 mg a 25 aproximadamente 500 mg de un agente activo, normalmente aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1000 mg.

[0085] En una realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una 30 concentración de aproximadamente el 0,05 al 10% en peso/volumen. En otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente el 0,1 al 2% en peso/volumen. En otra realización más de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 1,5% en peso/volumen. En otra realización más de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente el 1% en 35 peso/volumen.

Formulaciones y administración para uso agroquímico

[0086] Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) o sus sales pueden emplearse como tales o en forma de sus 40 preparaciones (formulaciones) como combinaciones con otras sustancias pesticidamente activas tales como, por ejemplo, insecticidas, atrayentes, esterilizantes, acaricidas, nematocidas, herbicidas, fungicidas, y con protectores, fertilizantes y/o reguladores del crecimiento, por ejemplo, como una premezcla/mezcla lista para ser usada.

[0087] Los insecticidas incluyen, por ejemplo, ésteres fosfóricos, carbamatos, ésteres carboxílicos, 45 hidrocarburos clorados, fenilureas, sustancias preparadas por microorganismos.

[0088] Ejemplos de insecticidas que pueden mezclarse opcionalmente incluyen, pero no se limitan a: ésteres fosfóricos tales como azinfos-etilo, azinfos-metilo, α -1(4-clorofenil)-4-(O-etil,S-propil)fosforiloxi-pirazol, clorpirifos, coumafos, demeton, demeton-S-metilo, diazinon, diclorvos, dimetoato, etoato, etoprofos, etrimfos, fenitrotion, fention, 50 heptenofas, paration, paration-metilo, fosadona, poxim, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, profenofos, protiofos, sulfprofos, triazofos y triclorfon; carbamatos tales como aldicarb, bendiocarb, metilcarbamato de α -2-(1-metilpropil)-fenilo, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofurano, carbosulfan, cloetocarb, isoprocarb, metomilo, oxamilo, pirimicarb, promecarb, propoxur y tiodicarb; 55 compuestos de organosilicio (por ejemplo, éteres 3-fenoxibencílicos de dimetil(fenil)silil-metilo tales como éter 3-fenoxibencílico de dimetil-(4-etoxifenil)-sililmetilo) o éteres 2-fenoxi-6-piridilmetílicos de (dimetilfenil)-silil-metilo tales como, por ejemplo, éter 2-fenoxi-6-piridilmetílico de dimetil-(9-etoxi-fenil)-sililmetilo o [(fenil)-3-(3-fenoxifenil)-propil(dimetil)-silanos] tales como, por ejemplo, (4-etoxifenil)-[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil-propil)]dimetil-silano, silafluofen; piretroides (que también son útiles por sus propiedades repelentes, por ejemplo, contra mosquitos) tales como 60 aletrina, alfametrina, bioresmetrina, bifentrina, cicloprotrina, ciflutrina, decametrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, carboxilato de alfa-ciano-3-fenil-2-metilbencil-2,2-dimetil-3-(2-cloro-2-trifluoro-metilvinil)ciclopropano, fenpropatrina, fenflutrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, permetrina, resmetrina y tralometrina;

nitroiminas y nitrometilenos tales como 1-[(6-cloro-3-piridinil)-metil]-4,5-dihidro-N-nitro-1H-imidazol-2-amina (imidacloprid), N-[(6-cloro-3-piridil)-metil]-N²-ciano-N¹-metilacetamida (NI-25); abamectina, AC 303 630 (clorfenapir), acefato, acrinatrina, alanicarb, aldoxicarb, aldrin, amitraz, azametifos, *Bacillus thuringiensis*, fosmet, fosfamidon, fosfina, praletrina, propafos, propetanfos, protoato, piraclifos, piretrinas, piridaben, 5 piridafention, piriproxifeno, quinalfos, RH-7988, rotenona, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio, sulfotep, fluoruro de sulfurilo, aceites de brea, teflubenzuron, teflutrina, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tetrametrina, fosforotiato de C-2-terc-butil-pirimidin-5-il-o-isopropilo, tiociclam, tiofanox, tiometon, tralometrina, triflumuron, trimetacarb, vamidotion, *Verticillium lacanii*, XMC, xililcarb, benfuracarb, bensultap, bifentrina, bioaletrina, MERbioaletrina, isómero de (S)-ciclopentenilo, bromofos, bromofos-etilo, buprofezina, cadusafos, polisulfuro de calcio, carbofenotion, cartap, quinometionato, clordano, clorfenvinfos, clorfluazuron, clormefos, cloropicrina, clorpirifos, cianofos, beta-ciflutrina, alfa-cipermetrina, ciofenotrina, ciromazina, dazomet, DDT, demeton-S-metilsulfona, diafentiuron, dialifos, dicrotofos, diflubenzuron, dinoseb, deoxabenzofos, diazacarb, disulfoton, DNOC, empentrina, endosulfan, EPN, esfenvalerato, etiofencarb, etion, etofenprox, fenobucarb, fenoxicarb, fensulfoton, fipronilo, flucicloxuron, flufenprox, flufenoxuron, fonofos, formetanato, formotion, fosmetilan, furatiocarb, heptaclor, 15 hexaflumuron, hidrametilnona, cianuro de hidrógeno, hidropreno, IPSP, isazofos, isofenfos, isoprotilano, isoxation, yodofenfos, kadetrina, lindano, malation, mecarbam, mefosolan, cloruro mercurioso, metam, *Metarhizium anisopliae*, metacrifos, metamidofos, metidation, metiocarb, metopreno, metoxicloro, isotiocianato de metilo, metolcarb, mevinfos, monocrotofos, naled, Neodiprion sertifer NPV, nicotina, ometoato, oxidemeton-metilo, pentaclorofenol, aceites de petróleo, fenotrina, fentoato, forato.

20 **[0089]** Otros insecticidas que también pueden mezclarse opcionalmente puede ser de la clase de los compuestos descritos por la patente de EE.UU. 7.001.903.

25 **[0090]** Los fungicidas que pueden mezclarse opcionalmente incluyen, pero no se limitan a:

(1) Triazoles que incluyen, pero no se limitan a: azaconazol, propiconazol, tebuconazol, ciproconazol, metconazol, amitrol, azociclotina, BAS 480F, bitertanol, difenoconazol, fenbuconazol, fenclorazol, fenetanilo, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, imibenconazol, isozofos, miclobutanilo, paclobutrazol, (±)-cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triapentenol, 30 triflumizol, triticonazol, uniconazol y sus sales metálicas y aductos de ácidos.

(2) Imidazoles que incluyen, pero no se limitan a: imazalilo, pefurazoato, procloraz, triflumizol, 2-(1-terc-butil)-1-(2-clorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, tiazolcarboxanilidas tales como 2',6'-dibromo-2-metil-4-trifluoremotxi-4'-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxanilida, 1-imidazolil-1-(4'-clorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona y sus sales metálicas y aductos de ácidos.

35 (3) Compuestos de "(E)-2-fenil-3-metoxiacrilato de metilo" que incluyen, pero no se limitan a:

(E)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[6-(2-tioamidofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[6-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 40 (E)-2-[2-[6-(2,6-difluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[3-(pirimidin-2-iloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[3-(5-metilpirimidin-2-iloxi)-fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[3-(fenil-sulfoniloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[3-(4-nitrofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 45 (E)-2-[2-fenoxifenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-(3,5-dimetil-benzol)pirrol-1-il]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2[2-(2-fenileentonces-1-il)-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]-3-metoxiacrilato de metilo,
 50 (E)-2-(2-(3-(1,1,2-tetrafluorotoxi)fenoxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-(2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenoxi]fenil)-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-(2-(4-fenoxipiridin-2-iloxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-(3-n-propiloxifenoxi)fenil]3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-(3-isopropiloxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 55 (E)-2-[2-[3-(2-fluorofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-(3-etoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-(4-terc-butil-piridin-2-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[3-(3-cianofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[3-(3-metilpiridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 60 (E)-2-[2-[6-(2-metilfenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-(5-bromo-piridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-(3-(3-yodopiridin-2-iloxi)fenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[6-(2-cloropiridin-3-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E),(E)-2-[2-(5,6-di-metilpirazin-2-ilmetiloximinometil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[6-(6-metilpiridin-2-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E),(E)-2-[2-(3-metoxifenil)metiloximinometil]-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-(2-(6-(2-azidofenoxi)-pirimidin-4-iloxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E),(E)-2-[2-[6-fenilpirimidin-4-il)-metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E),(E)-2-[2-[(4-clorofenil)-metiloximinometil]-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[6-(2-n-propilfenoxi)-1,3,5-triazin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo y
 (E),(E)-2-[2-[(3-nitrofenil)metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo;

(4) Inhibidores de succinato deshidrogenasa que incluyen pero no se limitan a:

