

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 704**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09784092 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2379537**

54 Título: **Derivados de isoxazolina y su uso como pesticida**

30 Prioridad:

19.12.2008 EP 08172398

27.07.2009 CH 11842009

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

14.02.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

NANCHEN, STEVE;

GAUVRY, NOËLLE y

GOEBEL, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 395 704 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

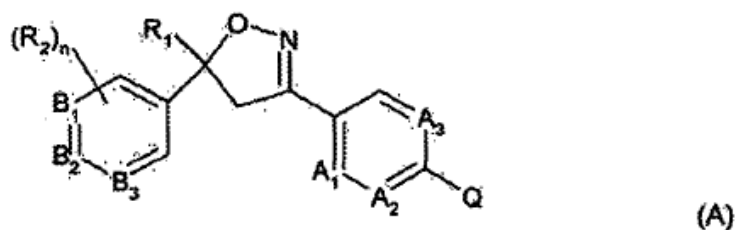
Derivados de isoxazolina y su uso como pesticida

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a isoxazolininas novedosas, a sus N-óxidos y sales, a procedimientos para su fabricación, a su uso en el control de ectoparásitos, especialmente insectos y ácaros, sobre animales no humanos, especialmente ganado productivo y animales domésticos, y además a composiciones pesticidas que contienen uno o más de estos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 La publicación de patente PCT WO 2007/075459 da a conocer derivados de isoxazolina de fórmula (A) como insecticidas de plantas

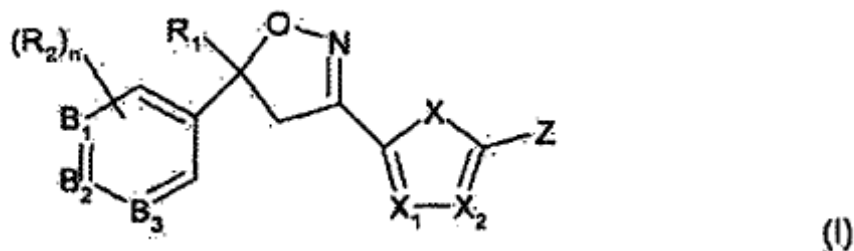


en la que, entre otros, cada uno de A₁, A₂ y B₁-B₃ son C(RO₃), A₃ es N. R₁ es haloalquilo y Q es un radical heterocíclico.

15 Los compuestos se usan principalmente en el control de plagas de invertebrados en entornos agrónomos. Están disponibles comercialmente muchos productos para estos fines, pero sigue la necesidad de nuevos compuestos que sean más eficaces, menos costosos, menos tóxicos, medioambientalmente más seguros o que tengan modos de acción diferentes. Ahora se ha encontrado sorprendentemente que derivados novedosos con una cadena lateral heterocíclica modificada tienen propiedades superiores en el control de plagas.

Sumario de la invención

20 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos y sales del mismo, y a composiciones que los contienen y a su uso para controlar parásitos, en el que

X es S(O)_m, O o NR₅' y X₁ y X₂ son cada uno independientemente del otro CR₃' o N,

25 n es un número entero de desde 0 hasta 4; m es un número entero de desde 0 hasta 2;

B₁, B₂ y B₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CR₂' y N; cada R₂' es independientemente del otro H o R₂;

cada R₃' es independientemente del otro H o R₃;

R₁ es alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, un alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₄;

R₄ es halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano o nitro;

5 cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆, ciano (-CN) o nitro (-NO₂);

10 cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆, ciano, nitro o fenilo, piridilo o pirimidilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, amino, ciano o nitro;

Z es halógeno, un radical Q o un grupo -C(W)-NR₅R₆;

15 Q es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o un sistema de anillos carbocíclicos C₆-C₁₀ o un sistema de anillos heterocíclicos condensados de 8, 9 ó 10 miembros, estando cada uno de ellos no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₄, alcocarbonilo C₁-C₆, sulfonamido, N-mono- o N,N-di-alquilsulfonamido C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alcanóilo C₂-C₆, un grupo -(alk)-C(W')-NR₅R₇, fenilo, bencilo, benzoílo, fenoxilo, piridilo, piridil-(alk)-, pirimidilo y pirimidil-(alk)-, en el que el fenilo, bencilo, benzoílo, fenoxilo, piridilo y pirimidilo están cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, ciano, nitro o amino;

(alk) es alquileo C₁-C₆ ramificado o de de cadena lineal,

W y W' son cada uno independientemente del otro O o S,

25 R₅, R₅' y R₅" son cada uno independientemente del otro H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇, alquilcarbonilo C₁-C₆ o alcocarbonilo C₁-C₆;

30 R₆ es H; Q', en el que Q' tiene independientemente el significado de Q; o es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆, alcanóilo C₂-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, un grupo -C(W')-NR₅R₇ o un radical Q", en el que Q" tiene independientemente el significado de Q; o

35 R₅ y R₆ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y anillo que está no sustituido o sustituido adicionalmente con alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, halógeno, ciano, nitro; y

40 R₇ es alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, que puede estar cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, piridilo, pirimidilo o tiazolilo, o con piridilo, pirimidilo o tiazolilo que están mono- o disustituidos con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

Según una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) anterior, en la que

X es S(O)_m, O o NR₅' y X₁ y X₂ son cada uno independientemente del otro CR₃' o N,

n es un número entero de desde 0 hasta 4; m es un número entero de desde 0 hasta 2;

45 B₁, B₂ y B₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CR₂' y N; cada R₂' es independientemente del otro H o R₂;

cada R₃' es independientemente del otro H o R₃;

R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₄;

R₄ es halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano o nitro;

5 cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcocarbonilo C₂-C₆, ciano (-CN) o nitro (-NO₂);

10 cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcocarbonilo C₂-C₆, ciano o nitro;

Z es halógeno, un radical Q o un grupo -C(W)-NR₅R₆;

15 Q es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o un sistema de anillos carbocíclicos C₆-C₁₀ o un sistema de anillos heterocíclicos condensados de 8, 9 ó 10 miembros, estando cada uno de ellos no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₄, alcocarbonilo C₁-C₆, sulfonamido, N-mono- o N,N-di-alquilsulfonamido C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alcanilo C₂-C₆ y fenilo, bencilo, benzoilo o fenoxilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, ciano o nitro;

W es O o S,

R₅ y R₆ son cada uno independientemente del otro H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇, alquilcarbonilo C₂-C₆ o alcocarbonilo C₂-C₆; y

25 R₆ es H; Q', en el que Q' tiene independientemente el significado de Q; o es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alcocarbonilo C₂-C₆, alcanilo C₂-C₆, alquilcarbonilamino C₂-C₆, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆ o un radical Q", en el que Q" tiene independientemente el significado de Q; o

30 R₅ y R₆ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y anillo que está no sustituido o sustituido adicionalmente con alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, halógeno, ciano o nitro.

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

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

Esta invención proporciona adicionalmente la composición descrita anteriormente en forma de una composición de cebo en la que el diluyente sólido y/o el diluyente líquido comprende uno o más materiales alimenticios, comprendiendo opcionalmente dicha composición un atrayente y/o un humectante.

45 Esta invención proporciona adicionalmente un dispositivo de trampa para controlar parásitos, en particular ectoparásitos, que comprende dicha composición de cebo y una carcasa adaptada para recibir dicha composición de cebo, en el que la carcasa tiene al menos una abertura dimensionada para permitir que los parásitos pasen a través de la abertura, de modo que la plaga de invertebrados pueda acceder a dicha composición de cebo desde una ubicación fuera de la carcasa, y en el que la carcasa está adaptada adicionalmente para colocarse en o próxima a un foco de actividad posible o conocida de la plaga de parásitos.

50 Esta invención también proporciona un método para controlar parásitos que comprende poner en contacto los

parásitos o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo, (por ejemplo, como una composición descrita en el presente documento). Esta invención también se refiere a tal método en el que los parásitos o su entorno se ponen contacto con una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, comprendiendo además opcionalmente dicha composición una cantidad biológicamente eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

Esta invención también proporciona una composición para proteger a un animal de una plaga parasitaria que comprende una cantidad eficaz de manera parasiticida de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo, y al menos un portador. La presente invención proporciona además la composición descrita anteriormente en una forma para administración oral. Esta invención también proporciona un método para proteger a un animal de una plaga parasitaria que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de manera parasiticida de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo.

Detalles de la invención

En las menciones anteriores, el término "alquilo", usado o bien solo o bien en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "haloalquilo" incluye alquilo ramificado o de cadena lineal, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo.

El radical (alk) indica, por ejemplo, alquileo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal, por ejemplo metileno, 1,1- o 1,2-metileno o propileno, butileno, pentileno o hexileno (alk) ramificado o de cadena lineal es preferiblemente alquileo C₁-C₄ ramificado o de cadena lineal, más preferiblemente alquileo C₁-C₂, lo más preferiblemente metileno o 1,2-etileno y en particular metileno.

"Alquenilo" incluye alquenos ramificados o de cadena lineal tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y los diferentes isómeros de butenilo, pentenilo y hexenilo. "Alquenilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo.

"Alquinilo" incluye alquinos ramificados o de cadena lineal tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros de butinilo, pentinilo y hexinilo. "Alquinilo" también puede incluir restos compuestos por triples enlaces múltiples tales como 2,5-hexadiinilo.

"Alcoxilo" incluye, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, isopropiloxilo y los diferentes isómeros de butoxilo, pentoxilo y hexiloxilo. "Alquiltio" incluye restos alquiltio ramificados o de cadena lineal tales como metiltio, etiltio y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio.

"Alquilsulfinito" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinito. Los ejemplos de "alquilsulfinito" incluyen CH₃S(O)-, CH₃CH₂S(O)-, CH₃CH₂CH₂(O)-, (CH₃)₂CHS(O)- y los diferentes isómeros de butilsulfinito, pentilsulfinito y hexilsulfinito.

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

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

"Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "alquilocicloalquilo" indica sustitución con alquilo en un resto cicloalquilo e incluye, por ejemplo, etilciclopropilo, i-propilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. El término "cicloalquilalquilo" indica sustitución con cicloalquilo en un resto alquilo. Los ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo y otros restos cicloalquilo enlazados a grupos alquilo ramificados o de cadena lineal.

El término "halógeno", o bien solo o bien en palabras compuestas tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras compuestas tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen F₃C-, ClCH₂-, CF₃CH₂- y CF₃CCl₂-. Los términos "halocicloalquilo", "haloalcoxilo", "haloalquiltio", y similares, se definen de manera análoga al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalcoxilo" incluyen CF₃O-, CCl₃CH₂O-, HCF₂CH₂CH₂O- y CF₃CH₂O-. Los ejemplos de "haloalquiltio" incluyen CCl₃S-, CF₃S-, CCl₃CH₂S- y ClCH₂CH₂CH₂S-. Los ejemplos de "haloalquilsulfinito" incluyen CF₃S(O)-, CCl₃S(O)-, CF₃CH₂(O)- y CF₃CF₂S(O)-. Los ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen CF₃S(O)₂-, CCl₃S(O)₂-, CF₃CH₂S(O)₂- y CF₃CF₂S(O)₂-.

"Alquilcarbonilo" indica restos alquilo ramificados o de cadena lineal enlazados a un resto C(=O). Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen CH₃C(=O)-, CH₃CH₂CH₂C(=O)- y (CH₃)₂CHC(=O)-. Los ejemplos de "alcoxycarbonilo"

incluyen $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})-$ y los diferentes isómeros de butoxi- o pentoxicarbonilo, por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc).

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica mediante el sufijo “ $\text{C}_i\text{-C}_j$ ” en el que i y j son números enteros. Por ejemplo, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ designa de metilsulfonilo a butilsulfonilo. Alcoialquilo C_2 designa CH_3OCH_2 ; alcoialquilo C_3 designa, por ejemplo, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$; y alcoialquilo C_4 designa los diversos isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxilo que contiene un total de cuatro átomos de carbono, incluyendo los ejemplos $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$.

Cuando un compuesto se sustituye con un sustituyente que lleva un subíndice que indica que el número de dichos sustituyentes puede exceder de 1, dichos sustituyentes (cuando exceden de 1) se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, $(\text{R}_2)_n$, n es 1 ó 2. “Aromático” indica que cada uno de los átomos del anillo está esencialmente en el mismo plano y tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, y en el que $(4n + 2)$ electrones π , en el que n es un número entero positivo, se asocian con el anillo para cumplir la regla de Hückel.

Los términos “anillo heterocíclico” o “heterociclo” indican un anillo en el que al menos un átomo que forma la estructura principal del anillo no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Normalmente, un anillo heterocíclico contiene no más de 4 nitrógenos, no más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres. A menos que se indique lo contrario, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado. Cuando un anillo heterocíclico completamente insaturado satisface la regla de Hückel, entonces dicho anillo también se denomina “anillo heteroaromático”, “anillo heterocíclico aromático”. A menos que se indique lo contrario, los anillos heterocíclicos y sistemas de anillos pueden unirse a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible mediante sustitución de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno.

Cuando Q es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, puede unirse al resto de la fórmula (I) a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno del anillo disponible, a menos que se describa lo contrario.

Cada R_2 es independientemente del otro preferiblemente halógeno, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o ciano, más preferiblemente halógeno, CF_3 , OCF_3 o ciano, y en particular halógeno.

La variable n pretende resumir todos los radicales R_2 en el anillo de 6 miembros. Preferiblemente, n es un número entero de desde 0 hasta 4, más preferiblemente desde 1 hasta 3 y en particular 2 ó 3.

B_1 , B_2 y B_3 son cada uno independientemente del otro el grupo CR_2' preferido, en el que R_2' es H o R_2 , y para R_2 se aplican las preferencias y los significados proporcionados anteriormente. R_2' es lo más preferiblemente H o halógeno.

R_1 es preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R_4 , más preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ sustituido opcionalmente con halógeno, incluso más preferible haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, de manera especialmente preferible alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ sustituido con F, y en particular CF_3 .

R_4 es preferiblemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, ciano o nitro, más preferiblemente halógeno, ciano o nitro, y en particular halógeno.

Cada R_3 es independientemente del otro preferiblemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, N-mono- o N,N-di-alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano o nitro, más preferiblemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, ciclopropilo, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, ciano o nitro, incluso más preferiblemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, ciano o nitro, y en particular alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$.

Según una realización adicional preferida de la invención, R_3 es fenilo, piridilo o pirimidilo, que está no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, amino, ciano o nitro; preferiblemente fenilo, piridilo o pirimidilo que está no sustituido o sustituido con flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, amino, ciano o nitro; y en particular fenilo que está no sustituido o sustituido con cloro, flúor, metilo o trifluorometilo.

Si X_1 o X_2 indican un grupo CR_3' , F_3' es H o R_3 , en el que para R_3 se aplican las preferencias y los significados proporcionados anteriormente. R_3' es preferiblemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, halógeno o ciano, lo más preferiblemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$.

X es preferiblemente $\text{S}(\text{O})_m$, O o NR_5' y X_1 y X_2 son cada uno independientemente CR_3' o N. Más preferiblemente, X es $\text{S}(\text{O})_m$, O o NR_5' , uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente otro CR_3' . Incluso más preferiblemente, X es $\text{S}(\text{O})_m$, uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente otro CR_3' . m es, por ejemplo 0, 1 ó 2, en particular 0.

Según una realización particularmente preferida de la invención, X es S(O)_m, m es 0, 1 ó 2, uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente otro CR₃, y R₃' es H, metilo, halógeno, ciano o fenilo.

5 Según una realización preferida de la invención, Q es un sistema de anillos carbocíclicos C₆-C₁₀, por ejemplo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, hidrindanilo u octahidropentaleno, en particular fenilo, que está cada uno
 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo de sustituyentes
 definido anteriormente para Q, Q es preferiblemente fenilo que está sustituido con de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3
 y en particular 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo
 C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄,
 haloalquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, ciano, nitro, alcoxicarbonilo C₁-C₄,
 10 sulfonamido, alcanóilo C₂-C₃ y fenilo, bencilo, benzoílo y fenoxilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo
 C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, ciano o nitro. Q es más preferiblemente fenilo, que está
 sustituido con de 1 a 3, en particular 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste
 en halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, haloalcoxilo C₁-C₂, haloalquiltio C₁-C₂, ciano, nitro y
 fenilo y fenoxilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, haloalcoxilo
 15 C₁-C₂, ciano o nitro.

Según una realización preferida adicional de la invención, Q es fenilo que está sustituido con un grupo -(alk)-(W')-NR₅"R₇, en el que para (alk), W', R₅" y R₇ se aplican cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente y a continuación.

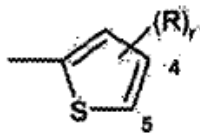
20 Según otra realización preferida de la invención, Q es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que puede estar saturado o preferiblemente insaturado, y que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes definido anteriormente para Q.

Sustituyentes preferidos del anillo heterocíclico Q son, por ejemplo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, haloalquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, ciano, nitro, alcoxicarbonilo C₁-C₄, sulfonamido, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₄, alcanóilo C₂-C₃ y fenilo, bencilo, benzoílo y fenoxilo no sustituido o sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄. Incluso sustituyentes más preferidos del anillo heterocíclico Q se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, haloalcoxilo C₁-C₂, haloalquiltio C₁-C₂, ciano, nitro y alcoxicarbonilo C₁-C₄, en particular alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ y alcoxicarbonilo C₁-C₄.