- (a) fenfuram, furcarbanilo, ciclafluramid, furmeciclo, seedvax, metsulfovax, pirocarbolid, oxicarboxina, shirlan, mebenilo (mepronilo), benodanilo, flutolanilo (Moncut);
- (b) derivados de naftaleno tales como terbinafina, naftifina, butenafina, 3-cloro-7-(2-aza-2,7,7-trimetil-oct-3-en-5-ina);
- (c) sulfenamidas tales como diclofluanida, tolilfluanida, folpet, fluorfolpet; captan, captofol;
- (d) bencimidazoles tales como carbendazim, benomilo, furatiocarb, fuberidazol, tiofonat-metilo, tiabendazol o sus sales;
- (e) derivados de morfolina tales como fenpropimorf, falimorf, dimetomorf, dodemorf, aldimorf, fenpropidina y sus arilsulfonatos tales como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico y ácido p-dodecilfenil-sulfónico;
- (f) ditiocarbamatos, cufraneb, ferbam, mancobre, mancozeb, maneb, metam, metiram, tiram zeneb, ziram;
- (g) benzotiazoles tales como 2-mercaptobenzotiazol;
- (h) benzamidas tales como 2,6-dicloro-N-(4-trifluorometilbencil)-benzamida;
- (i) compuestos de boro tales como ácido bórico, ésteres bóricos, bórax;
- (j) formaldehído y compuestos liberadores de formaldehído tales como mono-(poli)-hemiformal de alcohol bencílico, oxazolidina, hexa-hidro-S-triazinas, N-metilolcloroacetamida, paraformaldehído, nitropirina, ácido oxolínico, tecloftalam;
- (k) tris-N-(ciclohexildiazeniodioxi)-aluminio, N-(ciclo-hexildiazeniodioxi)-tributilestaño o sales de K, bis-N-(ciclohexildiazeniodioxi)-cobre, N-metilisotiazolin-3-ona, 5-cloro-N-metilisotiazolin-3-ona, 4,5-dicloro-N-octilisotiazolin-3-ona, N-octil-isotiazolin-3-ona, 4,5-trimetilen-isotiazolinona, 4,5-benzoisotiazolinona, N-metilolcloroacetamida;
- (l) aldehídos tales como cinamaldehído, formaldehído, glutaraldehído, β-bromocinamaldehído;
- (m) tiocianatos tales como tiocianatometiltoibenzotiazol, metilbistiocianato y similares;
- (n) compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de bencildimetiltetradecilamonio, cloruro de bencildimetildodecilamonio, cloruro de didecildimetilamonio;
- (o) derivados de yodo tales como diyodometil-p-tolilsulfona, alcohol 3-yodo-2-propinílico, 4-clorofenil-3-yodopropargilformal, etilcarbamato de 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenilo, alcohol 2,3,3-triyodoalílico, alcohol 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenílico, n-butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, n-hexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, ciclohexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, fenilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo;
- (p) derivados de fenol tales como tribromofenol, tetraclorofenol, 3-metil-4-clorofenol, 3,5-dimetil-4-clorofenol, fenoxietanol, diclorofeno, o-fenilfenol, m-fenilfenol, p-fenilfenol, 2-bencil-4-clorofenol y sus sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos;
- (q) microbicidas que tienen un grupo halógeno activado tales como cloroacetamida, bronopol, bronidox, Tectamer, tal como 2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol, 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona, 2,2-dibromo-3-nitrilo-propionamida, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, β-bromo-β-nitroestireno;
- (r) piridinas tales como 1-hidroxi-2-piridinationa (y sus sales de Na, Fe, Mn, Zn), tetracloro-4-metilsulfonilpiridina, pirimetanol, mepanipirim, dipirition, 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2(H)-piridina;
- (s) jabones metálicos tales como naftenato de estaño, naftenato de cobre, naftenato de cinc, octoato de estaño, octoato de cobre, octoato de cinc, 2-etilhexanoato de estaño, 2-etilhexanoato de cobre, 2-etilhexanoato de cinc, oleato de estaño, oleato de cobre, oleato de cinc, fosfato de estaño, fosfato de cobre, fosfato de cinc, benzoato de estaño, benzoato de cobre y benzoato de cinc;
- (t) sales metálicas tales como hidroxicarbonato de cobre, dicromato de sodio, dicromato de potasio, cromato de potasio, sulfato de cobre, cloruro de cobre, borato de cobre, fluorosilicato de cinc, fluorosilicato de cobre y mezclas con fijadores;
- (u) óxidos tales como óxido de tributilestaño, Cu₂O, CuO, ZnO;
- (v) dialquilditiocarbamatos tales como sales de Na y Zn de dialquilditiocarbamatos, disulfuro de tetrametiltiuram, N-metil-ditiocarbamato de potasio;
- (w) nitrilos tales como 2,4,5,6-tetracloroisoftalodinitrilo, ciano-ditioimidocarbamato de disodio;

- (x) quinolinas tales como 8-hidroxiquinolina y sus sales de Cu;
 (y) acid mucoclórico, 5-hidroxi-2(5H)-furanona;
 (z) 4,5-dicloroditiazolinona, 4,5-benzoditiazolinona, 4,5-trimetilenditiazolinona, 4,5-dicloro-(3H)-1,2-ditioil-3-ona, 3,5-dimetil-tetrahydro-1,3,5-tiadiazin-2-tiona, cloruro de N-(2-p-clorobenzoiletil)-hexaminio, N-hidroxi metil-N'-metil-ditiocarbamato de potasio, cloruro de ácido 2-oxo-2-(4-hidroxi-fenil)acetohidroxímico, fenil-(2-cloro-ciano-vinil)sulfona, fenil-(1,2-dicloro-2-ciano-vinil)sulfona; y
 (aa) zeolitas que contienen Ag, Zn o Cu, solas o encerradas en compuestos activos poliméricos, o
 (bb) mezclas de más de uno de los fungicidas anteriormente mencionados.
- 5
- 10 **[0091]** Herbicidas que son conocidos de la bibliografía y que pueden mencionarse, que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (I) y (Ia), son, por ejemplo, las siguientes sustancias activas (Nota: los compuestos se designan tanto por el nombre común según la Organización internacional de normalización (ISO) como usando el nombre químico, si es apropiado, junto con un número de código habitual): acetocloro; acifluorfen (-sodio); aclonifen; AKH 7088, es decir, ácido [[[1-[5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-2-nitrofenil]-2-metoxietilideno]amino]oxi]acético y su
 15 éster metílico; alacloro; aloxidim (-sodio); ametrina; amicarbazona, amidocloro, amidosulfuron; amitrol; AMS, es decir, sulfamato de amonio; anilofos; asulam; atrazina; azafenidina; azimsulfuron (DPX-A8947); aziprotrina; barban; BAS516 H, es decir, 5-fluoro-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; beflubutamida; benazolin (-etilo); benfluralina; benfuresato; bensulfuron(-metilo); bensulida; bentazona (-sodio); benzobicclon; benzofenap; benzofluor; benzoilprop(-etilo); benztiазuron; bialafos (bilanafos); bifenox; bispiribac (-sodio); bromacilo; bromobutida;
 20 bromofenoxim; bromoxinilo; bromuron; buminafos; busoxinona; butacloro; butafenacilo; butamifos; butenaclo; butidazol; butralina; butroxidim; butilato; cafenstrol; (CH-900); carbetamida; carfentrazona (-etilo); caloxidim, CDAA, es decir, 2-cloro-N,N-di-2-propenilacetamida; CDEC, es decir, dietilditiocarbamato de 2-cloroalilo; clometoxifeno; clorambeno; clorazifop-butilo; clorbromuron; clorbufam; clorfenac; clorflurenol-metilo; cloridazon; clorimuron(-etilo); clornitrofenol; clorotoluron; cloroxuron; clorprofam; clorsulfuron; clortal-dimetilo; clortiamid; clortoluron, cinidon(-metilo
 25 o -etilo), cinmetilina; cinosulfuron; cletodim; clefoxidim, clodinafop y sus derivados de éster (por ejemplo, clodinafop-propargilo); clomazona; clomeprop; cloproxiidim; clopiralid; clopirasulfuron(-metilo); cloransulam(-metilo); cumiluron (JC 940); cianazina; cicloato; ciclosulfamuron (AC 104); cicloxiidim; cicluron; cihalofop y sus derivados de éster (por ejemplo, éster etílico, DEH-112); ciperquat; ciperazina; ciprozol; daimuron; 2,4-D; 2,4-DB; dalapon; dazomet, desmedifam; desmetrina; di-alato; dicamba; diclobenilo; diclorprop(-P); diclofop y sus ésteres tales como diclofop-metilo; diclosulam, dietatil(-etil); difenoxuron; difenzoquat; diflufenican; diflufenzopir; dimefuron; dimepiperato; dimetaclor; dimetametrina; dimetenamid (SAN-582H); dimetenamid(-P); dimetazona, dimetipin; dimexiflam, dimetrasulfuron, dinitramina; dinoseb; dinoterb; difenamid; dipropetrina; diquat; ditiofir; diuron; DNOC; eglinazina-etilo; EL 77, es decir, 5-ciano-1-(1,1-dimetiletil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida; endotal; epoprodan, EPTC; esprocarb; etalfluralin; etametsulfuron-metilo; etidimuron; etiozin; etofumesato; etoxifeno y sus ésteres (por ejemplo
 35 éster etílico, HC-252), etoxisulfuron, etobenzanil (HW 52); F5231, es decir, N-[2-cloro-4-fluoro-5-[4-(3-fluoropropil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il]-fenil]etanosulfonamida; fenoprop; fenoxan, fenoxaprop y fenoxaprop-P y sus ésteres, por ejemplo, fenoxaprop-P-etilo y fenoxaprop-etilo; fenoxidim; fentrazamida; fenuron; flamprop(-metilo o -isopropilo o -isopropil-L); flazasulfuron; florasulam; fluazifop y fluazifop-P y sus ésteres, por ejemplo fluazifop-butilo y fluazifop-P-butilo; fluzolato, flucarbazona(-sodio); flucloralin; flufenacet (FOE 5043), flufenpir, flumetsulam;
 40 flumeturon; flumiclorac(-pentilo); flumioxazin (S-482); flumipropin; fluometuron; fluorocloridona, fluorodifeno; fluoroglicofeno(-etilo); flupoxam (KNW-739); flupropacilo (UBIC-4243); fluproanato, flupirsulfuron(-metilo, o -sodio); flurenol(-butilo); fluridona; fluorocloridona; fluroxipir(-meptilo); flurprimidol, flurtamona, flutiacet(-metilo); flutiamida (también conocida como flufenacet); fomesafen; foramsulfuron; fosamina; furilazol (MON 13900), furiloxifeno; glufosinato(-amonio); glifosato(-isopropilamonio); halosafeno; halosulfuron(-metilo) y sus ésteres (por ejemplo, el
 45 éster metílico, NC-319); haloxifop y sus ésteres; haloxifop-P (= R-haloxifop) y sus ésteres; HC-252 (éter difenílico), hexazinona; imazametabenz(-metilo); imazametapir; imazamox; imazapic, imazapir; imazaquin y sales tales como las sales de amonio; imazetametapir; imazetapir, imazosulfuron; indanofan; yodosulfuron(-metilo)(-sodio), ioxinilo; isocarbamid; isopropalina; isoproturon; isouron; isoxabeno; isoxaclortol; isoxaflutol; isoxapirifop; karbutilato; lactofeno; lenacilo; linuron; MCPA; MCPB; mecoprop; mefenacet; mefluidid; mesosulfuron(-metilo); mesotriona;
 50 metam, metamifop, metamitron; metazaclor; metabenztiазuron; metazol; metoxifenona; metildimron; metobenzuron, metobromuron; (S-)metolaclor; metosulam (XRD 511); metoxuron; metribuzin; metsulfuron-metilo; MK-616; molinato; monalida; monocarbamida dihidrogenosulfato; monolinuron; monuron; MT 128, es decir, 6-cloro-N-(3-cloro-2-propenil)-5-metil-N-fenil-3-piridazinamina; MT 5950, es decir, N-[3-cloro-4-(1-metiletil)-fenil]-2-metilpentanamida; naproanilida; napropamida; naptalam; NC 310, es decir, 4-(2,4-diclorobenzoil)-1-metil-5-benciloxipirazol; neburon;
 55 nicosulfuron; nipiraclofenol; nitalina; nitrofenol; nitrofluorfenol; norflurazon; orbencarb; orizalina; oxadiargilo (RP-020630); oxadiazona; oxasulfuron; oxaziclomefona; oxifluorfenol; paraquat; pebulato; ácido pelargónico; pendimetalin; penoxulam; pentanoclor, pentoxazona; perfluidona; petoxamid, fenisofam; fenmedifam; picloram; picolinafeno; piperofos; piributicarb; pirifenop-butilo; pretilaclor; primisulfuron(-metilo); procarbazona(-sodio); prociazina; prodiamina; profluazol, profluralin; proglinazina(-etilo); prometon; prometrina; propaclor; propanilo;
 60 propaquizafop; propazina; profam; propisoclor; propoxicarbazona(-sodio), propizamida; prosulfalin; prosulfocarb; prosulfuron (CGA-152005); prinaclo; piraclonilo, piraflufeno(-etilo); pirazolinato; pirazon; pirazosulfuron(-etilo); pirazoxifeno; piribenzoxim; piributicarb; piridafol; piridato; piriftalid, pirimidobac(-metilo); piritiobac(-sodio) (KIH-2031);