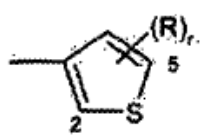
30 Un anillo heterocíclico adecuado es, por ejemplo, un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que tiene desde 1 hasta 4, preferiblemente desde 1 hasta 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, que está no sustituido o sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes definidos anteriormente para Q incluyendo por tanto las preferencias proporcionadas. El radical heterocíclico Q está sustituido preferiblemente con de 0 a 3, en particular 0, 1 ó 2 sustituyentes del grupo definido anteriormente para Q.

35 Los ejemplos de un anillo heterocíclico aromático insaturado de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes incluyen los anillos Q-1 a Q-60 que se ilustran en la ilustración 1 en la que R es cualquier sustituyente definido anteriormente para Q incluyendo las preferencias proporcionadas, y r es un número entero de desde 0 hasta 4, limitado por el número de posiciones disponibles en cada grupo Q. Además, cuando el punto de unión entre (R)_r y el grupo Q se ilustra como flotante, (R)_r puede unirse a cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible del grupo Q. Puesto que Q-28, Q-29, Q-35, Q-36, Q-37, Q-38, Q-39, Q-40, Q-41 y Q-42 tienen
 40 sólo una posición disponible, para estos grupos Q r se limita a los números enteros 0 ó 1, y siendo r 0 significa que el grupo Q no está sustituido y está presente un hidrógeno en la posición indicada por (R)_r.

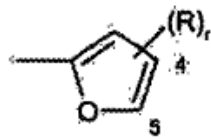
Ilustración 1



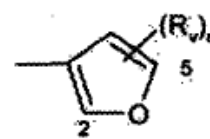
Q-1



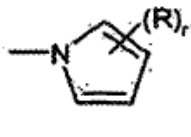
Q-2



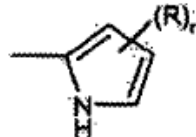
Q-3



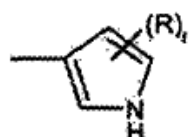
Q-4



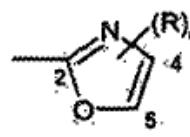
Q-5



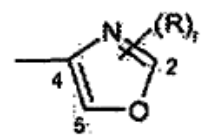
Q-6



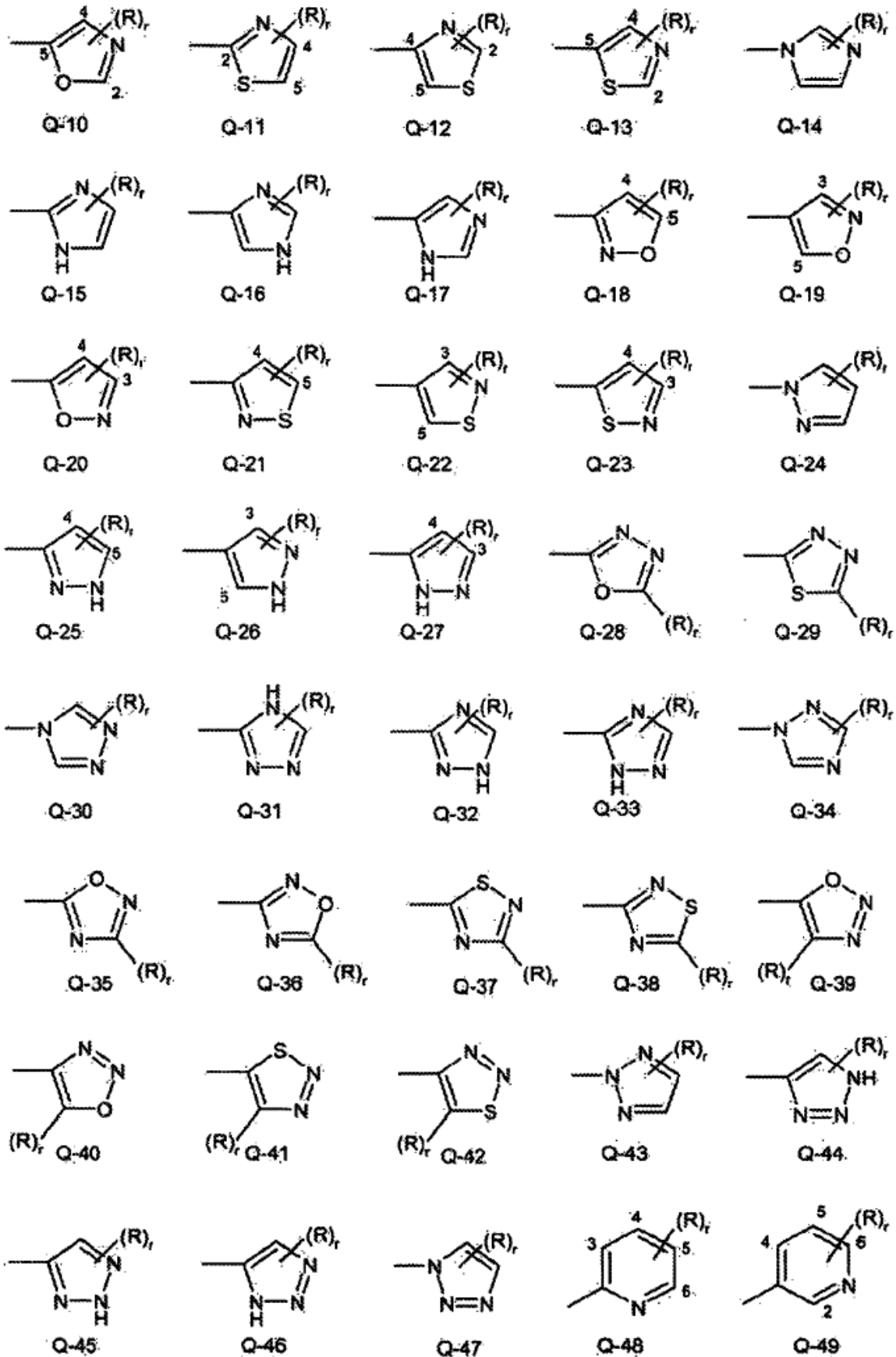
Q-7

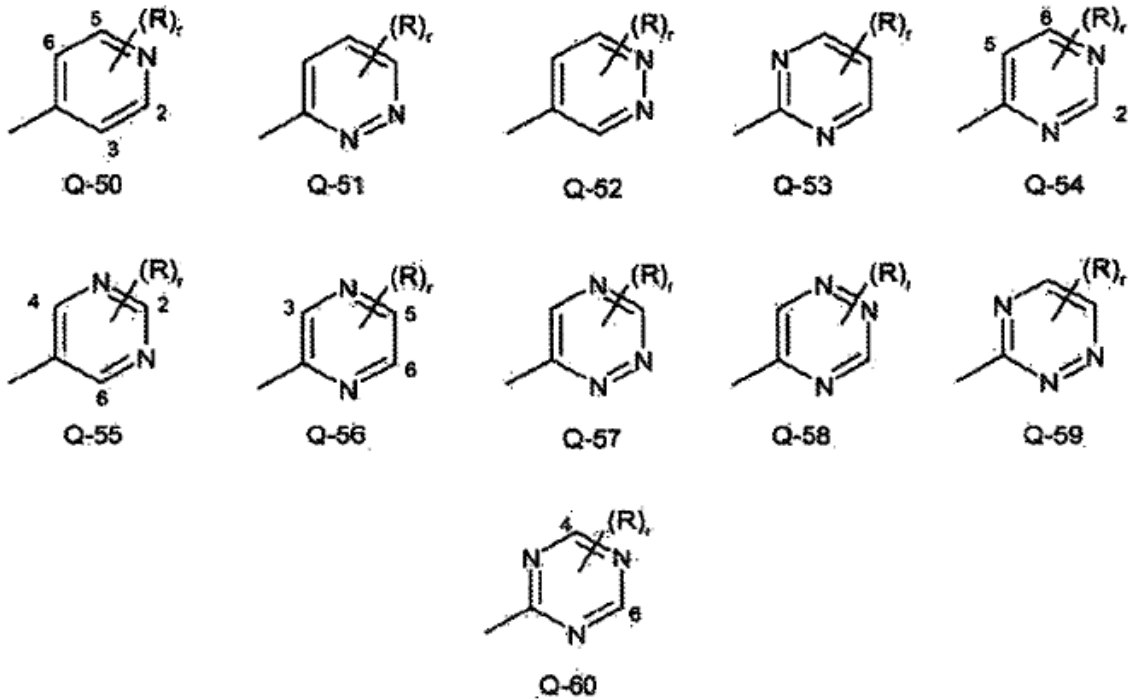


Q-8



Q-9

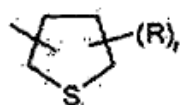




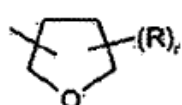
5 Un grupo adicional de radicales heterocíclicos adecuados comprende, por ejemplo, un anillo heteroalifático o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros que tiene desde 1 hasta 4, preferiblemente desde 1 hasta 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, que está no sustituido o sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes definidos anteriormente para Q incluyendo por tanto las preferencias proporcionadas.

10 Los ejemplos de anillos heteroalifáticos o parcialmente insaturados incluyen los radicales ilustrados en la ilustración 2 a continuación, en la que R y r son tal como se definieron anteriormente incluyendo las preferencias proporcionadas. En lo que respecta al punto de unión entre (R)_r y el grupo Q, se aplica lo mismo que se mencionó anteriormente para los radicales Q-1 a Q-60.

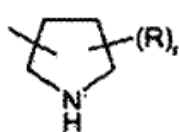
Ilustración 2



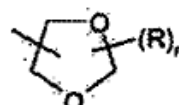
Q-61



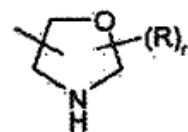
Q-62



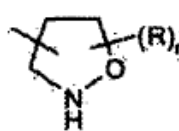
Q-63



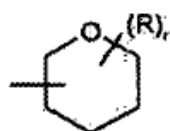
Q-64



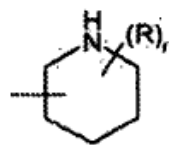
Q-65



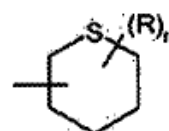
Q-66



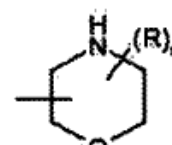
Q-67



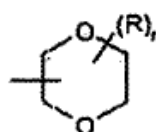
Q-68



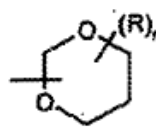
Q-69



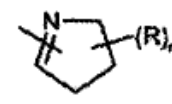
Q-70



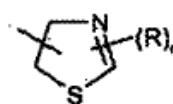
Q-71



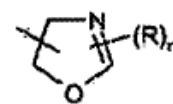
Q-72



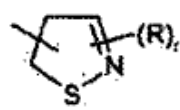
Q-73



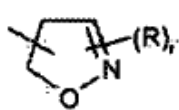
Q-74



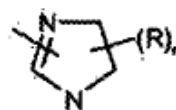
Q-75



Q-76



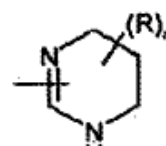
Q-77



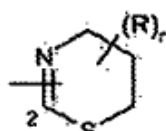
Q-78



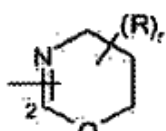
Q-79



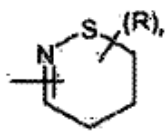
Q-80



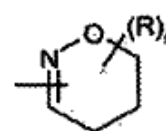
Q-81



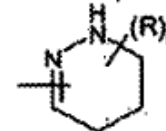
Q-82



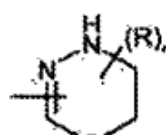
Q-83



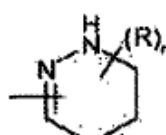
Q-84



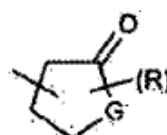
Q-85



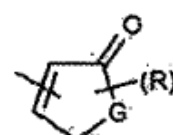
Q-86



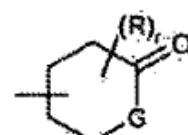
Q-87



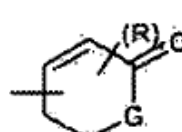
Q-88



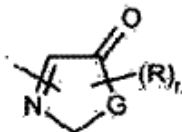
Q-89



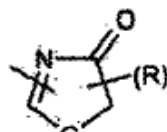
Q-90



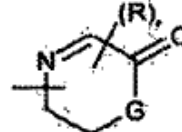
Q-91



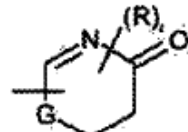
Q-92



Q-93

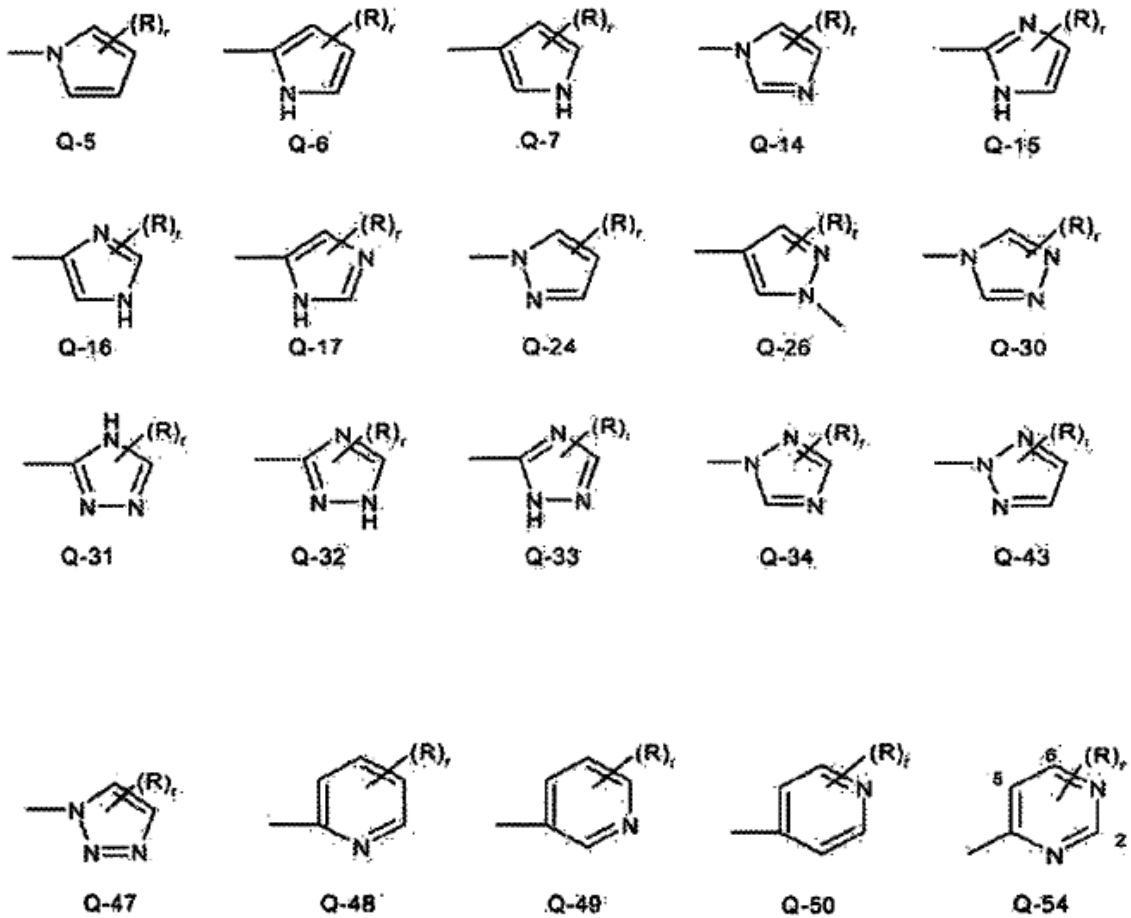


Q-94



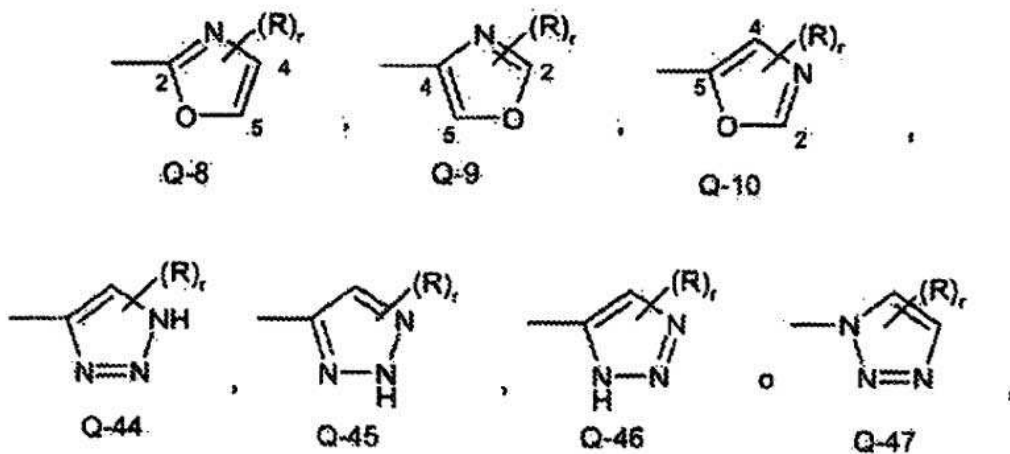
Q-95

Un radical heterocíclico preferido Q es de fórmula



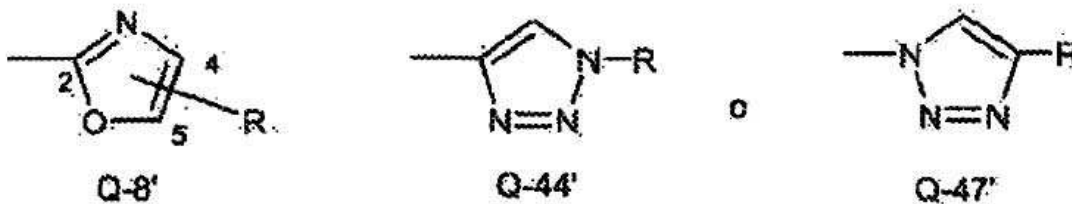
5 en la que $(R)_r$ es de 0 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo proporcionado para Q incluyendo las preferencias. Se prefiere particularmente para Q el radical no sustituido Q-34, Q-43 o Q-47, en el que r es 0 en cada caso. Según una realización adicional preferida, Q es un radical proporcionado anteriormente Q-8, Q-44 o Q-47, en el que para R y r se aplican cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente y a continuación.

10 Según una realización adicional preferida de la invención, Q es un radical de fórmula



en la que r es 1, R es un radical $-(alk)-C(W')-NR_5''R_7$, (alk) es alquileo C_1-C_4 ramificado o de cadena lineal, W' es Q o S, y R_5'' y R_7 son cada uno tal como se definieron anteriormente.

Un radical Q particularmente preferido es un radical de fórmula

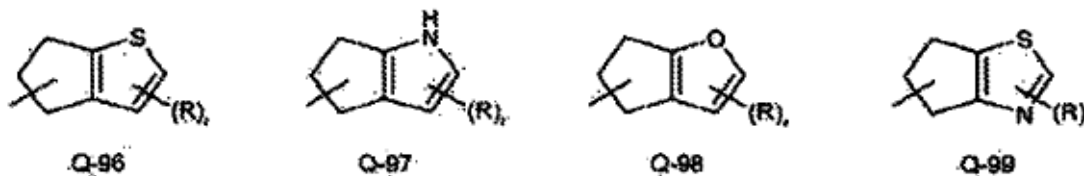


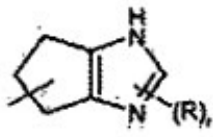
- 5 en la que R es un radical $-(alk)-C(O)-NHR_7$, (alk) es metileno o 1,2-etileno, en particular metileno, y R_7 es alquilo C_1-C_6 que está no sustituido o sustituido con halógeno, ciano o piridilo, o es alquínilo C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 .

- 10 Un sistema de anillos heterobíclicos condensados adecuado comprende por ejemplo un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene desde 1 hasta 4, preferiblemente desde 1 hasta 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, al que está unido un anillo anillado; además dicho sistema bicíclico condensado está no sustituido o sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes definidos anteriormente para Q incluyendo las preferencias proporcionadas. Los anillos pueden ser anillo saturado o anillos insaturados.

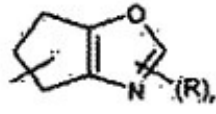
Se ilustran ejemplos de sistemas de anillos heterobíclicos condensados Q en la ilustración 3 a continuación.

Ilustración 3

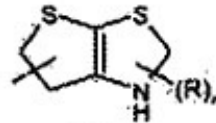




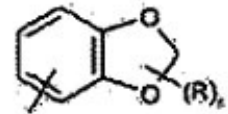
Q-100



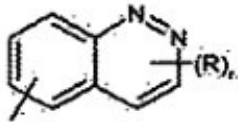
Q-101



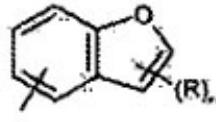
Q-102



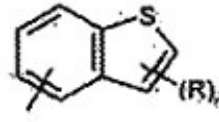
Q-103



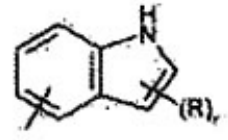
Q-104



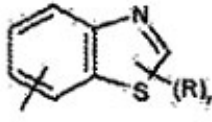
Q-105



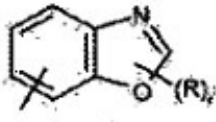
Q-106



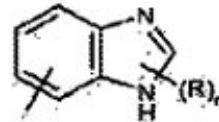
Q-107



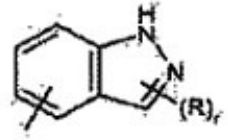
Q-108



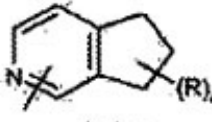
Q-109



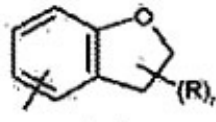
Q-110



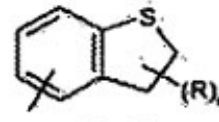
Q-111



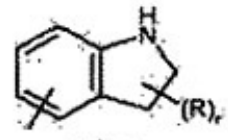
Q-112



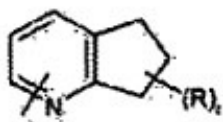
Q-113



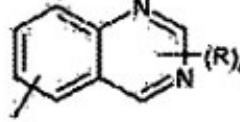
Q-114



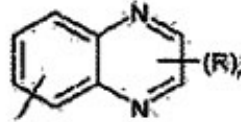
Q-115



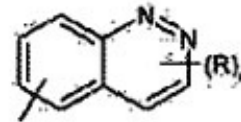
Q-116



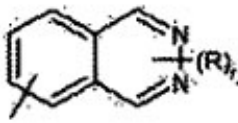
Q-117



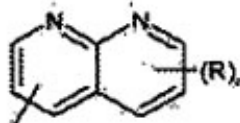
Q-118



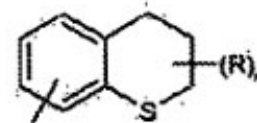
Q-119



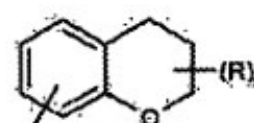
Q-120



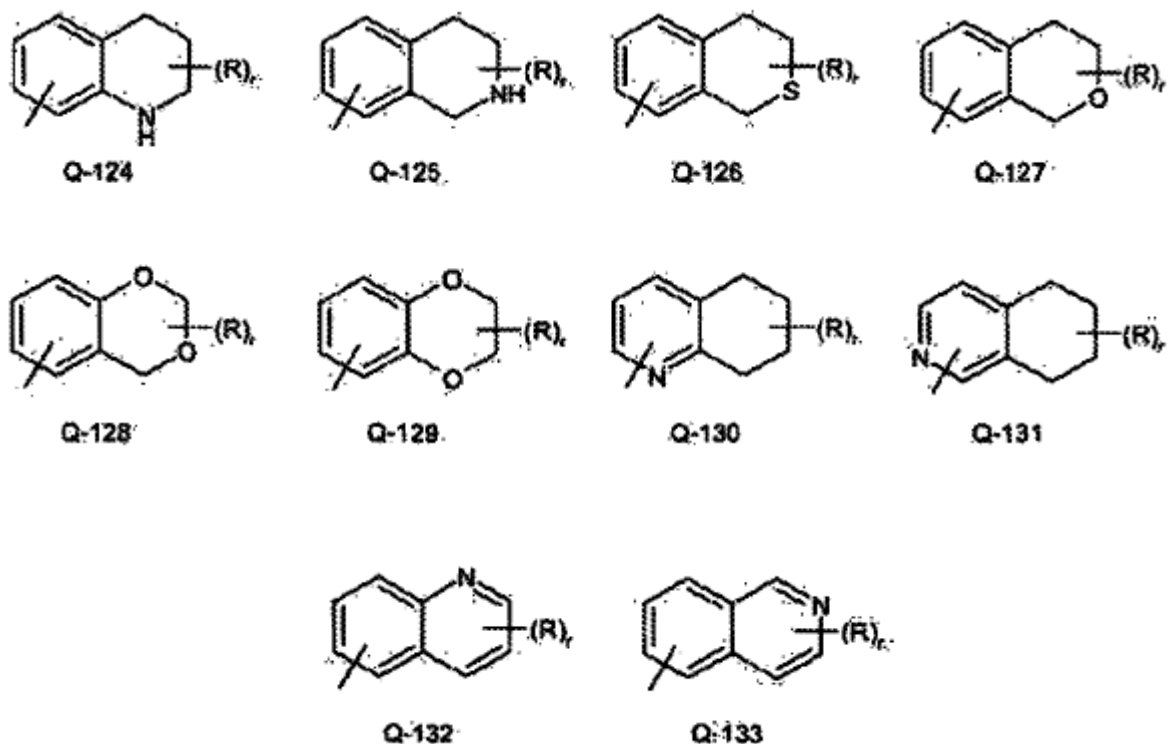
Q-121



Q-122

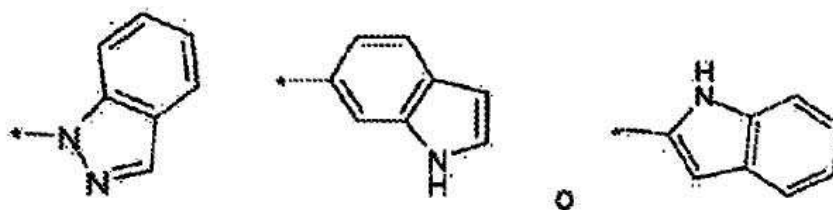


Q-123



5 en los que para (R)_r se aplican cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente. En la ilustración 3 anterior, cuando el punto de unión en el grupo Q se ilustra como flotante, el grupo Q puede unirse al resto de la fórmula (I) a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible del grupo Q mediante sustitución de un átomo de hidrógeno. Además, cuando el punto de unión entre (R) y el grupo Q se ilustra como flotante, (R)_r puede unirse a cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible del grupo Q.

Incluso se prefiere más para Q el radical no sustituido Q-105, Q-106, Q-107, Q-108, Q-109, Q-110 o Q-111, en el que r es 0 en cada caso. Se prefieren particularmente estructuras bicíclicas condensadas Q de fórmula



10 Q' tiene independientemente el significado de Q incluyendo las preferencias proporcionadas anteriormente. Q' es lo más preferiblemente un radical fenilo que está no sustituido o sustituido tal como se definió anteriormente para Q, o es un radical Q-1 a Q-60 tal como se indica en la ilustración 1, en el que para R y r se aplican cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente. Se prefiere particularmente para Q' fenilo que está no sustituido o sustituido con de 1 a 3, en particular 1 ó 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, haloalcoxilo C₁-C₂, haloalquiltio C₁-C₂, ciano, nitro y fenilo y fenoxilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, haloalcoxilo C₁-C₂, ciano o nitro; o es un radical Q-5, Q-6, Q-7, Q-14, Q-15, Q-16, Q-17, Q-24, Q-26, Q-30, Q-31, Q-32, Q-33, Q-34, Q-43, Q-47, Q-48, Q-49, Q-50 y Q-54, en el que r es 0.

20 Q'' tiene independientemente el significado de Q incluyendo las preferencias proporcionadas anteriormente, Q'' es lo más preferiblemente un radical Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50, en el que para R y r se aplican cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente. Se prefiere particularmente para Q'' el radical Q-34 o Q-48, en el que r es 0.

Z como halógeno indica preferiblemente Br, Cl o F, en particular Br.

Si Z es un grupo -C(W)-NR₅R₆, W es preferiblemente O.

R₅, R₅' y R₅" son cada uno independientemente del otro preferiblemente H, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₇ o alcóxicarbonilo C₂-C₇, más preferiblemente, H, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₄ o alcóxicarbonilo C₂-C₄, en particular H.

5 R₆ es preferiblemente alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, alcóxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₂, ciano, nitro, alcóxicarbonilo C₂-C₄, alcanoilo C₂-C₄, alquilcarbonilamino C₂-C₅ o un radical Q', en el que Q' tiene independientemente el significado de Q incluyendo las preferencias proporcionadas.

10 R₆ es más preferiblemente alquilo C₁-C₄ que está sustituido con halógeno, alcóxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₂, ciano, nitro, alcóxicarbonilo C₂-C₄, alcanoilo C₂-C₄, alquilcarbonilamino C₂-C₅ o con un radical Q', en el que Q' tiene independientemente el significado de Q incluyendo las preferencias proporcionadas.

R₆ es incluso más preferiblemente alquilo C₁-C₄ que está sustituido con halógeno, ciano, nitro o un radical Q', en el que Q' es un radical proporcionado anteriormente Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50, en el que para R y r se aplican cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente.

15 R₆ es de manera particularmente preferible alquilo C₁-C₂ que está sustituido con halógeno, especialmente con flúor, o con el radical Q-34 o Q-48, en el que r es en cada caso 0.

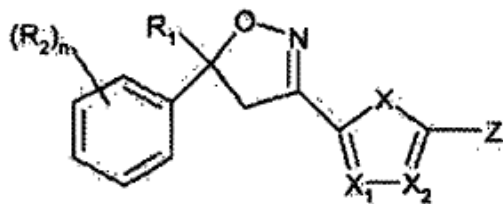
20 R₇ es preferiblemente alquilo C₁-C₆ que está no sustituido o sustituido con halógeno, alcóxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₂, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₄, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, o piridilo, pirimidilo o tiazolilo que está cada uno mono- o disustituido con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂, o R₇ es alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆. R₇ es más preferiblemente alquilo C₁-C₆ que está no sustituido o sustituido con halógeno, alcóxilo C₁-C₂, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₂, piridilo, pirimidilo o tiazolilo, o R₇ es alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆. R₇ es en particular alquilo C₁-C₆ que está no sustituido o sustituido con halógeno, ciano o piridilo, o es alquino C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄.

25 Z es preferiblemente halógeno; o un radical Q-5, Q-6, Q-7, Q-14, Q-15, Q-16, Q-17, Q-24, Q-26, Q-30, Q-31, Q-32, Q-33, Q-34, Q-43, Q-47, Q-48, Q-49, Q-50 y Q-54, en el que para R y r se aplican cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente; o es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en el que R₅ es H, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₄ o alcóxicarbonilo C₂-C₄ y R₆ es alquilo C₁-C₄ que está sustituido con halógeno, ciano, nitro o un radical Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50, en el que para R y r se aplican independientemente cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente.

30 Z es lo más preferiblemente halógeno; o un radical Q-34, Q-43 o Q-47, en el que cada r es 0; o es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en el que R₅ es H y R₆ es alquilo C₁-C₄ que está sustituido con halógeno o un radical Q-34 o Q-48, en el que cada r es 0.

35 Según una realización adicional preferida de la invención, Z es un radical -C(W)-NR₅R₆, en el que W es O o S, para R₅ se aplican las preferencias y los significados proporcionados anteriormente, y R₆ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un radical -C(W')-NR₅"R₇, en el que para W', R₅" y R₇ se aplican las preferencias y los significados proporcionados anteriormente. Z es lo más preferiblemente un radical -C(O)-NR₅R₆, en el que R₅ es H, R₆ es alquilo C₁-C₄ sustituido con -C(O)-NR₅"R₇, en particular metilo sustituido con -C(O)-NR₅"R₇, en el que R₅" es en cada caso H, y R₇ es alquilo C₁-C₆ que está no sustituido o sustituido con halógeno, ciano o piridilo, o es alquino C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄.

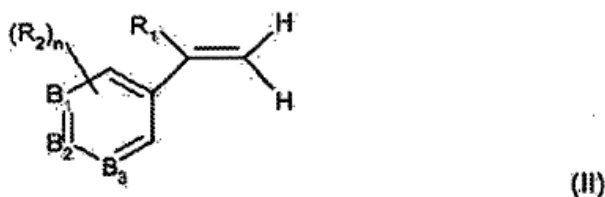
Según una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula



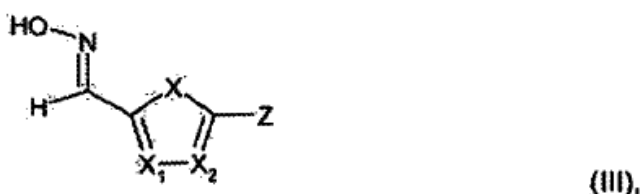
(Ia)

40 incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos y sales del mismo, en el que para R₁, R₂, X, X₁, X₂, Z y n se aplican cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente.