piroxfop y sus ésteres (por ejemplo, éster propargílico); quinclorac; quinmerac; quinoclamina, quinfop y sus derivados de éster, quizalofop y quizalofop-P y sus derivados de éster, por ejemplo, quizalofop-etilo; quizalofop-P-tefurilo y -etilo; renriduron; rimsulfuron (DPX-E 9636); S 275, es decir, 2-[4-cloro-2-fluoro-5-(2-propinilo)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol; secbumeton; setoxidim; siduron; simazina; simetrina; SN 106279, es decir, ácido 2-[[7-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftalenil]oxi]propanoico y su éster metílico; sulcotriona; sulfentrazona (FMC-97285, F-6285); sulfazuron; sulfometuron(-metilo); sulfosato (ICI-A0224); sulfosulfuron; TCA; tebutam (GCP-5544); tebutiuron; tepaloxidim; terbacilo; terbucarb; terbuclor; terbumeton; terbutilazina; terbutrina; TFH 450, es decir, N,N-dietil-3-[(2-etil-6-metilfenil)sulfonil]-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamida; tenilclor (NSK-850); tiafluamida; tiazafluron; tiazopir (Mon-13200); tidiazimin (SN-24085); tifensulfuron(-metilo); tiobencarb; tiocarbazilo; tralcoxidim; tri-alato; triasulfuron; triaziflam; triazofenamida; tribenuron(-metilo); ácido 2,3,6-triclorobenzoico (2,3,6-TBA), triclopir; tridifano; trietazina; trifloxisulfuron(-sodio), trifluralina; triflusulfuron y ésteres (por ejemplo, éster metílico, DPX-66037); trimeturon; tritosulfuron; tsitodef; vernolato; WL 110547, es decir, 5-fenoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-tetrazol; UBH-509; D-489; LS 82-556; KPP-300; NC-324; NC-330; KH-218; DPX-N8189; SC-0774; DOWCO-535; DK-8910; V-53482; PP-600; MBH-001; KIH-9201; ET-751; KIH-6127; KIH-2023 y KIH5996.

15

[0092] Protectores de herbicidas apropiados incluyen, pero no se limitan a, benoxacor, cloquintocet, ciometrinilo, cipsulfamida, diclormid, diciclonon, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen, mefenpir, mefenato, anhídrido naftálico y oxabetrinilo.

20 **[0093]** Componentes que pueden emplearse para las sustancias activas según la invención en formulaciones mixtas, por ejemplo, compuestos activos conocidos que se basan en una inhibición de, por ejemplo, acetolactato sintasa, acetil-coenzima A carboxilasa, PS I, PS II, HPPDO, fitoeno desaturasa, protoporfirinógeno oxidasa, glutamina sintetasa, biosíntesis de celulosa, 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintetasa. Tales compuestos, y también otros compuestos que pueden emplearse, cuyo mecanismo de acción es hasta un grado desconocido o diferente, se describen, por ejemplo, en Weed Research 26, 441-445 (1986), o "The Pesticide Manual", 12ª edición 2000 (también abreviado más adelante en el presente documento "PM"), The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry (editores) y bibliografía citada en su interior.

25

30 **[0094]** Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia) pueden formularse de diversas formas, dependiendo de los parámetros biológicos y/o quimicofísicos prevaletentes. Ejemplos de posibles formulaciones que son adecuadas son: polvos humectables (WP), polvos solubles en agua (SP), concentrados solubles en agua, concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW) tales como emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, disoluciones pulverizables, concentrados en suspensión (SC), dispersiones basadas en aceite o agua, disoluciones que son miscibles con aceite, suspensiones en cápsula (CS), polvos (DP), productos de revestimiento de semillas, gránulos para aplicación por difusión y a la tierra, gránulos (GR) en forma de microgránulos, gránulos en spray, gránulos recubiertos y gránulos de adsorción, gránulos dispersables en agua (WG), gránulos solubles en agua (SG), formulaciones ULV, microcápsulas y ceras.

35

40 **[0095]** Las formulaciones mencionadas pueden prepararse de un modo por sí conocido, por ejemplo, mezclando los compuestos activos con al menos un disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o fijador, repelente de agua y opcionalmente uno o más de un desecante, estabilizador de UV, un colorante, un pigmento y otros auxiliares de procesamiento.

45 **[0096]** Estos tipos de formulación individuales son conocidos en principio y se describen, por ejemplo, en: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnología química], volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª edición 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London.

50 **[0097]** Los auxiliares de formulación necesarios tales como materiales inertes, tensioactivos, disolventes y otros aditivos también son conocidos y se describen, por ejemplo, en: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2ª ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2ª ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2ª ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley y Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthilenoxidaddukte" [Aductos de óxido de etileno tensioactivos], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnología química], volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª ed. 1986.

55

60 **[0098]** Los polvos humectables son preparaciones que son uniformemente dispersables en agua y que, además de los compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia), también comprenden tensioactivos iónicos y/o no iónicos (humectantes, dispersantes), por ejemplo, alquilfenoles polioxietilados, alcoholes grasos polioxietilados, aminas grasas polioxietiladas, étersulfatos de poliglicol de alcoholes grasos, alcanosulfonatos o alquilbencenosulfonatos, lignosulfonato de sodio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato de sodio, dibutilnaftalenosulfonato de sodio o cualquier

oleoilmetiltaurinato de sodio, además de un diluyente o sustancia inerte. Para preparar los polvos humectables, los compuestos de fórmula (I) y (Ia) se muelen, por ejemplo, finamente en aparatos convencionales tales como molinos de martillos, molinos sopladores y molinos de chorro de aire y se mezclan con los auxiliares de formulación, tanto concomitantemente como después.

5

[0099] Se preparan concentrados emulsionables, por ejemplo, disolviendo los compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia) en un disolvente orgánico, por ejemplo butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno o más compuestos aromáticos de mayor punto de ebullición o hidrocarburos o mezclas de estos, con adición de uno o más tensioactivos iónicos y/o no iónicos (emulsionantes). Los emulsionantes que pueden usarse son, por ejemplo: sales de calcio de ácidos alquilarilsulfónicos tales como dodecilbencenosulfonato de calcio o emulsionantes no iónicos tales como ésteres poliglicólicos de ácidos grasos, éteres alquilarilpoliglicólicos, éteres poliglicólicos de alcoholes grasos, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, poli(éteres de alquilo), ésteres de sorbitano tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano o ésteres de sorbitano polioxietilenados tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano polioxietilenados.