- En particular, n es un número entero de desde 1 hasta 3, R₁ es alquilo C₁-C₃ sustituido con halógeno, cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆ y ciano, X es S(O)_m, O o NR₅', m es un número entero de desde 0 hasta 2, R₅' es H o alquilo C₁-C₂, uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃', R₃' es H o alquilo C₁-C₂, y Z es halógeno; o un radical Q-5, Q-6, Q-7, Q-14, Q-15, Q-16, Q-17, Q-24, Q-26, Q-30, Q-31, Q-32, Q-33, Q-34, Q-43, Q-47, Q-48, Q-49, Q-50 y Q-54, en el que para R y r se aplican cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente; o es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en el que R₅ es H, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₄ o alcocarbonilo C₂-C₄ y R₆ es alquilo C₁-C₄ que está sustituido con halógeno, ciano, nitro o un radical Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50, en el que para R y r se aplican independientemente cada una de las preferencias y los significados proporcionados anteriormente.
- Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) anterior, en la que n es un número entero de desde 1 hasta 3, R₁ es CF₃, cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆ y ciano, X es S(O)_m, m es un número entero de desde 0 hasta 2, en particular 0, uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃', R₃' es H o alquilo C₁-C₂, y Z es un radical Q-34, en el que r es 0; o es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en el que R₅ es H y R₆ es alquilo C₁-C₄ que está sustituido con halógeno o un radical Q-34 o Q-48, en el que cada r es 0.
- Una realización particularmente preferida adicional de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) anterior, en la que n es un número entero de desde 1 hasta 3, R₁ es CF₃, cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆ y ciano, X es S(O)_m, m es un número entero de desde 0 hasta 2, uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃', R₃' es H o alquilo C₁-C₂, y Z es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en el que R₅ es H y R₆ es alquilo C₁-C₂, en particular metilo, sustituido en cada caso con un radical -C(O)-NR₅R₇, en el que R₅' es H y R₇ es alquilo C₁-C₆ que está no sustituido o sustituido con halógeno, ciano o piridilo, o es alquililo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄.
- Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede presentar efectos beneficiosos cuando está enriquecido en relación con el/los otro(s) estereoisómero(s) o cuando se separa del/de los otro(s) estereoisómero(s). Adicionalmente, el experto en la técnica sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales o como una forma ópticamente activa. Un experto en la técnica apreciará que no todos los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos puesto que el nitrógeno requiere un par solitario disponible para la oxidación para dar el óxido; un experto en la técnica reconocerá los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno que pueden formar N-óxidos. Un experto en la técnica también reconocerá que las aminas terciarias pueden formar N-óxidos. Un experto en la técnica conoce bien métodos sintéticos para la preparación de N-óxidos de anillo heterocíclicos y aminas terciarias, incluyendo la oxidación de anillos heterocíclicos y aminas terciarias con peroxiácidos tales como ácido peracético y m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de t-butilo, perborato de sodio y dioxiranos tales como dimetildioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos se han descrito y revisado extensamente en la bibliografía.
- Un experto en la técnica reconoce que debido al entorno y en condiciones fisiológicas las sales de compuestos químicos están en equilibrio con sus formas de no sales correspondientes, las sales comparten la utilidad biológica de las formas de no sales. Por tanto, una amplia variedad de sales de los compuestos de fórmula (I) son útiles para el control de plagas de invertebrados (es decir, son adecuadas en veterinaria o agricultura). Las sales de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico o valérico. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido tal como un ácido carboxílico o fenol, las sales también incluyen las formadas con bases orgánicas o inorgánicas tales como piridina, trietilamina o amoniaco, o amidas, hidruros, hidróxidos o carbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o bario. Por consiguiente, la presente invención comprende compuestos seleccionados de fórmula (I), N-óxidos y sales aceptables en veterinaria y adecuadas en agricultura de los mismos.
- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, en analogía a los procedimientos expuestos en el documento WO 2007/75459 en las páginas 29-31. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) pueden prepararse, por ejemplo, mediante cicloadición de un compuesto de fórmula



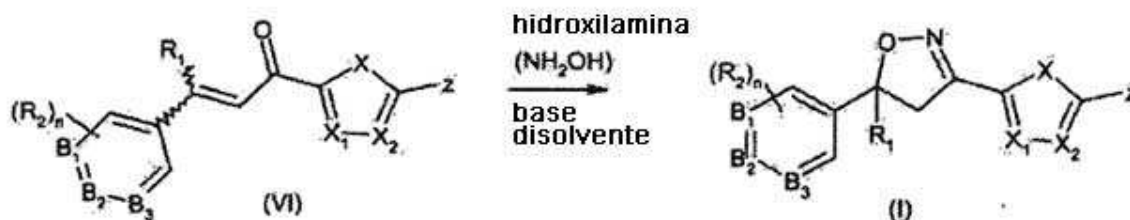
con un óxido de nitrilo derivado de una oxima de fórmula



en las que B₁-B₃, R₁, R₂, X, X₁, X₂ y Z tienen cada uno el significado proporcionado anteriormente.

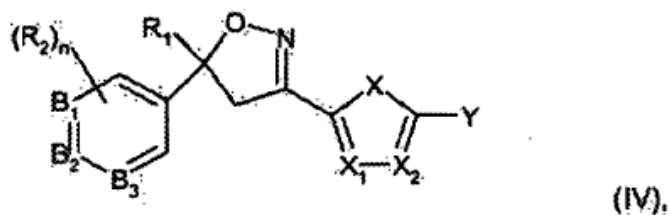
- 5 La reacción avanza normalmente a través de la intermediación de un cloruro de hidroxamilo generado *in situ*. En un procedimiento típico, se combina un reactivo de cloración tal como hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida o cloramina-T con la oxima en presencia de estireno. Dependiendo de las condiciones, pueden ser necesarias bases de amina tales como piridina o trietilamina. La reacción se ejecuta en una amplia variedad de disolventes incluyendo tetrahidrofurano, dietil éter, cloruro de metileno, dioxano y tolueno con temperaturas óptimas que oscilan entre la
- 10 temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) o (Ia) también pueden prepararse mediante un procedimiento en analogía al documento WO2009/025983, en el que un compuesto de fórmula (VI) se pone en contacto con hidroxilamina y una base para formar un isoxazol de fórmula (I)



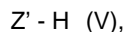
- 15 en las que B₁-B₃, R₁, R₂, X, X₁, X₂, Z y n tienen cada uno el significado proporcionado anteriormente. La reacción puede realizarse tal como se describe en el documento WO2009/025983 en las páginas 29-31. Además, se dan a conocer asimismo rutas sintéticas para preparar el producto intermedio de fórmula (VI) en el documento WO2009/025983 en las páginas 31-34.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) o (Ia), en los que Z es un anillo heterocíclico con enlaces a N de 5 miembros también pueden prepararse mediante desplazamiento directo de un grupo saliente de fórmula



en la que B₁-B₃, R₁, R₂, X, X₁ y X₂, tienen cada uno el significado proporcionado anteriormente e Y es halógeno, por

ejemplo Br o F, tosilato, triflato o nitro, con un compuesto de fórmula

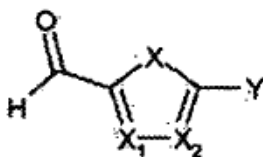


en la que Z' es un anillo heterocíclico de azol, en presencia de una base. Los anillos heterocíclicos de azol típicos de fórmula (V) incluyen pirazoles, imidazoles, triazoles y tetrazoles opcionalmente sustituidos. Pueden desplazarse bromuros con el uso de yoduro de cobre y un catalizador de paladio, véase por ejemplo Kanemasa *et al.*, European Journal of Organic Chemistry, 2004, 695-709. Para el desplazamiento directo de flúor la reacción se ejecuta normalmente en un disolvente aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida y en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio o potasio.

Otro procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o (Ia), en los que Z es un grupo -C(W)-NR₅R₆, incluye la aminocarbonilación de un yoduro o bromuro de arilo de la fórmula anterior (IV), en la que Y es Br o I, con un compuesto de amina HNR₅R₆ y CO. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un catalizador de paladio bajo atmósfera de CO. Muchos catalizadores son útiles para este tipo de transformación; un catalizador típico es tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). Son adecuados disolventes tales como 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilacetamida o tolueno. El método puede realizarse a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas, por ejemplo de desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C, especialmente de desde 60 hasta 110°C.

Se conocen los compuestos de fórmula (II), por ejemplo, del documento WO 2006/49459 o pueden prepararse en analogía a los métodos dados a conocer en ese documento.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse, por ejemplo, en primer lugar protegiendo el grupo aldehído de un compuesto de fórmula



IIIa.

en la que X, X₁ y X₂ son cada uno tal como se describieron anteriormente e Y es un grupo saliente tal como se describió anteriormente, por ejemplo, convirtiéndolo en un acetal cíclico, introduciendo luego un radical Z adecuado que sustituye a Y mediante métodos conocidos de manuales de química orgánica, desprotegiendo después de eso el aldehído y convirtiéndolo en un compuesto de hidroximiino de fórmula III de una manera conocida del documento WO 2007175459.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención son notables por su amplio espectro de actividad y son principios activos valiosos para su uso en el control de plagas. Son particularmente adecuados en el control de ectoparásitos y hasta un cierto grado también para controlar endoparásitos sobre y en animales y en el campo de la higiene, tolerándose bien al mismo tiempo por animales de sangre caliente.

Se entiende que los animales en el contexto de la invención incluyen animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como pollos, pavos, pintadas y gansos, animales de peletería tales como visones, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales de compañía tales como hurones, cobayas, ratas, hámsteres, gatos y perros, y también seres humanos.

En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros (acáridos y garrapatas), y crustáceos (piojos marinos). Éstos incluyen insectos de los siguientes órdenes: Lepidoptera, Coleoptera, Homoptera, Hemiptera, Heteroptera, Diptera, Dictyoptera, Thysanoptera, Orthoptera, Anoplura, Siphonaptera, Mallophaga, Thysanura, Isoptera, Psocoptera e Hymenoptera. Sin embargo, los ectoparásitos que pueden mencionarse en particular son los que causan problemas a seres humanos o animales y portan patógenos, por ejemplo moscas tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, moscas picadoras tales como *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, tábanos (tabánidos) con las subfamilias de Tabanidae tales como *Haematopota spp.* (por ejemplo *Haematopota pluvialis*) y *Tabanus spp.* (por ejemplo *Tabanus nigrovittatus*) y Chrysopsinae tales como *Chrysops spp.* (por ejemplo *Chrysops caecutiens*); hipobóscidos tales como *Melophagus ovinus* (piojo de ovejas); moscas tsetse, tales como *Glossinia spp.*; otros insectos picadores como mosquillas, tales como Ceratopogonidae (mosquillas picadoras), Simuliidae (moscas negras), Psychodidae (moscas de arena); pero también insectos chupadores de sangre, por ejemplo

mosquitos, tales como *Anopheles spp.*, *Aedes spp.* y *Culex spp.*, pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de gatos y perros), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, piojos chupadores de sangre (Anoplura) tales como *Linognathus spp.*, *Haematopinus spp.*, *Solenopotes spp.*, *Pediculus humanis*; pero también piojos masticadores (Mallophaga) tales como *Bovicola (Damalinia) ovis*, *Bovicola (Damalinia) bovis* y otros *Bovicola spp.* Los ectoparásitos también incluyen miembros del orden Acarina, tales como acáridos (por ejemplo *Chorioptes bovis*, *Cheyletiella spp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus spp.*, *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates spp.* y garrapatas. Representantes conocidos de garrapatas son, por ejemplo, los géneros *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, que infestan preferiblemente animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como pollos, pavos, pintadas y gansos, animales de peletería tales como visones, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales de compañía tales como hurones, cobayas, ratas, hámsteres, gatos y perros, pero también seres humanos. Los compuestos de fórmula (I) según la invención también son activos contra todos los estadios de desarrollo o individuales de plagas de animales que muestran sensibilidad normal, así como las que muestran resistencia a parasiticidas ampliamente usados. Esto es especialmente cierto para insectos resistentes y miembros del orden Acarina. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención puede manifestarse por sí mismo directamente, es decir, destruyendo las plagas o bien inmediatamente o bien tras haber transcurrido algún tiempo, por ejemplo cuando se produce la muda, o destruyendo sus huevos, o indirectamente, por ejemplo reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión, correspondiendo una buena eficacia a una tasa pesticida (mortalidad) de al menos el 50 al 60%. Los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse contra plagas de higiene, especialmente del orden Diptera de las familias de los Muscidae, Sarcophagidae, Anophilidae y Culicidae; los órdenes Orthoptera, Dictyoptera (por ejemplo la familia Blattidae (cucarachas), tal como *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) e Hymenoptera (por ejemplo las familias Formicidae (hormigas) y Vespidae (avispas).

Sorprendentemente, los compuestos de fórmula (I) también son eficaces contra ectoparásitos de peces, especialmente la subclase de Copepoda (por ejemplo el orden Siphonostomatoida (piojos marinos), tolerándose bien al mismo tiempo por los peces.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse contra plagas de higiene, especialmente del orden Diptera de las familias Sarcophagidae Anophilidae y Culicidae; los órdenes Orthoptera, Dictyoptera (por ejemplo la familia Blattidae) e Hymenoptera (por ejemplo la familia Formicidae). Los compuestos de fórmula (I) también tienen eficacia sostenible sobre insectos y acáridos parásitos de plantas. En el caso de arañuelas del orden Acarina, son eficaces contra huevos, ninfas y adultos de Tetranychidae (*Tetranychus spp.* y *Panonychus spp.*). Tienen actividad alta contra insectos chupadores del orden Homoptera, especialmente contra plagas de las familias Aphididae, Delphacidae, Cicadellidae, Psyllidae, Laciidae, Diaspididae y Eriophyidae (por ejemplo ácaro de la herrumbre en cítricos); los órdenes Hemiptera, Heteroptera y Thysanoptera, y en los insectos que comen plantas de los órdenes Lepidoptera, Coleoptera, Diptera y Orthoptera.

Son similarmente adecuados como insecticida para el suelo contra plagas en el suelo. Los compuestos de fórmula (I) por tanto son eficaces contra todos estadios de desarrollo de insectos chupadores e insectos comedores en cultivos tales como cereales, algodón, arroz, maíz, soja, patatas, vegetales, fruta, tabaco, lúpulos, cítricos, aguacates y otros cultivos. Los compuestos de fórmula I también son eficaces contra nemátodos de plantas de las especies *Meloidogyne*, *Heterodera*, *Pratylenchus*, *ditylenchus*, *Radopholus*, *Rizoglyphus*, etc. Ciertos compuestos de fórmula (I) también parecen ser eficaces contra ciertas especies de helmintos.

Los helmintos son importantes comercialmente porque provocan enfermedades graves en mamíferos y aves de corral, por ejemplo en ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, asnos, camellos, perros, gatos, conejos, cobayas, hámsteres, pollos, pavos, pintadas y otras aves de cría, así como aves exóticas. Nemátodos típicos son: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascans*, *Bunostonum*, *Oesophagostonum*, *Charbertia*, *Tnchuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de Fasciolidae, especialmente *Fasciola hepatica*. La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula (I) según la invención corresponde a una tasa de mortalidad de al menos el 60-60% de las plagas mencionadas, más preferiblemente a una tasa de mortalidad de más del 90%, lo más preferiblemente de hasta el 95-100%. Los compuestos de fórmula (I) se emplean preferiblemente interna y externamente en forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes usados convencionalmente en la técnica de formulación y por tanto pueden procesarse de manera conocida para dar, por ejemplo, formulaciones líquidas (por ejemplo pipeta para la aplicación en la piel, unción dorsal, pulverización, emulsiones, suspensiones, disoluciones, concentrados emulsionables, concentrados en disolución), formulaciones semisólidas (por ejemplo cremas, pomadas, pastas, geles, preparaciones liposomales) y preparaciones sólidas (por ejemplo comprimidos de aditivos alimenticios incluyendo por ejemplo cápsulas, polvos incluyendo polvos solubles, gránulos, o incrustaciones del principio activo en sustancias poliméricas, como implantes y micropartículas). Al igual que con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan según los objetivos previstos y las circunstancias reinantes. La formulación, es decir, preparaciones que contienen el principio activo de fórmula (I), o combinaciones de estos principios activos con otros principios activos, y opcionalmente un adyuvante

sólido, semisólido o líquido, se producen en de manera conocida *per se*, por ejemplo mezclando, amasando o dispersando íntimamente los principios activos con composiciones de excipientes, por lo cual debe tenerse en consideración la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación.

5 Los disolventes en cuestión pueden ser: alcoholes (alifáticos y aromáticos), tales como alcohol bencílico, etanol, propanol, isopropanol o butanol, alcoholes grasos, tales como alcohol oleílico y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol éter, etilenglicol, etilenglicol monometil o -etil éter y butildioxitol, carbonatos, tales como carbonato de propileno, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o alcohol diacetanol y polietilenglicoles, tales como PEG 300. Además, las composiciones pueden comprender disolventes polares fuertes, 10 tales como N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, o agua, ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o palmitato de isopropilo, aceites vegetales, tales como aceite de colza, ricino, coco o soja, mono-, di-, triglicéridos sintéticos como por ejemplo monoestearato de glicerilo y triglicéridos de cadena media y también, si es apropiado, aceites de silicona. Los componentes mencionados también pueden servir como portador para formas de aplicación particuladas.

15 Como base de pomada en relación con componentes que contribuyen a la estructura pueden usarse los siguientes excipientes: sustancias a base de petróleo, tales como vaselina o parafinas, bases preparadas a partir de grasa de lana, como por ejemplo lanolina o alcoholes de lanolina, polietilenglicoles como por ejemplo macrogoles y bases de lípidos como por ejemplo fosfolípidos o triglicéridos, tales como aceites vegetales hidrogenados.

20 También puede requerirse el uso de emulsionantes, agentes humectantes y agentes de extensión, en general, lecitinas como lecitina de soja, sales de ácidos grasos con metales alcalinos y alcalinotérreos, sulfatos de alquilo como cetilestearilsulfato de sodio, colatos, alcoholes grasos como alcohol cetílico, esteroides como colesterol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano como polisorbato 20, ésteres de ácidos grasos de sorbitano como monolaureato de sorbitano, ésteres de ácidos grasos y éteres de alcoholes grasos de polyoxietileno como poloxil oleil éter, copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno tal como por ejemplo Pluronic™, ésteres de sacarosa como diestearato de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de poliglicerilo como oleato de poliglicerol y 25 ésteres de ácidos grasos como por ejemplo oleato de etilo o miristato de isopropilo.

Las formulaciones también pueden incluir agentes gelificantes y de rigidez, como por ejemplo derivados de poli(ácido acrílico), éteres de celulosa, poli(alcoholes vinílicos), polivinilpirrolidonas y dióxido de silicio finamente dispersado.

30 Como agentes poliméricos con propiedades de liberación controlada, pueden aplicarse derivados preparados mediante ejemplo de poli(ácido láctico), poli(ácido láctico coglicólico), polioctoéster, carbonato de polietileno, polianhídridos y almidón y matrices a base de PVC.

Puede ser necesaria la adición de potenciados de penetración como cetonas, sulfóxidos, amidas, ésteres de ácidos grasos y alcoholes grasos.

35 También pueden añadirse conservantes como ácido sórbico, alcohol bencílico y parabenos, y antioxidantes tales como por ejemplo alfa tocoferol.

El principio activo o combinaciones del principio activo también pueden aplicarse en cápsulas, como cápsulas blandas o cápsulas de gelatina duras.

40 Los aglutinantes para comprimidos y bolos pueden ser sustancias naturales poliméricas modificadas químicamente que son solubles en agua o en alcohol, tales como derivados de almidón, celulosa o proteínas (por ejemplo metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, etc. Los comprimidos también pueden contener cargas (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactona, etc.), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio), deslizantes (por ejemplo dióxido de silicio coloidal) y disgregantes (por ejemplo derivados de celulosa) y recubrimientos resistentes a ácido, como por ejemplo ésteres de ácido acrílico.

45 Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden usarse solos o en combinación con otros biocidas. Pueden combinarse con pesticidas que tienen la misma esfera de actividad por ejemplo para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad por ejemplo para ampliar el intervalo de actividad. También puede ser sensible de añadir los denominados repelentes. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de fórmula (I) que tiene una eficacia particular como adulticida, es decir, puesto que es eficaz en particular contra el estadio adulto 50 de los parásitos diana, la adición de un pesticida que en cambio ataque a los estadios juveniles de los parásitos puede ser muy ventajoso, o viceversa. De esta manera, se cubrirá la mayor parte de los parásitos que producen gran daño económico. Además, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones también pueden conducir a efectos sinérgicos, es decir, la cantidad total del principio activo puede reducirse, lo que es deseable desde un punto de vista ecológico. Se nombran grupos preferidos de parejas de

combinación y parejas de combinación especialmente preferidas a continuación, por lo cual las combinaciones pueden contener una o más de estas parejas además de un compuesto de fórmula (I). Parejas adecuadas en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo de actividad variable, que se nombran a continuación y que el experto en la técnica conoce desde hace mucho tiempo, por ejemplo inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores de crecimiento; principio activos que actúan como hormonas juveniles; principios activos que actúan como adulticidas; insecticidas de amplio espectro, acaricidas y nematocidas de amplio espectro; y también los antihelmínticos y las sustancias que disuaden a los insectos y/o acáridos bien conocidas, dichos repelentes o desprendedores. Se mencionan ejemplos no limitativos de insecticidas y acaricidas adecuados en el documento WO 2009/071500, compuestos n.^{os} 1-284 en las páginas 18-21. Se mencionan ejemplos no limitativos de antihelmínticos adecuados en el documento WO 2009/071500, compuestos (A1) - (A31) en la página 21. Se mencionan ejemplos no limitativos de repelentes y desprendedores adecuados en el documento WO 2009/071500, compuestos (R1)-(R3) en la página 21 y 22. Se mencionan ejemplos no limitativos de sinérgicos adecuados en el documento WO 2009/071500, compuestos (S1) - (S3) en la página 22. Especialistas en este campo conocen de la mejor manera dichas parejas en la mezcla. La mayoría se describen en diversas ediciones del Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, y otras en las diversas ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey, EE.UU. o en la bibliografía de patentes.

Como consecuencia de los detalles anteriores, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una preparación de combinación para el control de parásitos en animales de sangre caliente, caracterizada porque contiene, además de un compuesto de fórmula (I), al menos un principio activo adicional que tiene la misma o diferente esfera de actividad y al menos un portador fisiológicamente aceptable. La presente invención no se restringe a combinaciones de dos veces.

Como regla, las composiciones insecticidas y acaricidas según la invención contienen del 0,1 al 99% en peso, especialmente del 0,1 al 95% en peso de uno o más principios activos de fórmula (I), del 99,9 al 1% en peso, especialmente del 99,8 al 5% en peso de una mezcla sólida o líquida, que incluye del 0 al 25% en peso, especialmente del 0,1 al 25% en peso de un tensioactivo. La aplicación de las composiciones según la invención a los animales que van a tratarse puede tener lugar por vía tópica, por vía peroral, por vía parenteral o por vía subcutánea, estando presente la composición, por ejemplo, en forma de disoluciones, emulsiones, suspensiones, (soluciones orales), polvos, comprimidos, bolos, cápsulas, golosinas masticables, collares, marcas auriculares y formulaciones de unción dorsal. Se entiende que formulaciones tópicas preferidas se refiere a una disolución lista para usar en forma de formulación de pipeta para la aplicación en la piel, unción dorsal o pulverización que consiste a menudo en una dispersión o suspoemulsión o una combinación de principio activo y compuestos auxiliares de extensión. Se entiende que la expresión método de pipeta para la aplicación en la piel o unción dorsal se refiere a un concentrado listo para usar destinado a aplicarse de manera tópica y normal sobre el animal. Se prevé que este tipo de formulación se aplique directamente a un zona relativamente pequeña del animal, preferiblemente sobre el lomo y cuartos traseros del animal o en uno o varios puntos a lo largo de la línea del lomo y los cuartos traseros. Se aplica como un volumen bajo de aproximadamente 0,05 a 1 ml por kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 ml por kg, con un volumen total de desde 0,1 hasta 100 ml por animal, limitado preferiblemente hasta un máximo de aproximadamente 50 ml. Sin embargo, no hace falta decir que el volumen total tiene que adaptarse al animal que necesita el tratamiento y será claramente diferente, por ejemplo, en gatos jóvenes y en ganado. Estas formulaciones de unción dorsal y pipeta para la aplicación en la piel están diseñadas para extenderse por todo el animal proporcionando protección o tratamiento a casi cualquier parte del animal. Incluso si la administración se lleva a cabo aplicando un hisopo o pulverización de la formulación de unción dorsal o pipeta para la aplicación en la piel a una zona relativamente pequeña del pelaje, se observa que la sustancia activa se dispersa casi automáticamente a lo largo de amplias zonas del pelaje debido a la naturaleza extensible de los componentes en la formulación y ayudada por los movimientos del animal.

Formulaciones de unción dorsal o pipeta para la aplicación en la piel contienen de manera adecuada portadores, que promueven una rápida dispersión a lo largo de la superficie de la piel o en el pelaje del animal huésped, y generalmente se consideran como aceites de extensión. Portadores adecuados son por ejemplo disoluciones oleosas; disoluciones alcohólicas e isopropanólicas tales como disoluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleílico; disoluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato isopropílico, palmitato isopropílico, oxalato de ácido láurico, éster oleílico del ácido oléico, éster decílico del ácido oléico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, ésteres de ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C₁₂-C₁₈; disoluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico del ácido adipico, adipato de di-n-butilo o también disoluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso que esté presente adicionalmente un agente de dispersión, tal como uno conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilenglicol y los éteres y ésteres del mismo, propilenglicol o triglicéridos sintéticos.

Las disoluciones oleosas incluyen por ejemplo aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de pino, aceite de linaza o aceite de ricino. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en forma epoxidizada. También pueden usarse parafinas y aceites de silicona.

5 Una formulación de unción dorsal o pipeta para la aplicación en la piel contiene generalmente del 1 al 98,9% en peso de un compuesto de fórmula (I), del 0,1 al 80% en peso de agente de dispersión y del 1 al 98,9% en peso de disolvente. El método de unción dorsal o pipeta para la aplicación en la piel es especialmente ventajoso para su uso en animales de rebaño tales como ganado, caballos, ovejas o cerdos, en los que es difícil o requiere mucho tiempo tratar a todos los animales por vía oral o mediante inyección. Debido a su simplicidad, este método puede usarse también por supuesto para los demás animales, incluyendo mascotas o animales domésticos individuales, y se ve enormemente favorecido por los cuidadores de los animales, ya que a menudo puede llevarse a cabo sin la presencia especializada del veterinario.

10 Aunque se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final a menudo usará formulaciones diluidas. Sin embargo, esto depende del modo de administración. Productos administrados por vía oral se usan lo más a menudo en forma diluida o como aditivos de piensos, mientras que formulaciones de unción dorsal y pipeta para la aplicación en la piel comerciales son normalmente concentrados listos para usar. Tales composiciones también pueden contener aditivos adicionales, tales como estabilizadores, agentes antiespumantes, reguladores de viscosidad, agentes aglutinantes o de pegajosidad, así como otros principios activos, con el fin de
15 lograr efectos especiales.

Las composiciones insecticidas y acaricidas de este tipo, que se usan por el usuario final, forman similarmente a constituyente de la presente invención.

20 En cada uno de los procedimientos según la invención para el control de plagas o en cada una de las composiciones de control de plagas según la invención, los principios activos de fórmula (I) pueden usarse en todas sus configuraciones estéricas o en mezclas de las mismas.

25 La invención también incluye un método de protección profiláctica de animales, especialmente ganado productivo, animales domésticos y mascotas, contra helmintos parásitos, que se caracteriza porque los principios activos de fórmula (I) o las formulaciones de principio activo preparadas a partir de los mismos se administran a los animales como aditivo al pienso, o en las bebidas o también en forma sólida o líquida, por vía oral o mediante inyección o por vía parenteral. La invención también incluye los compuestos de fórmula (I) según la invención para su uso en uno de dichos procedimientos.

Los siguientes ejemplos sirven simplemente para ilustrar la invención sin restringirla, representando el término principio activo cualquier sustancia tal como se describe en los ejemplos de preparación.

En particular, se preparan formulaciones preferidas tal como sigue:

30 (% = porcentaje en peso)

Ejemplos de formulaciones

| | | | |
|-----|-------------------------------------|-----|-----|
| 1. | Granulado | a) | b) |
| (i) | principio activo | 5% | 10% |
| | caolín | 94% | - |
| | ácido silícico altamente dispersado | 1% | - |
| | atapulgita | - | 90% |

El principio activo se disuelve en cloruro de metileno, se pulveriza sobre el portador y se concentra posteriormente el disolvente mediante evaporación a vacío. Los granulados de este tipo pueden mezclarse con el pienso del animal.

| | | |
|------|---------------------------|-----|
| (ii) | principio activo | 3% |
| | polietilenglicol (pm 200) | 3% |
| | caolín | 94% |

(pm = peso molecular)

35 El principio activo finamente molido se aplica de manera uniforme en una mezcladora al caolín que se ha

ES 2 395 704 T3

humedecido con polietilenglicol. De esta manera, se obtienen gránulos recubiertos libres de polvo.

2. Comprimidos o bolos

| | | |
|----|--------------------------------------|--------|
| I | principio activo | 33,00% |
| | metilcelulosa | 0,80% |
| | ácido silícico, altamente dispersado | 0,80% |
| | almidón de maíz | 8,40% |
| II | lactosa, crist. | 22,50% |
| | almidón de maíz | 17,00% |
| | celulosa, microcrist, | 16,50% |
| | estearato de magnesio | 1,00% |

5 I Se agita la metilcelulosa en agua. Tras haberse hinchado el material, se agita en ácido silícico y se suspende homogéneamente la mezcla. Se mezclan el principio activo y el almidón de maíz. Se trabaja la suspensión acuosa para dar esta mezcla y se amasa hasta producir una masa. Se granula la masa resultante a través de un tamiz 12 M y se seca.

II Se mezclan meticulosamente todos los 4 excipientes.

III Se mezclan las mezclas preliminares obtenidas según I y II y se prensan para dar comprimidos o bolos.

3. Inyectables

- A. Vehículo oleoso (liberación lenta)
 - (i) principio activo 0,1-1,0 g
aceite de cacahuete hasta 100 ml
 - (ii) principio activo 0,1-1,0 g
aceite de sésamo hasta 100 ml

10 Preparación: Se disuelve el principio activo en parte del aceite mientras que se agita y, si se requiere, con calentamiento suave, luego tras enfriar se completa hasta el volumen deseado y se esteriliza por filtración a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,22 μm .

B Disolvente miscible en agua (tasa de liberación promedio)

- (i) principio activo 0,1-1,0 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal) 40 g
1,2-propenodiol hasta 100 ml
- (ii) principio activo 0,1-1,0 g
glicerol dimetil cetal 40 g
1,2-propanodiol hasta 100 ml

Preparación: Se disuelve el principio activo en parte del disolvente mientras que se agita, se completa hasta el

volumen deseado y se esteriliza por filtración a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,22 µm.

C. Disolución acuosa (liberación rápida)

- (i) principio activo 0,1-1,0 g
 - aceite de ricino polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno) 10 g
 - 1,2-propanodiol 20 g
 - alcohol bencílico 1 g
 - agua de inyec. hasta 100 ml
- (ii) principio activo 0,1-1,0 g
 - monooleato de sorbitano polietoxilado (20 unidades de óxido de etileno) 8 g
 - 4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal) 20 g
 - alcohol bencílico 1 g
 - agua de inyec. hasta 100 ml

5 Preparación: Se disuelve el principio activo en los disolventes y el tensioactivo, y se completa con agua hasta el volumen deseado. Se esteriliza por filtración a través de un filtro de membrana apropiado de 0,22 µm de tamaño de poro.

4. Unción dorsal

- (i) principio activo 5 g
 - miristato de isopropilo 10 g
 - isopropanol hasta 100 ml
- (ii) principio activo 2 g
 - laureato de hexilo 5 g
 - triglicérido de cadena media 15 g
 - etanol hasta 100 ml
- (iii) principio activo 2 g
 - oleato de oleilo 5 g
 - N-metilpirrolidona 40 g
 - isopropanol hasta 100 ml

5. Pipeta para la aplicación en la piel

- (i) principio activo 0-15 g
 - dietilenglicol monoéter hasta 100 ml
- (ii) principio activo 10-15 g

| | | |
|-------|------------------------|--------------|
| | palmitato de octilo | 10 g |
| | isopropanol | hasta 100 ml |
| (iii) | principio activo | 10-15 g |
| | isopropanol | 20 g |
| | alcohol bencílico | hasta 100 ml |
| 6. | Pulverización | |
| (i) | principio activo | 1 g |
| | isopropanol | 40 g |
| | carbonato de propileno | hasta 100 ml |
| (ii) | principio activo | 1 g |
| | propilenglicol | 10 g |
| | isopropanol | hasta 100 ml |

5 Los sistemas acuosos también pueden usarse preferiblemente para aplicación oral y/o intrarruminal. Las composiciones también pueden contener aditivos adicionales, tales como estabilizadores, por ejemplo cuando sea apropiado aceites vegetales epoxidados (aceite de coco, aceite de semilla de colza o aceite de soja epoxidados); antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes, agentes de pegajosidad, así como fertilizantes u otros principios activos para lograr efectos especiales.

También pueden añadirse a las composiciones descritas sustancias o aditivos biológicamente activos adicionales, que son neutros para los compuestos de fórmula (I) y no tienen un efecto perjudicial sobre el animal huésped que va a tratarse, así como vitaminas o sales minerales,.

10 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. La letra "h" significa hora. Los materiales de partida se conocen y están disponibles comercialmente de manera parcial o pueden producirse en analogía a métodos conocidos *per se*.

15 El análisis de las muestras purificadas se realiza en cada caso usando un sistema de autopurificación Waters (HPLC/EM) con una columna de fase inversa (Daisogel SP-120-ODS-AP de 5 µm, 150X3 mm) de Bischoff, Leonberg, Alemania. Se caracterizan las muestras mediante m/z y tiempo de retención. Los tiempos de retención proporcionados a continuación se refieren en cada caso al uso de un sistema de disolventes que comprende dos disolventes diferentes, disolvente A: H₂O + HCOOH al 0,01% y disolvente B: CH₃CN + HCOOH 0,01%. Dichos dos disolventes A y B se emplean a una velocidad de flujo de 2,00 ml/min. con un gradiente dependiente del tiempo tal como se proporciona en la tabla:

| Tiempo [min.] | A [%] | B [%] |
|---------------|-------|-------|
| 0,5 | 10 | 90 |
| 1,0 | 26 | 74 |
| 1,5 | 40 | 60 |
| 2,0 | 53 | 47 |
| 2,5 | 64 | 36 |

(continuación)

| Tiempo [min.] | A [%] | B [%] |
|---------------|-------|-------|
| 3,0 | 74 | 26 |
| 3,5 | 81 | 19 |
| 4,0 | 87 | 13 |
| 4,25 | 90 | 10 |
| 4,5 | 92 | 8 |
| 4,75 | 93 | 7 |
| 5,0 | 94 | 6 |
| 5,5 | 95 | 5 |
| 6,5 | 95 | 5 |

Ejemplo 1

- 5 Este ejemplo ilustra la preparación de (2,2,-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico.

(Compuesto 1.8 en la tabla 1)

10 **Etapa A:** Se añaden 3,3,3-trifluoropropeno (3,2 g), carbonato de potasio (4,6 g) y cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (0,2 g) a una disolución de ácido 3,5-diclorofenilborónico en THF (20 ml) bajo nitrógeno. Después de 3 horas a reflujo, se extingue la reacción con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se extrae entonces la fase orgánica con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto sobre gel de sílice (35 x 45 mm) usando heptano (150 ml) como eluyente para producir 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil)-vinil)-benceno (2,7 g), como un aceite incoloro. EM (HPLC/EM): sin ionización. Tiempo de retención: 5,10 min.

15 **Etapa B:** Se añaden etilenglicol (2,18 ml) y ácido p-toluenosulfónico (0,74 g) a una disolución de 2-bromo-3-metil-5-formiltiofeno (4,0 g) en tolueno (98 ml) en un aparato de Dean-Stark. Después de 18 horas a reflujo, se extingue la reacción con agua. Se separa la fase orgánica y se extrae tres veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto en una HPLC semipreparativa para producir 2-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3]dioxolano (4,04 g) como un aceite de color amarillo. EM (HPLC/EM): 250 (MH⁺). Tiempo de retención: 4,02 min.