10

15

[0100] Se obtienen polvos moliendo la sustancia activa con sustancias sólidas finamente divididas, por ejemplo, talco o arcillas naturales tales como caolín, bentonita o pirofilita, o tierra de diatomeas.

20

[0101] Los concentrados en suspensión pueden basarse en agua o en aceite. Pueden prepararse, por ejemplo, por molienda en húmedo por medio de molinos de perlas comercialmente disponibles, si es apropiado, con adición de tensioactivos, como ya se ha mencionado anteriormente, por ejemplo, en el caso de los otros tipos de formulación.

25

[0102] Pueden prepararse emulsiones, por ejemplo, emulsiones de aceite en agua (EW), por ejemplo, por medio de agitadores, molinos coloidales y/o mezclas estáticas usando disolventes orgánicos acuosos y, si es apropiado, tensioactivos, como ya se ha mencionado anteriormente, por ejemplo, en el caso de los otros tipos de formulación.

30

[0103] Pueden prepararse gránulos tanto pulverizando los compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia) sobre material inerte granulado adsorbente como aplicando concentrados de sustancia activa sobre la superficie de vehículos tales como arena, caolinitas o de material inerte granulado, por medio de aglutinantes, por ejemplo poli(alcohol vinílico), poli(acrilato de sodio) o alternativamente aceites minerales. También pueden granularse sustancias activas adecuadas en el modo que es convencional para la producción de gránulos de fertilizante, si se desea en una mezcla con fertilizantes.

35

[0104] Se preparan gránulos dispersables en agua, como regla, por los procedimientos habituales tales como secado por pulverización, granulación en lecho fluidizado, granulación en disco, mezcla en mezcladoras de alta velocidad y extrusión sin material inerte sólido. Para preparar los gránulos en disco, lecho fluidizado, extrusora y pulverización véanse, por ejemplo, los procedimientos en "Spray-Drying Handbook" 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, páginas 147 y siguientes; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5ª ed., McGraw-Hill, New York 1973, pág. 8-57.

40

45

[0105] En general, las preparaciones agroquímicas comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 99% en peso y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 95% en peso de compuestos de fórmula (I) y (Ia).

50

[0106] La concentración de compuestos de fórmula (I) y (Ia) en polvos humectables es, por ejemplo, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90% en peso, estando el resto hasta el 100% en peso compuesto por componentes de formulación habituales. En el caso de concentrados emulsionables, la concentración de compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia) puede ascender a intervalos seleccionados del grupo que consiste en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 90% y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 80% en peso. Las formulaciones en forma de polvos normalmente comprenden en el intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30% en peso de compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia) y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% en peso de compuestos de fórmula (I). Para disoluciones pulverizables comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 80% en peso de compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia) y de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 50% en peso de compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia). En el caso de los gránulos dispersables en agua el contenido de compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia) depende en parte de si los compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia) están en forma líquida o sólida y de qué auxiliares de granulación, cargas y similares están siendo usados. Los gránulos dispersables en agua, por ejemplo, comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 95% y entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 80% en peso.

55

60

[0107] Además, las formulaciones de compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia) mencionadas comprenden, si es apropiado, los adhesivos, humectantes, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelantes, disolventes, cargas, vehículos, colorantes, antiespumantes, inhibidores de la evaporación, reguladores del pH y reguladores de la viscosidad que son convencionales en cada caso.

[0108] Las mezclas según la invención pueden aplicarse por la tierra tanto pre-emergentemente como post-emergentemente. Las mezclas según la invención también pueden aplicarse por la hoja. Las mezclas según la invención pueden emplearse para el revestimiento de semillas. También es posible aplicar las mezclas según la invención por un sistema de irrigación, por ejemplo, por el agua para irrigación.

Otros agentes activos para uso farmacéutico/veterinario

[0109] Principios activos pesticida o veterinariamente adicionales que incluyen, pero no se limitan a, acaricidas, antihelmínticos, antiparasíticos e insecticidas, también pueden añadirse a las composiciones de la invención en combinación con compuestos de fórmula (I) o (Ia). Los agentes antiparasíticos pueden incluir tanto agentes ectoparasíticos como endoparasíticos. Estos agentes son muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición, (enero de 2005)) e incluyen, pero no se limitan a, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sodio, ácido acético, ácido acetohidroxiámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo HCl, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina HCl, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona HCl, amitraz, amitriptilina HCl, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio HCl, antiácidos (orales), antídoto, apomorfona HCl, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol HCl, besilato de atracurio, atropina, auranofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazeprilo HCl, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina HCl, buspirona HCl, busulfano, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanil sódica, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sodica, cefotaxima sódica, cefotetan disódico, ceftiofina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur HCl, ceftioxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/-bromuro de clidinio, clortiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina HCl, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clembuterol HCl, clindamicina, clofazimina, clomipramina HCl, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina HCl, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina HCl, dexametasona, dexpanthenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenac sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES), difloxacina HCl, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem HCl, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, sulfóxido de dimetilo, trometamina de dinoprost, difenilhidramina HCl, fosfato de disopiramida, dobutamina HCl, docusato/DSS, mesilato de dolasetron, domperidona, dopamina HCl, doramectina, doxapram HCl, doxepina HCl, doxorubicina HCl, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol HCl, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fenbendazol, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, meglumina de flunixin, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina HCl, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (Oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico, hidrazalina HCl, hidrocortizida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inaminona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato sódico, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol HCl, isotretinoína, isoxsuprina HCl, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina HCl, ketoconazol, ketoprofeno, trometamina de ketorolac, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína HCl, lincomicina HCl, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacin, mecloretamina HCl, meclizina HCl, ácido meclufenámico, medetomidina HCl,

triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, la melatonina, meloxicam, melfalan, meperidina HCl, mercaptopurina, meropenem, metformina HCl, metadona HCl, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida HCl, metoprolol, metronidazol, 5 mexiletina HCl, mibolerlona, midazolam HCl, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina HCl, misoprostol, mitotano, mitoxantrona HCl, tartrato de morantina, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona HCl, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos de agonistas narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato sódico, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetron, anti-diarréicos opiáceos, 10 orbifloxacina, oxacilina sódica, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, oximorфона HCl, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancreolipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina HCl, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina HCl, fenilbutazona, fenilefrina HCl, fenilpropanolamina HCl, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, 15 fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina HCL, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, praziquantel, prazosina HCl, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida HCl, procarbazona HCl, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de *Propionibacterium acnes*, propofol, propranolol HCl, sulfato de protamina, pseudoefedrina HCl, muciloide hidrófilo de psilio, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, quinacrina HCl, 20 quinidina, ranitidina HCl, rifampicina, s-adenosil-metionina (SAME), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina HCl/1-deprenilo, sertralina HCl, sevelamer HCl, sevoflurano, silimarina/cardo mariano, bicarbonato sódico, poliestireno sulfonato sódico, estibogluconato sódico, sulfato sódico, tiosulfato sódico, somatotropina, sotalol HCl, espectinomicina HCl, espirolactona, estanozolol, estreptocinasa, estreptozocina, succimero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclopiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, 25 sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina HCl, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina HCl, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, tiamina HCl, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotrópina, tiamulina, ticarcilina disódica, tiletamina HCl HCl/zolazepam, tilmicosina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida HCl, tolazolina HCl, ácido telfenámico, topiramato, tramadol HCl, triamcinolona acetónido, trientina HCl, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelennamina HCl, 30 tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina HCl, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo HCl, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina HCl, yohimbina HCl, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

[0110] En una realización de la invención, los compuestos de arilpirazol que incluyen fenilpirazoles tales como 35 fipronilo y derivados de fipronilo son conocidos en la técnica y son adecuados para combinación con los compuestos de la invención. Ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de EE.UU. nº 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad - cada uno asignado a Merial. Ltd., Duluth, GA).

40 **[0111]** En otra realización de la invención, ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) pueden añadirse a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales y se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 5.399.582 y 5.962.499. La composición puede incluir uno o más 45 de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la materia que incluyen todos los estereoisómeros, tales como aquellos descritos en la bibliografía citada anteriormente.

[0112] En otra realización, los compuestos antihelmínticos de la clase de aminoacetónitrilo (AAD) de 50 compuestos tales como monepantel (ZOLVIX) y similares pueden añadirse a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/024704; Sager y col., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky y col., *Nature* vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181.

[0113] Las composiciones de la invención también pueden combinarse con compuestos de parahercuamida y 55 derivados de estos compuestos, que incluyen derquantel (véase Ostlind y col., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; y Ostlind y col., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de parahercuamida son una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de espirodioxepinoindol con actividad contra ciertos parásitos (véase *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, y *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Además, la familia de compuestos de marcfortina estructuralmente relacionada, tales como marcfortinas A-C, también son conocidas y pueden combinarse con las formulaciones de la invención (véase *J. Chem. Soc. - Chem.* 60 *Comm.* 1980, 601 y *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Otras referencias a los derivados de parahercuamida pueden encontrarse, por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, la patente de EE.UU. 5.703.078 y la patente de EE.UU. 5.750.695, todos los cuales se incorporan por

este documento por referencia en su totalidad.