25 **Etapa C:** Se añade BuLi (5,78 ml, 2,5 M en THF) a una disolución de 2-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3]dioxolano (3,0 g) en THF (120 ml) a -78°C. Después de 1 hora a -78°C, se burbujea suavemente CO₂ a través de la disolución de reacción durante 1 hora. Se añade entonces una disolución saturada de cloruro de amonio (48 ml) y se calienta lentamente la reacción hasta temperatura ambiente. Se añade HCl (1 N) hasta que se alcanza pH = 1 y se extrae tres veces la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto en una HPLC semipreparativa para producir ácido 5-[1,3]dioxolan-2-il-3-metil-tiofen-2-carboxílico (957 mg) como un sólido de color amarillento. EM (HPLC/EM): 215 (MH⁺). Tiempo de retención: 2,28 min.

30 **Etapa D:** Se añaden piridina (0,90 ml) y cloruro de tionilo (0,54 ml) a una disolución de ácido 5-[1,3]dioxolan-2-il-3-metiltiofen-2-carboxílico (400 mg) en THF (9 ml). Después de 20 horas a temperatura ambiente, se concentra a vacío la mezcla de reacción. Se disuelve el producto bruto en diclorometano (6 ml) y se añade a una disolución de 3,3,3-trifluoroetilamina (0,28 g) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina, 0,52 ml) en diclorometano (6 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se extingue la reacción con una disolución saturada de NaHCO₃. Se extrae tres veces la mezcla de reacción con diclorometano. Se extraen las fases orgánicas combinadas con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío para producir (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-[1,3]dioxolan-2-il-3-metil-tiofen-2-carboxílico (491 mg) como un aceite de color marrón. Se usa

35

el producto bruto obtenido sin purificación adicional. EM (HPLC/EM): 296 (MH⁺). Tiempo de retención: 2,85 min.

5 Etapa E: Se añade HCl (2 N, 4 ml) a una disolución de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-[1,3]dioxolan-2-il-3-metil-tiofen-2-carboxílico (450 mg) en acetona (10 ml). Después de 4 horas a 50°C y una noche a temperatura ambiente, se extingue la reacción con agua. Se extrae tres veces la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto en una HPLC semipreparativa para producir (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-formil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (196 mg) como un aceite de color amarillento. EM (HPLC/EM): 252 (MH⁺). Tiempo de retención: 2,54 min.

10 Etapa F: Se añade acetato de sodio (90 mg) a una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (60 mg) y (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-formil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (190 mg) en THF (5 ml), agua (1 ml) y DMSO (1 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se extingue la reacción con agua. Se extrae tres veces la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío para producir (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-(hidroxiimino-metil)-3-metil-tiofen-2-carboxílico. Se usa el producto bruto obtenido (206 mg, aceite de color amarillento) sin purificación adicional. EM (HPLC/EM): 267 (MH⁺). Tiempo de retención: 2,56 min. y 2,64 min. (dos diastereoisómeros).

15 Etapa G: Se mezclan previamente clorox (4%, 1,02 ml) y NaOH (1 N, 0,1 ml) y se añaden entonces a una disolución de (2,2,2-trifluoroetil)-amida del ácido 5-(hidroxiimino-metil)-3-metil-tiofen-2-carboxílico (200 mg) y 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (170 mg, ejemplo 1, etapa A) en THF (3 ml) y dietil éter (3 ml) a 5°C. Se retira entonces el baño frío. Después de 21 horas, se añade agua y se extrae tres veces la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto en una HPLC semipreparativa para producir (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (56 mg) como aceite de color amarillo claro. EM (HPLC/EM): 505 (MH⁺). Tiempo de retención 4,38 min.

Ejemplo 2

25 Este ejemplo ilustra la preparación de 4-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-piridina. (Compuesto 1.45 en la tabla 1).

30 Etapa A: Se añade cloruro de acetilo (7,09 g) a una suspensión de AlCl₃ (11,53 g) en diclorometano (310 ml) a 0°C. Después de 45 minutos a 0°C, se añade gota a gota 2-bromo-3-metil-tiofeno (5,0 g). Después de 1 hora a 0°C, se extingue la reacción añadiendo agua (100 ml). Se extrae tres veces la mezcla con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (180 g) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:6) para producir 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-etanona (3,5 g) como un sólido de color marrón.

35 Etapa B: Se añade LiH (2,06 g) a una disolución de 3',5'-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (48,0 g) y 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-etanona (30,3 g) en THF (1000 ml). Después de 2 horas a 60°C, se añade MTBE (300 ml) y se vierte la mezcla de reacción sobre agua (500 ml) a 0°C. Se extrae la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío para producir 71,2 g de 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona. Se usa el producto bruto sin purificación adicional.

40 Etapa C: Se añade gota a gota anhídrido trifluoroacético (27,1 ml) a una disolución de 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona (63,9 g) y trietilamina (38,5 ml) en diclorometano (900 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se diluye la reacción con agua. Se extrae tres veces la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavan una vez las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y una vez con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío para producir 72,3 g de (E/Z)-1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ona. Se usa el producto bruto sin purificación adicional.

45 Etapa D: Se añaden NaOH (13,6 g) y clorhidrato de hidroxilamina (9,8 g) a una disolución de (E/Z)-1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ona (62,7 g) en etanol (500 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se concentra a vacío la mezcla de reacción. Se añade acetato de etilo al residuo. Se extrae la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (2000 g) eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (de 100:0 a 95:5) para producir 3-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (41,6 g, compuesto 1.9 en la tabla 1) como un sólido de color marrón.

50 Etapa E: Se añade ácido piridin-4-borónico (30 mg) a una disolución de 3-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (100 mg), K₂CO₃ (90 mg) y Pd (PPh₃)₄ (20 mg) en una mezcla de THF y agua (0,4 ml, 9:1). Después de 22 horas a 70°C, se extingue la reacción con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto

bruto en una HPLC semipreparativa para producir 4-{5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-piridina (40 mg) como un aceite incoloro. EM (HPLC/EM): 457 (MH⁺). Tiempo de retención: 5,20 min.

Ejemplo 3

5 Este ejemplo ilustra la preparación de 1-bencil-4-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-1H-[1,2,3]triazol.

(Compuesto 1.46 en la tabla 1)

10 Etapa A: Se añade trimetilsililacetileno (16 ml) a una disolución de 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-etanona (16,9 g, ejemplo 1, etapa A), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,78 g), CuI (1,46 g) y trietilamina (16 ml) en DMF (15 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se extingue la reacción con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto mediante filtración sobre un tapón de gel de sílice eluyendo con diclorometano para producir 1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-etanona (18,2 g) como un sólido de color amarillo. El compuesto se usa sin purificación adicional.

15 Etapa B: Se añade LiH (1,72 g) a una disolución de 3',5'-dicloro-2,2,2-trifluorocetofenona (26,6 g) y 1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-etanona (18,2 g) en THF (100 ml). Después de 30 minutos a 60°C, se añade MTBE (200 ml) y se vierte la mezcla de reacción sobre agua (30 ml) a 5°C. Se extrae la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío para producir 3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-butan-1-ona (20,7 g). Se usa el producto bruto sin purificación adicional.

20 Etapa C: Se añade gota a gota anhídrido trifluoroacético (8,46 ml) a una disolución de 3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-butan-1-ona (20,7 g) y trietilamina (12,0 ml) en diclorometano (40 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se diluye la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío para producir (E/Z)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-but-2-en-1-ona (17,6 g) como un aceite de color marrón. Se usa el producto bruto sin purificación adicional.

30 Etapa D: Se añaden NaOH (3,66 g) y clorhidrato de hidroxilamina (2,65 g) a una disolución de (E/Z)-3-(3,5-dicloro-fenilo)-4,4,4-trifluoro-1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-but-2-en-1-ona (17,6 g) en etanol (120 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se extingue la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto en una HPLC semipreparativa para producir 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(5-etinil-4-metil-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (6,32 g) como un sólido de color rojo. Punto de fusión de 105°C - 107°C.

35 Etapa E: Se añade CuI (47 mg) a una disolución de bencilazida (33 mg), DIPEA (1,05 ml) y 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(5-etinil-4-metil-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (100 mg) en DMF (2,0 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, se extingue la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto en una HPLC semipreparativa para producir 1-bencil-4-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-1H-[1,2,3]triazol (34 mg) como una espuma de color amarillento. EM (HPLC/EM): 537 (MH⁺). Tiempo de retención: 5,04 min.

Ejemplo 4

40 Este ejemplo ilustra la preparación de [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazo-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico. (Compuesto 1.28 en la tabla 1)

45 Etapa A: Se añade DIPEA (15 ml) a una disolución de N-(terc-butoxicarbonil)glicina (5,0 g), PYBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, 16,3 g) y 2,2,2-trifluoretilamina (2,47 ml) en diclorometano (48 ml). Después de 24 horas a temperatura ambiente, se extingue la reacción con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con HCl (2 M), Na₂CO₃ (1 M) y una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (450 g) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (de 2:3 a 3:2) para producir éster terc-butílico del ácido [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-carbámico (3,89 g).

50 Etapa B: Se añade gota a gota ácido trifluoroacético (23,4 ml) a una disolución de éster terc-butílico del ácido [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-carbámico (3,89 g) en diclorometano (75 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se concentra a vacío la mezcla de reacción. Se purifica el aceite bruto mediante cristalización en dietil éter para proporcionar trifluoroacetato de (2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil-amonio (4,12 g) como un sólido de color

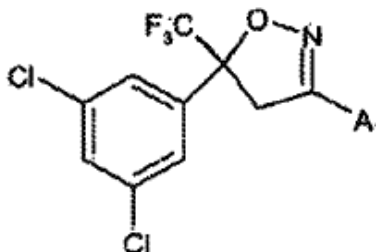
blanco.

5 Etapa C: Se añade cloruro de etilmagnesio (10,9 ml, 2 M en THF) a lo largo de 30 minutos a una disolución de 3-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (10,0 g, ejemplo 2, etapa D) en THF (15 ml) a 0°C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añade una solución de cianoformiato de etilo (2,81 g) en THF (15 ml) a la mezcla de reacción. Después de 40 minutos, se extingue la reacción con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl en agua. Se extrae tres veces la mezcla con MTBE. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto en una HPLC semipreparativa para producir éster etílico del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (5,6 g) como un aceite de color amarillento.

10 Etapa D: Se añade LiOH (3,2 g) a una disolución de éster etílico del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (9,88 g) en una mezcla de THF y agua (240 ml, 9:1). Después de 16 horas a temperatura ambiente, se añadieron LiOH (1,05 g) y THF (150 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 10 horas. Se añadió HCl (2 N) a la mezcla de reacción hasta que se obtuvo un pH de 1-2. Entonces se extrajo tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para producir ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (9,3 g) como una resina de color marrón. Se usa el producto bruto sin purificación adicional.

20 Etapa E: Se añade DIPEA (0,246 ml) a una disolución de trifluoroacetato de (2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metilamonio (0,170 g, ejemplo 4, etapa B), PYBOP (0,270 g) y ácido 5-(5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-metil-tiofen-2-carboxílico (0,2 g) en diclorometano (3 ml) a 0°C. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se extingue la reacción con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa saturada de NaCl y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el producto bruto en una HPLC de fase inversa semipreparativa para producir [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (8,73 g) como una espuma de color beis. EM (HPLC/EM): 562 (MH⁺). Tiempo de retención: 3,94 min.

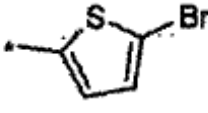
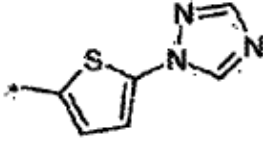
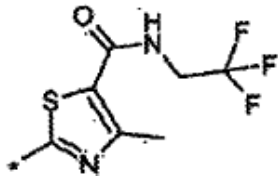
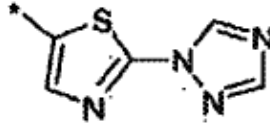
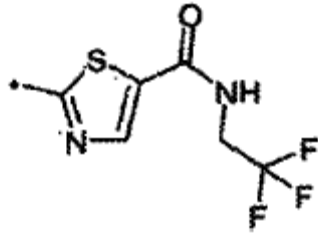
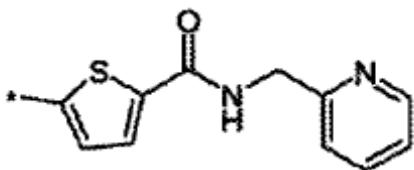
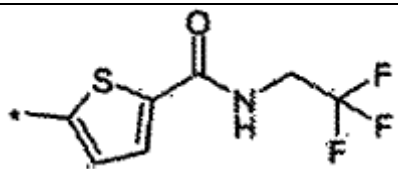
Las sustancias nombradas en la siguiente tabla 1 se preparan de manera análoga a los métodos descritos anteriormente. Los compuestos son de fórmula



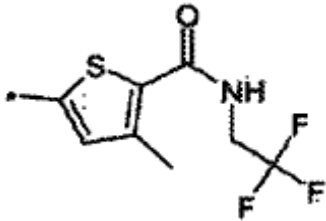
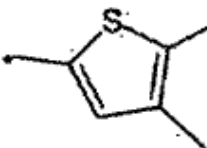
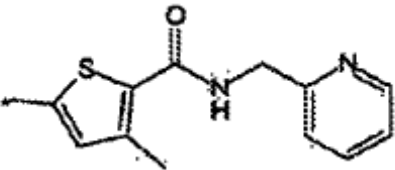
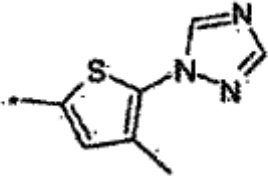
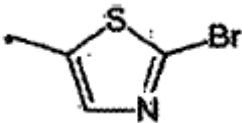

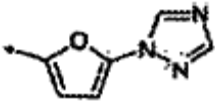
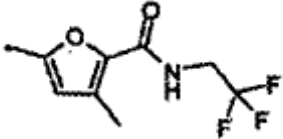
30 en la que el significado de A se proporciona en la tabla 1.

Los siguientes datos físicos se obtienen según el procedimiento de caracterización por HPLC/EM descrito anteriormente. Los valores del punto de fusión se indican en °C.

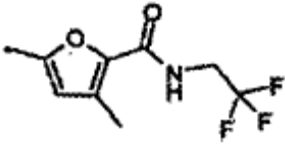
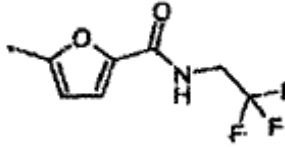
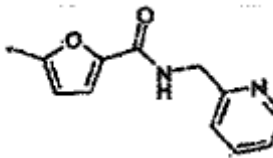
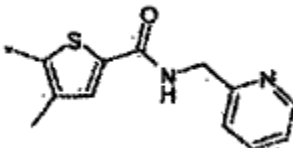
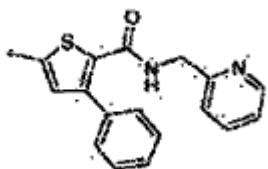
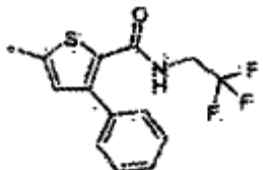
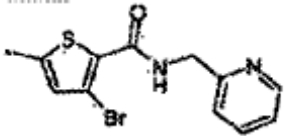
Tabla 1:

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.1 |  | 443 | - | 5,85 | aceite |
| 1.2 |  | 432 | 433 | 4,17 | 178-180 |
| 1.3 |  | 505 | 506 | 5,17 | - |
| 1.4 |  | 433 | 434 | 5,04 | - |
| 1.5 |  | 491 | 492 | 4,31 | - |
| 1.6 |  | 499 | 500 | 3,85 | espuma |
| 1.7 |  | 490 | 491 | 4,38 | aceite |

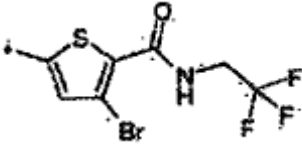
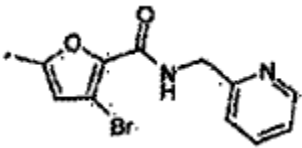
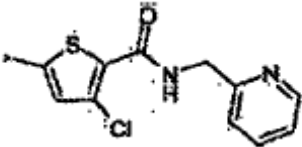
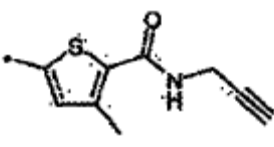
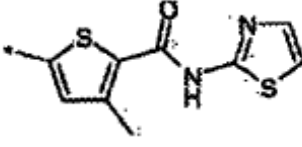
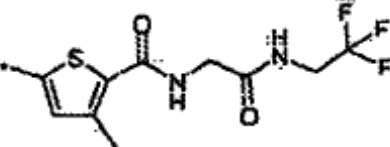
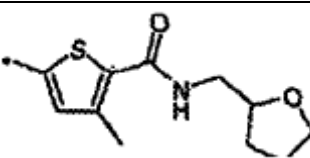
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.8 |  | 504 | 505 | 4,38 | Aceite |
| 1.9 |  | 451 | - | 5,57 | aceite |
| 1.10 |  | 513 | 514 | 4,48 | aceite |
| 1.11 |  | 446 | 447 | 4,22 | aceite |
| 1.12 |  | 444 | 445 | 4,82 | aceite |
| 1.13 |  | 427 | - | 4,58 | 76-78 |
| 1.14 |  | 416 | 417 | 3,91 | - |
| 1.15 |  | 488 | 489 | 4,28 | aceite |