[0114] En otra realización, las composiciones de la invención pueden combinarse con compuestos antihelmínticos de ciclodepsipéptido que incluyen emodepsido (véase Willson y col., *Parasitology* Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

[0115] En otra realización de la invención, una o más lactonas macrocíclicas, que actúan de acaricida, agente antihelmíntico e insecticida, pueden añadirse a las composiciones de la invención. Los macrólidos son muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Macrolides - Chemistry, pharmacology and clinical uses* – editado por Bryskier y col., publ por Amette Blackwell, (1993)) e incluyen, pero no se limitan a, macrólidos de anillo de 12 miembros (por ejemplo, metimicina, neometimicina, YC-17, litorina); macrólidos de anillo de 14 miembros (por ejemplo, eritromicina A-F, oleandomicina, esporeamicina, roxitromicina, diritromicina, fluritromicina, claritromicina, davericina); macrólidos de anillo de 15 miembros (por ejemplo, azitromicina); macrólidos de anillo de 16 miembros (por ejemplo, josamicina, kitasamicina, espiramicina, midecamicina, rokitamicina, miokamicina) y macrólidos de anillo de 17 miembros (por ejemplo, lankadicina).

[0116] Las lactonas macrocíclicas también incluyen, pero no se limitan a, avermectinas tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y milbemicinas tales como milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. Se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas. Ejemplos de combinaciones de pesticidas activos con lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en las patentes de EE.UU. nº 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia - cada una asignada a Merial, Ltd., Duluth, GA.

[0117] Los compuestos de lactonas macrocíclicas se conocen en la técnica y pueden obtenerse fácilmente comercialmente o por técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace referencia a la bibliografía técnica y comercial ampliamente disponible. Para avermectinas, ivermectina y abamectina puede hacerse referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg y col. (1981), "Avermectins Structure Determination", *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4216-4221. Para doramectina puede consultarse "Veterinary Parasitology", vol. 49, nº 1, julio de 1993, 5-15. Para milbemicinas puede hacerse referencia, entre otros, a Davies H.G. y col., 1986, "Avermectins and Milbemycins", *Nat. Prod. Rep.*, 3, 87-121, Mrozik H. y col., 1983, *Synthesis of Milbemycins from Avermectins*, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5333-5336, patente de EE.UU. nº 4.134.973 y EP 0 677 054.

[0118] Las lactonas macrocíclicas son productos tanto naturales como derivados semi-sintéticos de las mismas. La estructura de las avermectinas y milbemicinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, compartiendo un anillo de lactona macrocíclico de 16 miembros complejo; las milbemicinas carecen del resto glucosídico de las avermectinas. Las avermectinas de producto natural se desvelan en la patente de EE.UU. nº 4.310.519 a Albers-Schönberg y col., y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se desvelan en Chabala y col., patente de EE.UU. nº 4.199.569. También se hace mención a Kitano, patente de EE.UU. nº 4.468.390, Beuvry y col., patente de EE.UU. nº 5.824.653, EP 0 007 812 A1, memoria descriptiva de patente de RU 1 390 336, documento EP 0 002 916, y la patente de Nueva Zelanda a Ancare nº 237 086, entre otras. Las milbemicinas que se producen naturalmente se describen en Aoki y col., patente de EE.UU. nº 3.950.360, además de en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). La latidectina se describe en "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, nº 4, págs. 263- 286 (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son muy conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.077.308, la patente de EE.UU. nº 4.859.657, la patente de EE.UU. nº 4.963.582, la patente de EE.UU. nº 4.855.317, la patente de EE.UU. nº 4.871.719, la patente de EE.UU. nº 4.874.749, la patente de EE.UU. nº 4.427.663, la patente de EE.UU. nº 4.310.519, la patente de EE.UU. nº 4.199.569, la patente de EE.UU. nº 5.055.596, la patente de EE.UU. nº 4.973.711, la patente de EE.UU. nº 4.978.677, la patente de EE.UU. nº 4.920.148 y el documento EP 0 667 054.

[0119] En otra realización de la invención, la clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (RCI) también puede añadirse a las composiciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son muy conocidos para el médico y representan una amplia gama de diferentes clases químicas. Estos compuestos actúan todos interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 3.748.356; la patente de EE.UU. nº 3.818.047; la patente de EE.UU. nº 4.225.598; la patente de EE.UU. nº 4.798.837; la patente de EE.UU. nº 4.751.225, los documentos EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010, además de las patentes de EE.UU. nº 6.096.329 y 6.685.954 (ambas asignadas a Merial Ltd., Duluth, GA), todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. Ejemplos de RCI adecuados para su uso incluyen, pero no se limitan a, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazuron, lufenuron, novaluron, piretroides, formamidinas y 1-(2,6-

difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea.

[0120] Un agente antihelmíntico que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un compuesto de bencenodisulfonamida que incluye, pero no se limita a, clorsulon; o un agente cestodal que incluye, pero no se limita a, praziquantel, pirantel o morantel.

[0121] Un agente antiparasítico que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un péptido biológicamente activo o proteína que incluye, pero no se limita a, depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular estimulando receptores presinápticos que pertenecen a la familia de los receptores de secretina que producen la parálisis y muerte de parásitos. En una realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodepsido.

[0122] Un agente insecticida que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser una espinosina (por ejemplo, espinosad) o un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Agentes de esta clase se describen anteriormente y, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. Estará perfectamente dentro del nivel de habilidad del médico decidir qué compuesto individual puede usarse en la formulación inventiva para tratar una infección particular de un insecto.

[0123] Cuando corresponda, el agente antihelmíntico, antiparasítico e insecticida también puede seleccionarse del grupo de compuestos descrito anteriormente como adecuado para uso agroquímico.

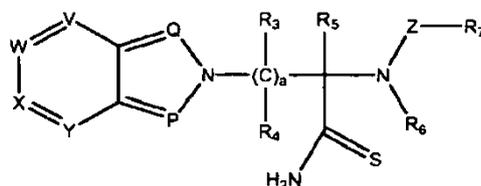
[0124] En general, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 10 mg. En una realización de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 mg. En otra realización de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 µg/kg de peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,5 y 50 mg/kg.

[0125] Las proporciones, en peso, del compuesto de benzotriazol-2-il-acetamidonitrilo y el agente pesticida adicional están, por ejemplo, entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1. Sin embargo, un experto en la materia podría seleccionar la relación apropiada de compuesto de benzotriazol-2-il-acetamidonitrilo y agente pesticida adicional para el huésped previsto y el uso del mismo.

[0126] Otro aspecto de la invención es el procedimiento de preparación de los compuestos de arilazol-2-il-cianoetilamida de la invención.

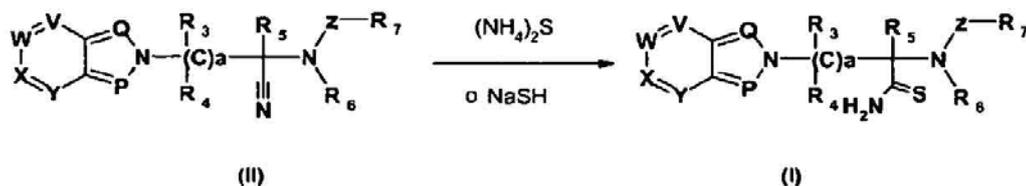
Procedimiento de síntesis de los compuestos de la invención

[0127] Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) pueden prepararse por aplicación o adaptación de procedimientos conocidos para formar tioamidas (es decir, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química). Un resumen de tales procedimientos se encuentra en la primera página de la publicación que describe la conversión de nitrilos en tioamidas con sulfuro de amonio en metanol con irradiación de microondas "Simple Microwave-Assisted Method for the Synthesis of Primary Thioamides from Nitriles", M. C. Bagley, K. Chapaneri, C. Glover, E. A. Merritt, Synlett, 2004, 14, 2615-2617.

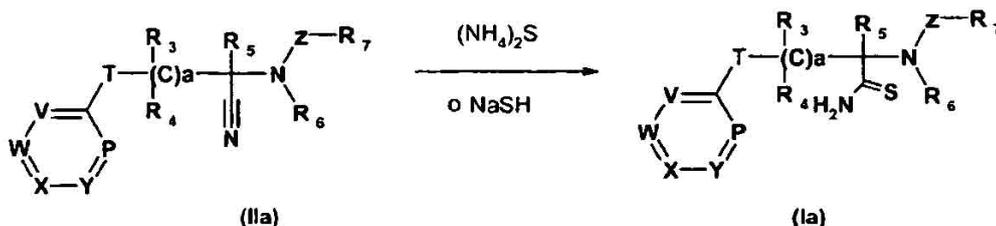


(I)

[0128] Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) son obtenibles mediante un procedimiento en el que el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con sulfuro de amonio o hidrogenosulfuro de sodio en el que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, P, Q, V, W, X, Y, Z, a, son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).



[0129] Similarmente, los compuestos de fórmula (Ia) son obtenibles mediante un procedimiento en el que el compuesto de fórmula (IIa) se hace reaccionar con sulfuro de amonio en el que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, P, Q, V, W, X, Y, Z, a, son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia)



[0130] La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente con o sin la presencia de una base.

[0131] El disolvente que va a usarse en la reacción incluye, por ejemplo, pero no se limita a, agua, disolvente alcohólico tal como metanol, etanol y similares, y una combinación de agua y tal disolvente alcohólico.

[0132] La base que puede usarse en esta reacción incluye, por ejemplo, pero no se limita a, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina y similares. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de -50°C a 200°C, preferentemente en el intervalo de -20°C a 130°C, y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 0,1 a 72 horas.

[0133] La reacción puede llevarse a cabo bajo presión con o sin irradiación de microondas.