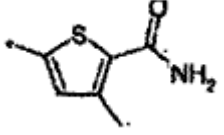
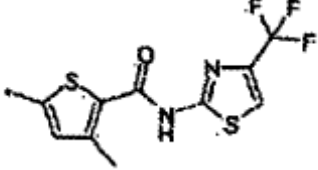
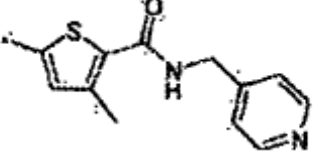
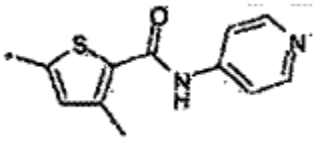
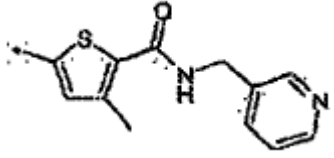
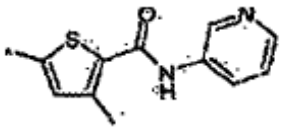
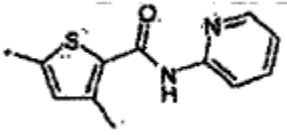
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.16 |  | 497 | 498 | 3,74 | - |
| 1.17 |  | 474 | 475 | 4,32 | aceite |
| 1.18 |  | 483 | 484 | 3,72 | - |
| 1.19 |  | 513 | 514 | 4,41 | resina |
| 1.20 |  | 575 | 576 | 4,51 | aceite |
| 1.21 |  | 566 | - | 4,72 | aceite |
| 1.22 |  | 577 | 578 | 4,50 | aceite |

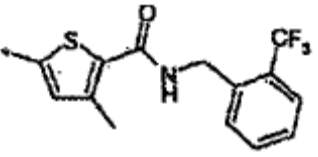
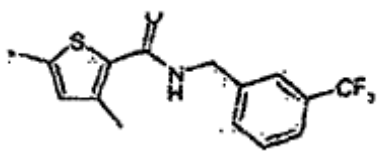
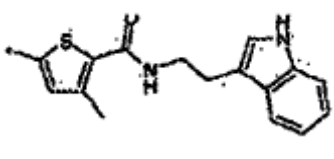
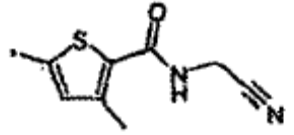
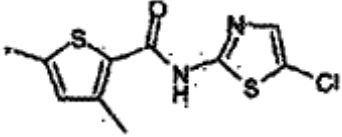
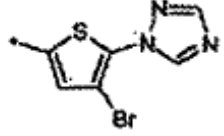
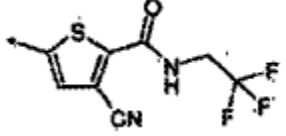
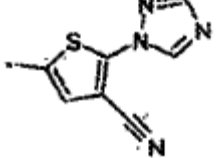
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.23 |  | 568 | 569 | 4,49 | Aceite |
| 1.24 |  | 561 | 562 | 4,13 | - |
| 1.25 |  | 533 | 534 | 4,27 | - |
| 1.26 |  | 460 | 461 | 4,11 | 187-190 |
| 1.27 |  | 505 | 506 | 4,38 | resina |
| 1.28 |  | 561 | 562 | 3,94 | resina |
| 1.29 |  | 506 | 507 | 4,19 | espuma |

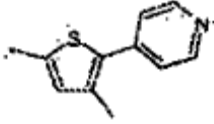
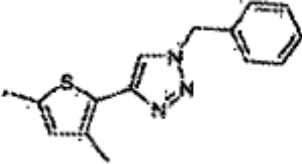
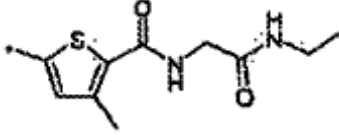
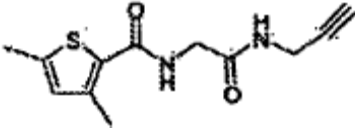
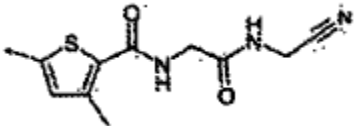
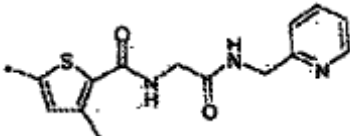
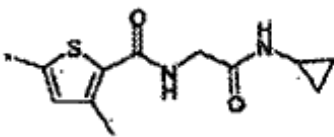
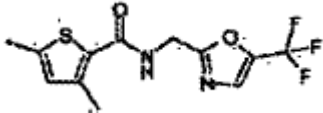
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.30 |  | 422 | 423 | 3,74 | 174-178 |
| 1.31 |  | 573 | 574 | 4,96 | espuma |
| 1.32 |  | 513 | - | 2,83 | espuma |
| 1.33 |  | 499 | 500 | 4,18 | espuma |
| 1.34 |  | 513 | 514 | 4,16 | espuma |
| 1.35 |  | 499 | 500 | 6,57 | espuma |
| 1.36 |  | 499 | 500 | 4,63 | espuma |

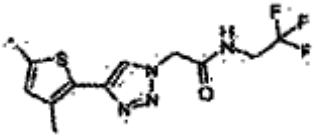
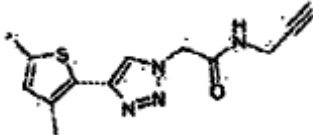
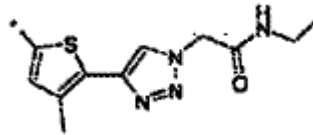
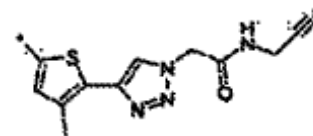
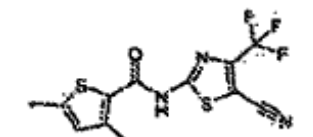
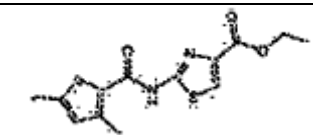
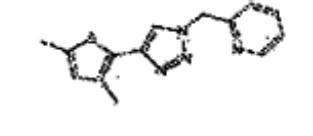
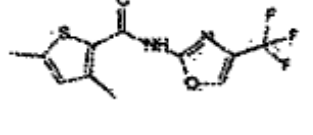
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.37 |  | 580 | 581 | 5,12 | Espuma |
| 1.38 |  | 580 | 581 | 5,10 | espuma |
| 1.39 |  | 565 | 566 | 4,80 | espuma |
| 1.40 |  | 461 | 462 | 4,06 | espuma |
| 1.41 |  | 539 | 540 | 2,09 | espuma |
| 1.42 |  | 510 | 511 | 4,90 | aceite |
| 1.43 |  | 515 | 516 | 4,33 | aceite |
| 1.44 |  | 457 | 458 | 4,60 | aceite |

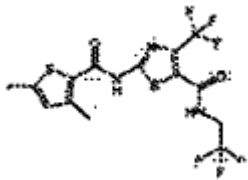
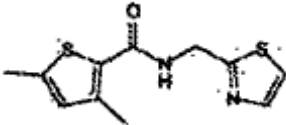
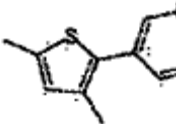
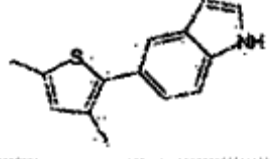
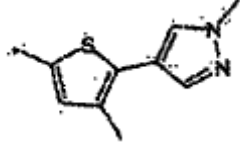
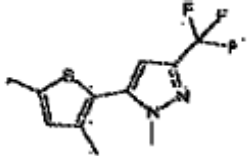
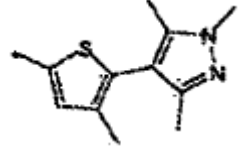
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.45 |  | 456 | 457 | 5,20 | Aceite |
| 1.46 |  | 536 | 537 | 5,04 | aceite |
| 1.47 |  | 507 | - | 3,66 | aceite |
| 1.48 |  | 517 | 518 | 3,73 | espuma |
| 1.49 |  | 518 | 519 | 3,64 | aceite |
| 1.50 |  | 570 | 571 | 3,50 | 160-162 |
| 1.51 |  | 519 | 520 | 3,30 | - |
| 1.52 |  | 573 | 574 | 4,16 | espuma |

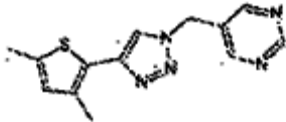
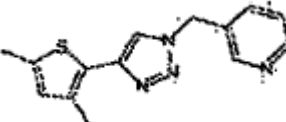
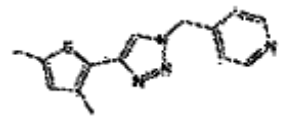
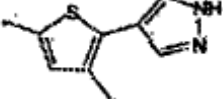
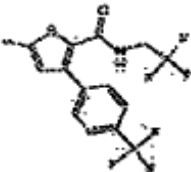
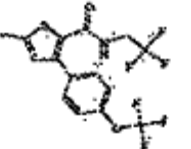
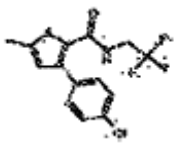
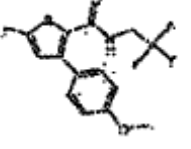
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.53 |  | 585 | 586 | 4,21 | 243-244 |
| 1.54 |  | 541 | 542 | 3,96 | 200-202 |
| 1.55 |  | 531 | 532 | 4,18 | aceite |
| 1.56 |  | 542 | 543 | 3,92 | 288-289 |
| 1.57 |  | 598 | - | 6,25 | espuma |
| 1.58 |  | 577 | 578 | 5,73 | aceite |
| 1.59 |  | 537 | 538 | 4,47 | aceite |
| 1.60 |  | 557 | - | 4,43 | aceite |

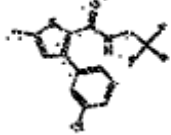
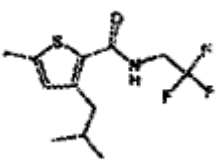
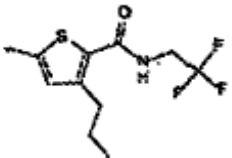
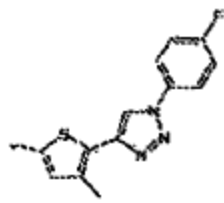
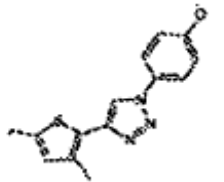
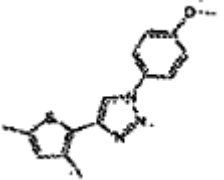
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.61 |  | 698 | 699 | 4,93 | aceite |
| 1.62 |  | 519 | 520 | 4,01 | aceite |
| 1.63 |  | 456 | 457 | 6,13 | espuma |
| 1.64 |  | 494 | 495 | 5,45 | espuma |
| 1.65 |  | 459 | 460 | 4,63 | - |
| 1.66 |  | 527 | - | 5,25 | espuma |
| 1.67 |  | 487 | 488 | 4,78 | espuma |

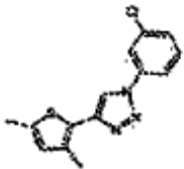
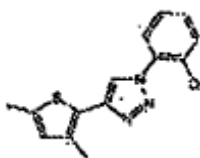
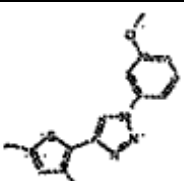
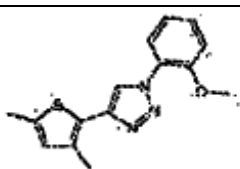
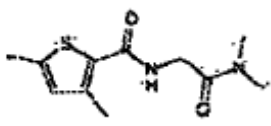
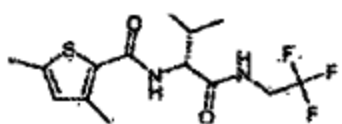
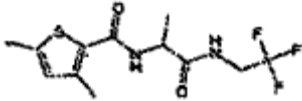
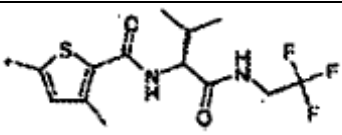
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.68 |  | 538 | 539 | 4,19 | Aceite |
| 1.69 |  | 537 | 538 | 3,91 | aceite |
| 1.70 |  | 537 | 538 | 3,66 | aceite |
| 1.71 |  | 445 | 446 | 4,20 | resina |
| 1.72 |  | 634 | 635 | 4,96 | - |
| 1.73 |  | 650 | 651 | 5,01 | aceite |
| 1.74 |  | 600 | 601 | 4,94 | - |
| 1.75 |  | 596 | 597 | 4,74 | aceite |

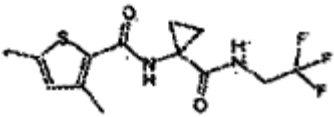
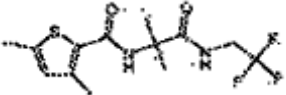
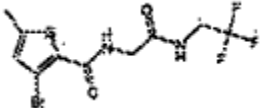
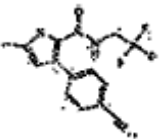
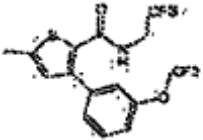
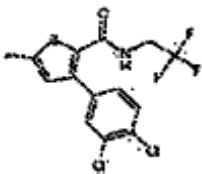
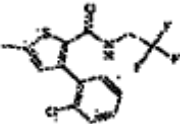
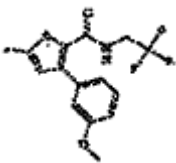
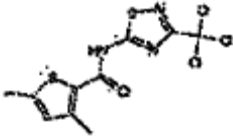
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.76 |  | 600 | - | - | Aceite |
| 1.77 |  | 546 | - | 4,85 | aceite |
| 1.78 |  | 532 | 533 | 4,71 | aceite |
| 1.79 |  | 540 | 541 | 5,09 | 203-206 |
| 1.80 |  | 556 | 557 | 5,45 | 240-243 |
| 1.81 |  | 552 | 553 | 5,08 | 185-189 |

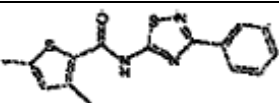
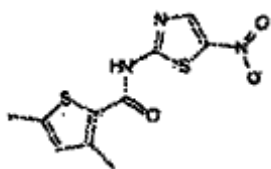
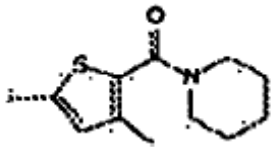
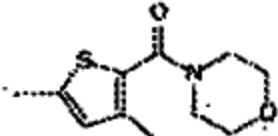
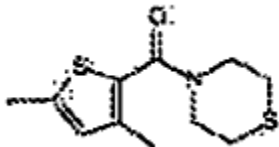
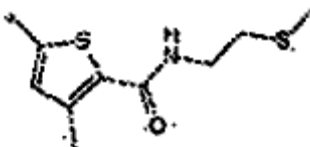
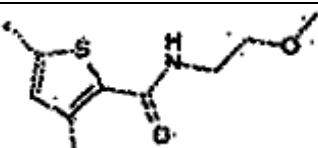
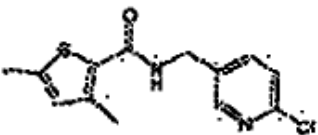
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.82 |  | 556 | 557 | 5,49 | 189-193 |
| 1.83 |  | 556 | 557 | 5,09 | 139-142 |
| 1.84 |  | 552 | 553 | 5,17 | 172-175 |
| 1.85 |  | 552 | 553 | 5,01 | 162-165 |
| 1.86 |  | 507 | 508 | 3,82 | aceite |
| 1.87 |  | 603 | - | 4,40 | espuma |
| 1.88 |  | 575 | - | 4,08 | aceite |
| 1.89 |  | 603 | - | 4,38 | aceite |

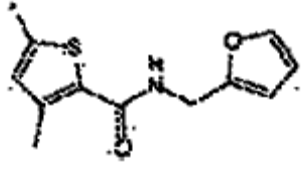
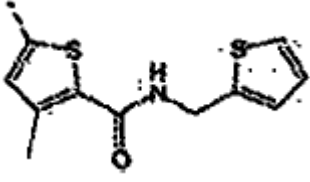
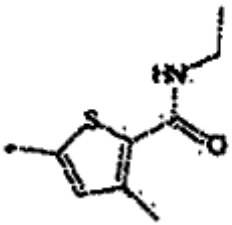
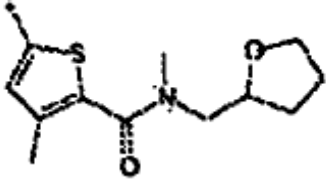
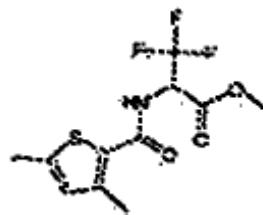
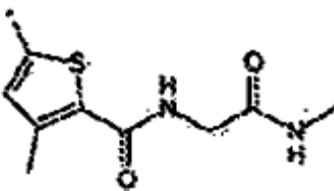
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.90 |  | 587 | - | 4,09 | Aceite |
| 1.91 |  | 589 | - | 4,17 | aceite |
| 1.92 |  | 625 | - | 4,24 | - |
| 1.93 |  | 591 | - | 4,50 | aceite |
| 1.94 |  | 650 | - | 4,96 | aceite |
| 1.95 |  | 634 | - | 4,96 | aceite |
| 1.96 |  | 600 | 601 | 4,76 | aceite |
| 1.97 |  | 596 | 597 | 4,72 | aceite |
| 1.98 |  | 622 | 623 | 5,31 | 129-130 |