[0134] Después de completarse la reacción, los compuestos de fórmula (I) y (Ia) pueden aislarse empleando procedimientos convencionales tales como añadir la mezcla de reacción a agua, extraer con un disolvente orgánico, concentrar el extracto y similares. El compuesto aislado de fórmula (I) y (Ia) puede purificarse por una técnica tal como cromatografía, recristalización y similares, si fuera necesario. El compuesto de fórmula (II) se describe en la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie: 60/930.485 y el compuesto de fórmula (IIa) se describe en los documentos WO 2002/049641, WO 2003/097036, WO 2003/097585, WO 2003/104187, WO 2004/000793, WO 2005/044784, WO 2005/05802, WO 2005/121075 y WO 2006/043654, además de en los documentos EP 953565 (patente de EE.UU. 6.239.077) y EP 1445251.

30 Procedimiento de tratamiento con compuestos de la invención

[0135] La invención también desvela un procedimiento para prevenir o tratar una infestación/infección endoparasítica (por ejemplo, filariae o gusanos) en un animal (por ejemplo, un mamífero o ave), que comprende administrar una cantidad endoparasíticamente eficaz de un compuesto o una composición de la invención. Los mamíferos que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. En una realización de la invención, los mamíferos tratados son seres humanos, gatos o perros.

[0136] Los endoparásitos tratados incluyen, pero no se limitan a, aquellos helmintos seleccionados del grupo que consiste en *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Caenorhabditis*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidinium*, *Diriofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus* y combinaciones de los mismos.

[0137] En una realización de los endoparásitos tratados, el endoparásito es *Haemonchus contortus* (*H. contortus*).

[0138] Aún otro aspecto de la invención también se refiere a un procedimiento para tratar un animal (por ejemplo, un mamífero o ave) contra infección ectoparasítica (por ejemplo, insectos) administrando una cantidad ectoparasíticamente eficaz de la composición de la invención. Los mamíferos que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos,

ovejas y yaks. En una realización de la invención, los mamíferos tratados son seres humanos, gatos o perros.

[0139] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos que incluyen aquellos de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* y *Felicola*.

[0140] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardón y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, pulgas de gatos y perros (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides sp.* y similares), garrapatas (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyoma sp.* y similares) y ácaros (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.* y similares), piojos (*Trichodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, *Linognathus sp.*, y similares), mosquitos (*Aedes sp.*, *Culex sp.*, *Anopheles sp.*, y similares) y moscas (*Haematobia sp.*, *Musca sp.*, *Stomoxys sp.*, *Dematobia sp.*, *Cochliomyia sp.*, y similares). En otra realización más para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una pulga y/o garrapata. Ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen, pero no se limitan a, el género de garrapatas *Boophilus*, especialmente aquellas de las especies *microplus* (garrapata del ganado vacuno), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tales como *Dermatobia hominis* (conocida como Beme en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (botella verde); miasis de ovejas tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como ataque de moscardones en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Las moscas propiamente dichas, concretamente aquellas cuyo adulto constituye el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); piojos tales como *Linognathus vitulorum*, etc.; y ácaros tales como *Sarcoptes scabici* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son muy conocidos en la técnica por ser perjudiciales para animales y seres humanos. Estos incluyen, por ejemplo, larvas de dípteros migratorias.

[0141] En otra realización de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son adecuados para controlar plagas tales como insectos seleccionados del grupo que consiste en *Blattella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los mismos.

[0142] Los nematodos fitoparásitos incluyen, por ejemplo, *Anguina spp.*, *Aphelenchoides spp.*, *Belonoaimus spp.*, *Bursaphelenchus spp.*, *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera spp.*, *Heliocotylenchus spp.*, *Heterodera spp.*, *Longidorus spp.*, *Meloidogyne spp.*, *Pratylenchus spp.*, *Radopholus similis*, *Rotylenchus spp.*, *Trichodorus spp.*, *Tylenchorhynchus spp.*, *Tylenchulus spp.*, *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema spp.*

[0143] Además, con o sin los otros agentes pesticidas añadidos a la composición, la invención también puede usarse para tratar otras plagas que incluyen, pero no se limitan a, las plagas:

- (1) de la clase de los isópodos, por ejemplo, *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* y *Porcellio scaber*;
- (2) de la clase de los diplópodos, por ejemplo *Blaniulus guttulatus*;
- (3) de la clase de los quilópodos, por ejemplo *Geophilus carpophagus* y *Scutigera spp.*;
- (4) de la clase de los sínfilos, por ejemplo *Scutigera immaculata*;
- (5) de la clase de los tisanuros, por ejemplo *Lepisma saccharina*;
- (6) de la clase de los colémbolos, por ejemplo *Onychiurus armatus*;
- (7) de la clase de los blatarios, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;
- (8) de la clase de los ftirápteros, por ejemplo *Pediculus humanus corporis*, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Trichodectes spp.* y *Damalinia spp.*;
- (9) de la clase de los himenópteros, por ejemplo *Diprion spp.*, *Hoplocampa spp.*, *Lasius spp.*, *Monomorium pharaonis* y *Vespa spp.*;
- (10) de la clase de los sifonápteros, por ejemplo *Xenopsylla cheopis* y *Ceratophyllus spp.*;
- (11) de la clase de los anopluros (ftirápteros), por ejemplo, *Damalinia spp.*, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Trichodectes spp.*;
- (12) de la clase de los arácnidos, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops spp.*, *Aculus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Argas spp.*, *Boophilus spp.*, *Brevipalpus spp.*, *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes spp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus spp.*, *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus spp.*, *Eriophyes spp.*, *Hemitarsonemus spp.*, *Hyalomma spp.*, *Ixodes spp.*, *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus spp.*, *Oligonychus spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Panonychus spp.*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Rhizoglyphus spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus spp.*, *Tarsonemus spp.*, *Tetranychus spp.*, *Vasates lycopersici*;
- (13) de la clase de los bivalvos, por ejemplo, *Dreissena spp.*;
- (14) de la clase de los coleópteros, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus spp.*, *Agelastica alni*, *Agriotes spp.*, *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora spp.*, *Anthonomus spp.*, *Anthrenus*

- spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagen* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorph* *elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Stemechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.;
- (15) de la clase de los dípteros, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;
- (16) de la clase de los gastrópodos, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;
- (17) de la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Acylostoma braziliense*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllobothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongylus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*;
- (18) de la clase de los heterópteros, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobillellus*, *Leptocoris* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;
- (19) de la clase de los homópteros, por ejemplo, *Acyrtosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrix* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Cameocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccoomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopteris arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspidus articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephata festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*;
- (20) de la clase de los isópteros, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;
- (21) de la clase de los lepidópteros, por ejemplo, *Acrionicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliiothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padelia*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neusbia*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna*

separata, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatilis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;

5 (22) de la clase de los ortópteros, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Grylotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.;

10 (23) de la clase de los tisanópteros, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorotherips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

(24) de la clase de los protozoos, por ejemplo, *Eimeria* spp.

[0144] En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención pueden aplicarse contra una única plaga o combinaciones de las mismas.

15

[0145] Si es apropiado, los compuestos según la invención también pueden usarse, a ciertas concentraciones o tasas de aplicación, como herbicidas, protectores, reguladores del crecimiento o agentes para mejorar las propiedades de las plantas, o como microbicidas, por ejemplo, como fungicidas, antimicrobicos, bactericidas, viricidas (incluyendo agentes contra viroides) o como agentes contra OSM (organismos similares a micoplasmas) y OSR (organismos similares a rickettsia). Si es apropiado, también pueden emplearse como productos intermedios o precursores de la síntesis de otros compuestos activos.

20

[0146] Los compuestos activos según la invención, en combinación con buena tolerancia por parte de las plantas y toxicidad favorable para animales de sangre caliente y que son bien tolerados por el entorno, son adecuados para proteger plantas y órganos de plantas, para aumentar el rendimiento de la cosecha, para mejorar la calidad del material recolectado y para controlar plagas animales, en particular insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos, que se encuentran en agricultura, en horticultura, en la cría de animal, en silvicultura, en jardines e instalaciones de tiempo libre, en la protección de productos almacenados y de materiales, y en el sector de la higiene. Pueden emplearse preferentemente como agentes fitosanitarios. Son activos contra especies normalmente sensibles y resistentes y contra todos o algunos estadios de desarrollo.

30

[0147] La invención se describe adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes que ilustran adicionalmente la invención y no pretenden limitar, ni deben interpretarse que limiten, el alcance de la invención.

35 EJEMPLOS

[0148] Todas las temperaturas se facilitan en grados centígrados; temperatura ambiente significa 20 a 25°C. Los reactivos se compraron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos bibliográficos.

40

[0149] Los espectros de resonancia magnética de protones y de flúor (respectivamente RMN ¹H y RMN ¹⁹F) se registraron en un espectrómetro de RMN Varian INOVA [400 MHz (1H) o 500 MHz (1H) y 377 MHz (19F)]. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados. Los desplazamientos químicos se informan en ppm a campo bajo de tetrametilsilano (TMS), en relación con el pico de protones residual del pico de disolvente respectivo para RMN ¹H. Las constantes de acoplamiento entre protones se informan en hercios (Hz).

45

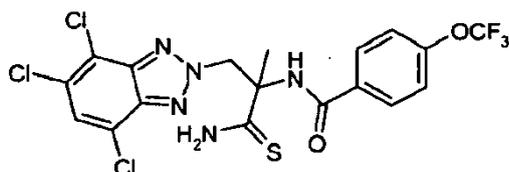
[0150] Los espectros de EM-CL se obtuvieron tanto usando un instrumento Thermofinnigan AQA MS ESI, usando una columna de 50 x 4,60 mm Phenomenex Aqua 5 micrómetros C18 125A y un gradiente lineal del 55% de metanol:1% de acetonitrilo en agua al 100% de metanol durante 3 minutos. El 100% de metanol se mantuvo durante 2 minutos. Alternativamente, los espectros de EM-CL se obtuvieron usando un Agilent 1200SL HPLC equipado con un espectrómetro de masas 6130 que operaba con ionización por electropulverización; los datos cromatográficos se obtuvieron usando una columna Shimadzu Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 30 mm, 2,2 micrómetros de tamaño de partícula, y un gradiente de agua:metanol del 15% de metanol al 95% de metanol en 2,2 minutos bajo un flujo de 1,5 ml/min; una aplicó un mantenimiento al 95% de metanol al final del gradiente durante 0,8 minutos; y ambas fases móviles de agua y metanol contuvieron 0,1% de ácido fórmico.

50

EJEMPLO 1. N-[1-Metil-1-tiocarbamoil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1)

[0151]

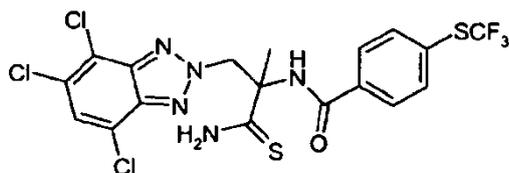
60



[0152] Una disolución de *N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (60 mg, 0,12 mmoles, descrita en la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie: 60/930.485 como compuesto 1.064) y sulfuro de amonio (0,04 ml, 40-48% en peso en agua de Sigma-Aldrich) en metanol (4 ml) se irradió durante 20 minutos en un sintetizador CEM microwave Discover auto-ajustable a 80°C (potencia inicial 100 vatios) y luego se enfrió usando un flujo de aire comprimido, se evaporó a vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (30 mg, 47%) junto con material de partida recuperado (22 mg, 37%). EM (ES): M/Z [M+H]=526 y [M-H]=524. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,48 (s, 3H), 5,59 (d, *J*=13,3Hz, 1H), 5,70 (, *J*=13,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 9,34 (s, 1H) y 9,83 (s, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,2 (s, 3F).

EJEMPLO 2. *N*-[1-Metil-1-tiocarbamoil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2)

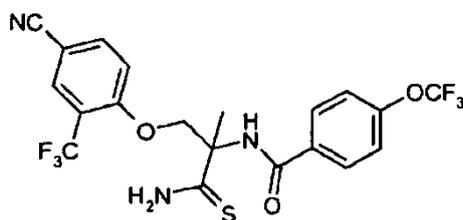
[0153]



[0154] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usa *N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (70 mg, 0,14 mmoles, descrita en la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie: 60/930.485 como compuesto nº 1.065), el compuesto del título se aisló como un sólido (37 mg, 49%). EM (ES): M/Z [M+H]=542 y [M-H]=540. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,48 (s, 3H), 5,56 - 5,64 (m, 1H), 5,66 - 5,76 (m, 1H), 7,80 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H) y 9,84 (s, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,2 (s, 3F).

EJEMPLO 3. *N*-[2-(4-Ciano-2-trifluorometilfenoxi)-1-metil-1-tiocarbamoil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3)

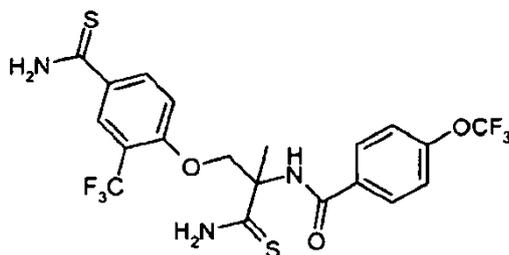
[0155]



[0156] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usa *N*-[1-ciano-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-1-metil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (588 mg, 1,28 mmoles, descrita en el documento WO 2005/044784 como compuesto 2.6), el compuesto del título se aisló como un sólido (180 mg, 28%). EM (ES): M/Z [M+H]=492 y [M-H]=490. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,67 (s, 3H), 4,82 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,98 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,90 - 8,01 (m, 2H), 8,07 (d, *J*=2,1 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,19 (s, 1H) y 9,82 (s, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,9 (s, 3F) y -57,1 (s, 3F).

EJEMPLO 4. *N*-[1-Metil-1-tiocarbamoil-2-(4-tiocarbamoil-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 4).

[0157]



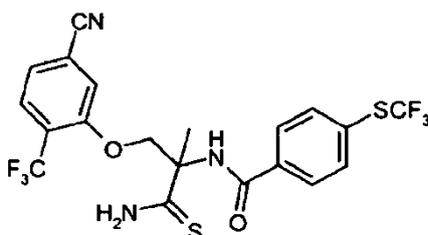
5 [0158] A partir de la misma mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 3 anterior también se aisló el compuesto del título de bis-tioamida correspondiente nº 4 (380 mg, 56%). EM (ES): M/Z [M+H]=526 y [M-H]=524. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,68 (s, 3H), 4,77 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,91 - 8,05 (m, 2H), 8,20 (d, J=2,3 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,81 (s, 1H) y 9,85 (s, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -61,4 (s, 3F) y -57,1 (s, 3F).

10

EJEMPLO 5. N-[2-(5-Ciano-2-trifluorometilfenoxi)-1-metil-1-tiocarbamoil-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 5).

[0159]

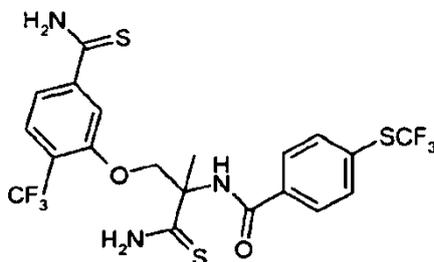
15



[0160] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usa N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-1-metil-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (672 mg, 1,42 mmoles, descrita en el documento WO 2005/044784 como compuesto 3.16), el compuesto del título se aisló como un sólido (124 mg, 17%). EM (ES): M/Z [M+H]=508 y [M-H]=506. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,68 (s, 3H), 4,78 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,93 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,17 (s, 1H) y 9,83 (s, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -62,1 (s, 3F) y -42,1 (s, 3F).

25 **EJEMPLO 6.** 4-Hidroxi-N-[1-metil-2-(2-metil-5-tiocarbamoil-fenoxi)-1-tiocarbamoil-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 6).

[0161]



30

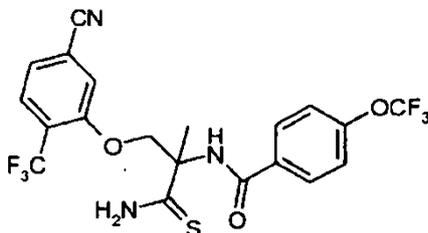
[0162] A partir de la misma mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 5 anterior también se aisló el compuesto del título de bis-tioamida correspondiente nº 6 (152 mg, 20%). EM (ES): M/Z [M+H]=542 y [M-H]=540. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,69 (s, 3H), 4,75 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,97 (d, J=8,2 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,82 (s, 1H) y 10,11 (s, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -61,4 (s, 3F) y -42,1 (s, 3F).

35

EJEMPLO 7. N-[2-(5-Ciano-2-trifluorometilfenoxi)-1-metil-1-tiocarbamoil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida

(compuesto nº 7).

[0163]



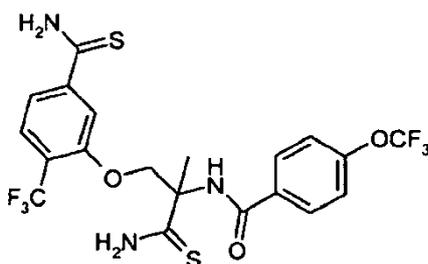
5

[0164] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usa *N*-[1-ciano-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-1-metil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (230 mg, 0,5 mmoles, descrita en el documento WO 2005/044784 como compuesto 2.6), el compuesto del título se aisló como un sólido (39 mg, 16%). EM (ES): M/Z [M+H]=492 y [M-H]=490. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,68 (s, 3H), 4,79 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,92 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 7,88 - 8,08 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 9,15 (s, 1 H) y 9,83 (s, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -62,1 (s, 3F) y -57,1 (s, 3F).

EJEMPLO 8. 4-Hidroxi-*N*-[1-metil-2-(2-metil-5-tiocarbamoil-fenoxi)-1-tiocarbamoil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 8).

15

[0165]



20

[0166] A partir de la misma mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 7 anterior también se aisló el compuesto del título de bis-tioamida correspondiente nº 8 (21 mg, 8%). EM (ES): M/Z [M+H]=526 y [M-H]=524. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,68 (s, 3H), 4,75 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,92 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,94 - 8,05 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,76 (s a, 1H), 9,81 (s, 1 H) y 10,11 (s a, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,4 (s, 3F) y -57,1 (s, 3F).

25

Procedimiento de ejemplos de uso

PROCEDIMIENTO A: Procedimiento de cribado para probar la actividad de compuestos contra *Haemonchus contortus*.

30

[0167] Veinte larvas de *Haemonchus contortus* L1 se añadieron a pocillos de una placa de microtitulación que contenía un medio nutritivo y el compuesto de prueba en DMSO. Entonces, la placa de microtitulación se mantuvo a 27°C permitiendo que las larvas L1 se desarrollaran. Un análisis se realizó a los 4 días para determinar el desarrollo satisfactorio al estadio L3. Las larvas se expusieron a DMSO y ningún compuesto de prueba sirvió de control. Los compuestos números 3, 4, 6 y 8 dieron al menos el 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,15 ppm a los 4 días de evaluación. Los compuestos número 1, 2, 5 y 7 dieron al menos el 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,01 ppm a los 4 días de evaluación.

35

PROCEDIMIENTO B: Procedimiento de cribado para probar la actividad de compuestos contra *Haemonchus contortus* in vivo en gerbiles de Mongolia (*Meriones unguiculatus*).

40

[0168] Gerbiles de Mongolia, al menos cinco semanas de edad, se inmunosuprimieron y se infectaron artificialmente con aproximadamente 1000 larvas del tercer instar de *Haemonchus contortus* envueltas. Seis días después de la infección, los gerbiles se trataron por sonda nasogástrica oral con los compuestos de prueba, disueltos en una mezcla de 2 partes de DMSO y 1 parte de polietilenglicol (PEG400), a dosis de 100 mg/kg y 10

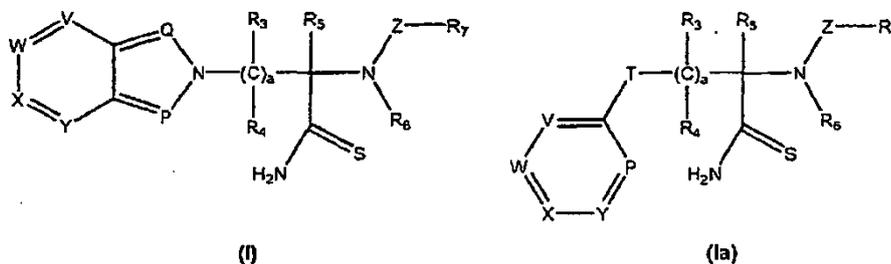
45

mg/kg. Los gerbiles tratados sólo con el placebo (2 partes de DMSO y 1 parte de PEG400) sirvieron de controles. En el día 9 (3 días después del tratamiento), los gerbiles se sacrificaron y se les hizo la autopsia para la recuperación de parásitos del estómago. La eficacia se calculó como el % de reducción promedio en el número de gusanos en cada grupo de prueba en comparación con el número promedio de gusanos del grupo de control. En este cribado se logró una amplia reducción en la infestación por nematodos con compuestos de fórmula (I) y (Ia). El compuesto número 1 proporcionó al menos el 95% de reducción en la infestación por nematodos a una dosis de tan sólo 1 ó 10 mg/kg.

[0169] Habiendo así descrito en detalle diversas realizaciones de la presente invención, debe entenderse que la invención definida por los párrafos anteriores no tiene que limitarse a detalles particulares expuestos en la anterior descripción ya que son posibles muchas variaciones evidentes de la misma sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de tioamida de fórmula (I) o fórmula (Ia):



5

en las que

10 R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfinito, halo-alquil C₁-C₆-sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, ariltio, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinito, halo-alquil C₁-C₆-sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, arilo sin sustituir o sustituido o fenoxi sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinito, halo-alquil C₁-C₆-sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;

15 R₃, R₄ y R₅ son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₆; y fenilo que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinito, halo-alquil C₁-C₆-sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;

20 o R₄ y R₅ significan juntos alquilenos C₂-C₆;
R₆ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquiltio C₁-C₆-carbonilo o bencilo que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinito, halo-alquil C₁-C₆-sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;

25 R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquiltio C₁-C₆-carbonilo, fenilo que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinito, halo-alquil C₁-C₆-sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; heteroarilo que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinito, halo-alquil C₁-C₆-sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; o naftilo o quinolilo que está tanto sin sustituir como sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinito, halo-alquil C₁-C₆-sulfinito, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;

30 P es C-R₁ o N;

35 Q es C-R₂ o N;

40 V es C-R₈ o N;

45 W es C-R₉ o N;

50 X es C-R₁₀ o N;

Y es C-R₁₁ o N;

Z es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p;

T es independientemente O, S o N;
a es 1, 2 ó 3; y
p es 1 ó 2.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

P y Q son N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

10 X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, ariltio, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, arilo sin sustituir o sustituido o fenoxi sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;

15

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo o alquilo C₁-C₃;

R₇ es fenilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; heteroarilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; o naftilo o quinolino sin sustituir o sustituido, en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;

25

30

35

Z es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p; y

a es 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

40

P y Q son N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

45

Y es C-R₁₁;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, ariltio, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, arilo sin sustituir o sustituido o fenoxi sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;

50

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo o alquilo C₁-C₃;

R₇ es fenilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; heteroarilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆,

60

halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;

Z es C(O);

5 T es independientemente O, S o N; y
a es 1.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

10 P y Q son N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

15 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, ariltio, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, arilo sin sustituir o sustituido o fenoxi sin sustituir o sustituido, por lo que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;

20 R₃, R₄ y R₆ son H;

25 R₅ es metilo;

R₇ es fenilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino; heteroarilo sin sustituir o sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halo-alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alquil C₁-C₆-amino y di(alquil C₁-C₆)amino;

30 Z es C(O);

35 a es 1;

m y n son independientemente 0 ó 1.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

40

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, halógeno, halometilo o metiltioamino;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo o alquilo C₁-C₃;

45

P es C-R₁ o N;

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

50

Y es C-R₁₁ o N;

T es O o S;

Z es C(O); y

a es 1.

55

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

60

P es C-R₁ o N;

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉;
 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁ o N;
 Z es C(O);

5 R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, y

a es 1.

10

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

15

R₅ es metilo;

P es N;

Q es N;

V es C-R₈;

20

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

Z es C(O);

25

R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y

a es 1.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

30

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

P es N;

Q es N;

35

V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

Z es C(O);

40

R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y

a es 1.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

45

R₁, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, trifluorometilo o metilamino;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

P es C-R₁ o N;

50

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁ o N;

Z es C(O);

55

T es O;

R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo-alquiltio C₁-C₆, ariltio, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halo-alquil C₁-C₆-carbonilo, y

60

a es 1.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

- 5 R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
 R₃, R₄ y R₆ son H;
 R₂ es H, cloro, bromo o alcoxi C₁-C₆;
 R₅ es metilo;
 P es N;
 Q es C-R₂;
 V es N;
 W es C-R₉;
 10 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;
 Z es C(O);
 R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están
 15 seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y
 a es 1.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:
- 20 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
 R₃, R₄ y R₆ son H;
 R₂ es H, cloro, bromo o alcoxi C₁-C₆;
 R₅ es metilo;
 P es N;
 25 Q es C-R₂;
 V es C-R₈;
 W es C-R₉;
 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;
 Z es C(O);
 30 R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están
 seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y
 a es 1.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:
- 35 R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
 R₃, R₄ y R₆ son H;
 R₅ es metilo;
 P es N;
 40 Q es N;
 V es C-R₈;
 W es C-R₉;
 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;
 45 Z es C(O);
 R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están
 seleccionados del grupo que consiste en halo-alquiltio C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y
 a es 1.
- 50 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:
- R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, bromo o metilo;
 R₃, R₄ y R₈ son H;
 R₂ es H, cloro, bromo o metoxi;
 55 R₅ es metilo;
 P es N;
 Q es C-R₂;
 V es N;
 W es C-R₉;
 60 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;
 Z es C(O);

R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alcuilitio C₁-C₆ y halo- alcoxi C₁-C₆, y a es 1.

5 14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula (I), y en la que:

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
R₃, R₄ y R₆ son H;

10 R₂ es H, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi o butoxi;

R₅ es metilo;

P es N;

Q es C-R₂;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

15 X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

Z es C(O);

R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alcuilitio C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y a es 1.

20

15. Los compuestos de la reivindicación 1, en los que para los compuestos de fórmula (Ia):

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, trifluorometilo o metiltioamino;

25 R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

P es N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

30 X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

Z es C(O);

T es O;

R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcuilitio C₁-C₆, halo-alcuilitio C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y a es 1.

35

16. Los compuestos de la reivindicación 1, en los que para los compuestos de fórmula (Ia):

40

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, trifluorometilo o metiltioamino;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

P es N;

45 V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

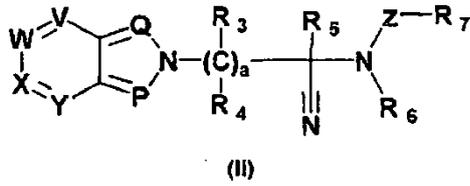
Z es C(O);

50 T es O;

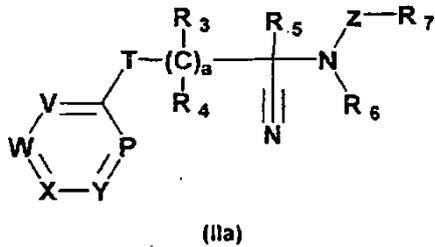
R₇ es un fenilo sustituido en el que los sustituyentes pueden cada uno ser independientes entre sí y están seleccionados del grupo que consiste en halo-alcuilitio C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆, y a es 1.

55 17. Un procedimiento de producir los compuestos de la reivindicación 1, en el que los compuestos de fórmula (I) se producen mediante un procedimiento que comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



- 5 con sulfuro de amonio o hidrogenosulfuro de sodio en la que $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, P, Q, V, W, X, Y, Z, a$, son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I); y en el que los compuestos de fórmula (Ia) se producen mediante un procedimiento que comprende
- (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa)



- 10 con sulfuro de amonio en la que $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, P, Q, V, W, X, Y, Z, a$, son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia) en un disolvente con o sin la presencia de una base.
18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en el tratamiento de un animal contra infección endoparasítica.
19. Un compuesto para su uso según la reivindicación 18, en el que la infección endoparasítica es un helminto.
- 20 20. Un compuesto para su uso según la reivindicación 19, en el que el helminto es *Haemonchus contortus*.