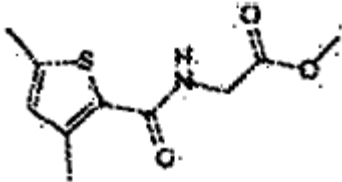
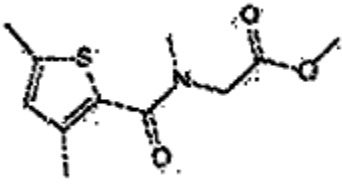
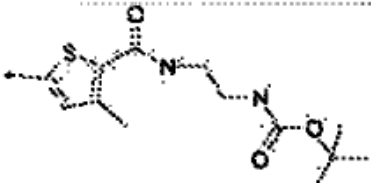
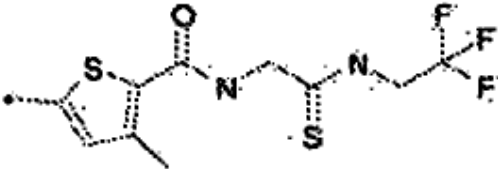
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.99 |  | 582 | 583 | 5,32 | Aceite |
| 1.100 |  | 550 | - | 4,69 | aceite |
| 1.101 |  | 490 | 491 | 4,66 | espuma |
| 1.102 |  | 492 | 493 | 4,03 | - |
| 1.103 |  | 508 | 509 | 4,44 | espuma |
| 1.104 |  | 496 | 497 | 4,31 | aceite |
| 1.105 |  | 480 | 481 | 4,02 | aceite |
| 1.106 |  | 547 | 548 | 4,31 | aceite |

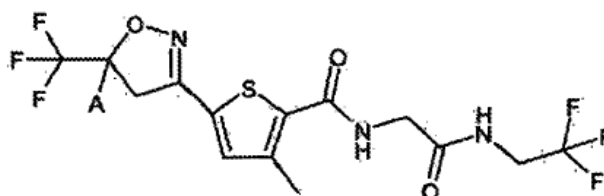
(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.107 |  | 502 | 503 | 4,28 | Aceite |
| 1.108 |  | 518 | 519 | 4,45 | aceite |
| 1.109 |  | 450 | - | - | espuma |
| 1.110 |  | 520 | 521 | 4,33 | espuma |
| 1.111 |  | 562 | - | 5,03 | espuma |
| 1.112 |  | 493 | 494 | 3,51 | espuma |

(continuación)

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _f [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 1.113 |  | 494 | - | 3,99 | Aceite |
| 1.114 |  | 508 | 509 | 4,12 | aceite |
| 1.116 |  | 566 | 567 | 4,30 | - |
| 1.117 |  | 577 | 578 | 4,36 | - |

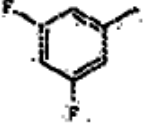
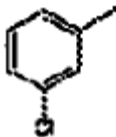
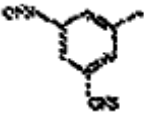
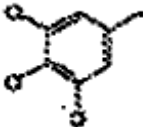
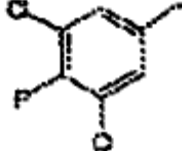
5 Las sustancias nombradas en la siguiente tabla 2 se preparan de manera análoga a los métodos descritos anteriormente. Los compuestos son de fórmula



en la que el significado de A se proporciona en la tabla 2.

Los siguientes datos físicos se obtienen según el procedimiento de caracterización por HPLC/EM descrito anteriormente. Los valores del punto de fusión se indican en °C.

Tabla 2:

| Compuesto n.º | A | EM _{calcd} | m/z | R _i [min.] | P.F. [°C] |
|---------------|---|---------------------|-----|-----------------------|-----------|
| 2.1 |  | 529 | 530 | 3,49 | espuma |
| 2.2 |  | 527 | 528 | 3,59 | espuma |
| 2.3 |  | 629 | - | 5,17 | espuma |
| 2.4 |  | 595 | 596 | 4,23 | espuma |
| 2.5 |  | 579 | 580 | 3,99 | espuma |

Ejemplos biológicos:1. Actividad *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* (pulga de gatos).

- 5 Se coloca una población adulta mixta de pulgas en una placa de 96 pocillos de formato adecuado permitiendo que las pulgas accedan y se alimenten con sangre tratada mediante un sistema de alimentación artificial. Se alimentan las pulgas con sangre tratada durante 24 horas, después de lo cual se registra el efecto del compuesto. Se determina la actividad insecticida basándose en el número de pulgas muertas recuperadas del sistema de alimentación. El compuesto 1.1, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.13, 1.14, 1.19, 1.20, 1.21, 1.23, 1.25, 1.26, 1.27, 1.28, 1.29, 1.30, 1.31, 1.32, 1.33, 1.35, 1.47, 1.48, 1.49, 1.50, 1.52, 1.54, 1.57, 1.58, 1.59, 1.60, 1.61, 1.62, 1.68, 1.69, 1.70, 1.76, 1.78, 1.84, 1.86, 1.87, 1.88, 1.89, 1.90, 1.91, 1.92, 1.93, 1.99, 1.102, 1.104, 1.105, 1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.110, 1.112, 1.113, 1.114, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 y 2.5 mostraron más del 80% (CE₈₀) de eficacia a 100 ppm.

2. Actividad *in vitro* contra *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata de perros).

- 15 Se usa una población de garrapatas adultas limpias para sembrar una placa de 96 pocillos de formato adecuado que contiene las sustancias de prueba que van a evaluarse para determinar la actividad antiparasitaria. Se somete a prueba cada compuesto mediante dilución en serie con el fin de determinar su dosis eficaz mínima: (DEM). Se dejan las garrapatas en contacto con el compuesto de prueba durante 10 minutos y entonces se incuban a 28°C y al 80% de humedad relativa durante 7 días, durante lo cual se monitoriza el efecto del compuesto de prueba. Se confirma la actividad acaricida si las garrapatas adultas están muertas.

- 20 En esta prueba los siguientes ejemplos mostraron más del 80% (CE₈₀) de eficacia a 640 ppm: 1.1, 1.8, 1.13, 1.14, 1.19, 1.21, 1.23, 1.27, 1.28, 1.29, 1.30, 1.31, 1.32, 1.33, 1.35, 1.47, 1.48, 1.49, 1.58, 1.59, 1.60, 1.62, 1.63, 1.72, 1.75, 1.85, 1.90, 1.104, 1.108, 1.109, 1.112, 2.2, 2.3, 2.4 y 2.5.

3. Actividad *in vivo* contra ninfas de *Rhipicephalus sanguineus* en jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (aplicación por pulverización)

5 En el día 0, se tratan los jerbos con el compuesto de prueba a una dosis dada mediante aplicación por pulverización. En el día +1 (+2), se infestan los animales con ninfas de *R. sanguineus*. Se dejan las garrapatas sobre los animales hasta saciedad completa. Siete días después de la infestación, se recogen y cuentan las ninfas completamente congestionadas que cayeron. La eficacia en la destrucción se expresa como una reducción en el número de garrapatas en comparación con un grupo tratado con placebo, usando la fórmula de Abbot.

En esta prueba los siguientes ejemplos mostraron más del 80% (CE₈₀) de eficacia en la dosis indicada en la tabla 3.

Tabla 3:

| Compuesto n.º | Dosis, mg/kg | Eficacia en la destrucción, % |
|---------------|--------------|-------------------------------|
| 1.8 | 32 | 80 |
| 1.21 | 32 | 98 |
| 1.28 | 10 | 96 |
| 1.29 | 100 | 92 |
| 1.31 | 32 | 100 |
| 1.32 | 100 | 84 |
| 1.35 | 10 | 82 |
| 1.48 | 10 | 95 |
| 1.49 | 3,2 | 85 |
| 2.4 | 10 | 90 |
| 2.5 | 10 | 90 |

10

4. Actividad *in vivo* contra ninfas de *Rhipicephalus sanguineus* en jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (aplicación peroral)

15 Un día antes del tratamiento, se infestan los jerbos con ninfas de *R. sanguineus*. En el día 0, se tratan por vía oral los animales mediante sonda nasogástrica con el compuesto de prueba formulado a una dosis dada. Se dejan las garrapatas en los animales hasta saciedad completa. Siete días después de la infestación, se recogen y se cuentan las ninfas completamente congestionadas que cayeron. La eficacia en la destrucción se expresa como una reducción en el número de garrapatas en comparación con un grupo tratado con placebo, usando la fórmula de Abbot.

20 En esta prueba los siguientes ejemplos mostraron más del 90% (CE₉₀) de eficacia a 100 mg/kg: 1.28, 1.31, 1.48, 1.49, 1.58, 2.3, 2.4 y 2.5.

5. Actividad *in vivo* contra *Ctenocephalides felis* (pulga de gatos) en jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (aplicación peroral)

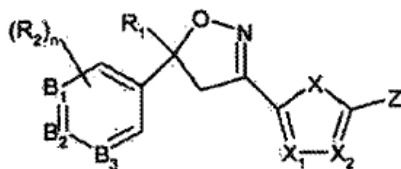
25 En el día 0, se tratan los jerbos por vía oral mediante sonda nasogástrica con el compuesto de prueba formulado a una dosis dada. Inmediatamente después del tratamiento, se infestan con una población adulta mixta de pulgas de gatos. Se realiza la evaluación de la eficacia a las 48 h de la infestación contando el número de pulgas vivas recuperadas de los jerbos. Se expresa la eficacia como comparación con un grupo tratado con placebo usando la fórmula de Abbot.

En esta prueba, los siguientes ejemplos mostraron más del 90% (CE₉₀) de eficacia a 100 mg/kg: 1.28, 1.31, 1.48,

1.49, 2.3 y 2.4.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



(i)

5 incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos y sales del mismo, en el que X es S(O)_m, O o NR₅' y X₁ y X₂ son cada uno independientemente del otro CR₃' o N,

n es un número entero de desde 0 hasta 4; m es un número entero de desde 0 hasta 2;

B₁, B₂ y B₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CR₂' y N;

cada R₂' es independientemente del otro H o R₂';

cada R₃' es independientemente del otro H o R₃';

10 R₁ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₄;

R₄ es halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano o nitro;

15 cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, ciano (-CN) o nitro (-NO₂);

20 cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, ciano, nitro o piridilo o pirimidilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, amino, ciano o nitro

Z es halógeno, un radical Q o un grupo -C(W)-NR₅R₆;

25 Q es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o un sistema de anillos carbocíclicos C₆-C₁₀ o un sistema de anillos heterobíclicos condensados de 8, 9 ó 10 miembros, estando cada uno de ellos no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₆, sulfonamido, N-mono- o N,N-di-alquilsulfonamido C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alcanoílo C₂-C₆, un grupo -(alk)-C(W')NR₅'R₇, fenilo, bencilo, benzoílo, fenoxilo, piridilo, piridil-(alk)-, pirimidilo y pirimidil-(alk), en el que el fenilo, bencilo, benzoílo, fenoxilo, piridilo y pirimidilo están cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, ciano, nitro o amino;

(alk) es alquilenilo C₁-C₆ ramificado o de cadena lineal,

W y W' son cada uno independientemente del otro O o S,

35 R₅, R₅' y R₅'' son cada uno independientemente del otro H, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇, alquilcarbonilo C₁-C₈ o alcoxycarbonilo C₁-C₆;

R₆ es H; Q', en el que Q' tiene independientemente el significado de Q; o es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o

N,N-di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino C₃-C₈, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alcanofilo C₂-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, un grupo -C(W)NR₅R₇ o un radical Q", en el que Q" tiene independientemente el significado de Q; o

5 R₅ y R₆ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y anillo que está no sustituido o sustituido adicionalmente con alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, halógeno, ciano o nitro, y

10 R₇ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, que está cada uno no sustituido o sustituido con halógeno alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, piridilo, pirimidilo o tiazolilo, o con piridilo, pirimidilo o tiazolilo que están mono- o disustituidos con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

X es S(O)_m, O o NR₅' y X₁ y X₂ son cada uno independientemente del otro CR₃' o N,

n es un número entero de desde 0 hasta 4, m es un número entero de desde 0 hasta 2,

15 B₁, B₂ y B₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CR₂' y N; cada R₂' es independientemente del otro H o R₂;

cada R₃' es independientemente del otro H o R₃;

R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₄;

R₄ es halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano o nitro;

20 cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₈, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₆, ciano (-CN) o nitro (-NO₂);

25 cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₈, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₆, ciano o nitro;

Z es halógeno, un radical Q o un grupo -C(W)-NR₅R₆;

30 Q es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o un sistema de anillos carbocíclicos C₆-C₁₀ o un sistema de anillos heterobocíclicos condensados de 8, 9 ó 10 miembros, estando cada uno de ellos no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, sulfonamido, N-mono- o N,N-di-alquilsulfonamido C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alcanofilo C₂-C₆ y fenilo, bencilo, benzoilo o fenoxilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, ciano o nitro;

W es O o S,

R₅ y R₅ son cada uno independientemente del otro H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇, alquilcarbonilo C₂-C₆ o alcoxicarbonilo C₂-C₆;

40 R₆ es H; Q', en el que Q' tiene independientemente el significado de Q; o es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con halógeno, alcoxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₆, alcanofilo C₂-C₆, alquilcarbonilamino C₂-C₆, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆ o un radical Q", en el que Q" tiene independientemente el significado de Q; o

R₅ y R₆ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente

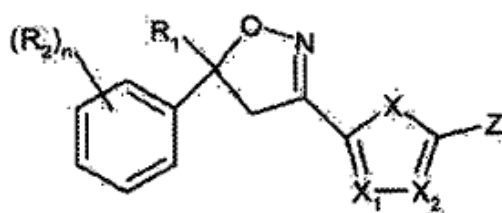
un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, y anillo que esta no sustituido o sustituido adicionalmente con alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, halógeno, ciano o nitro.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que B₁, B₂ y B₃ son cada uno CR₂'.

5 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es S(O)_m, O o NR₅', uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃', en el que R₃' es cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₂, R₅' es H o alquilo C₁-C₂, y m es un número entero de desde 0 hasta 2.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₁ es haloalquilo C₁-C₃, en particular CF₃.

6. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 de fórmula



(Ia)

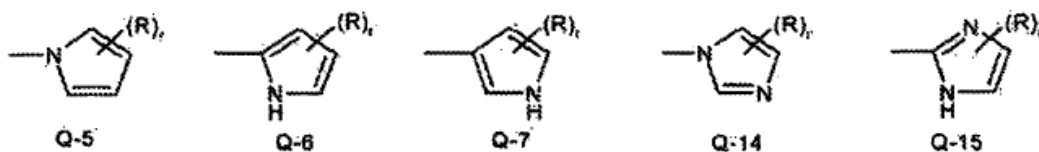
10

en la que R₁, R₂, X, X₁, X₂, Z y n son tal como se definen en la reivindicación 1.

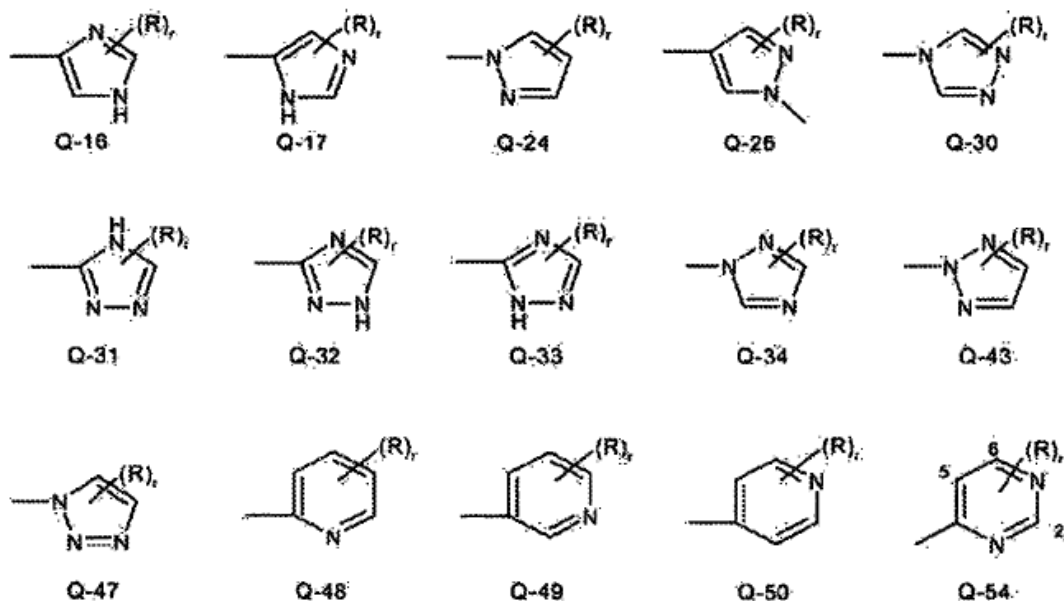
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Z es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene de desde 1 hasta 4, preferiblemente de desde 1 hasta 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, que está no sustituido o sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, haloalquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, ciano, nitro, alcocarbonilo C₁-C₄, sulfonamido, N-mono- o N,N-di-alquilcarbonilamino C₁-C₄, alcanoílo C₂-C₃ y fenilo, bencilo, benzoílo y fenol no sustituido o sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄

15

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que Z es un radical Q de fórmula



20



en la que (R), es de 0 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, haloalcoxilo C₁-C₂, haloalquilitio C₁-C₂, ciano, nitro y alcocarbonilo C₁-C₄.

5 9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que Z es el radical Q-34, en el que r es 0.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Z es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en el que R₅ es H, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₄ o alcocarbonilo C₂-C₄ y R₆ es alquilo C₁-C₄ que está sustituido con halógeno, ciano, nitro o un radical Q' en el que Q' tiene el significado de Q tal como se proporciona en la reivindicación 7.

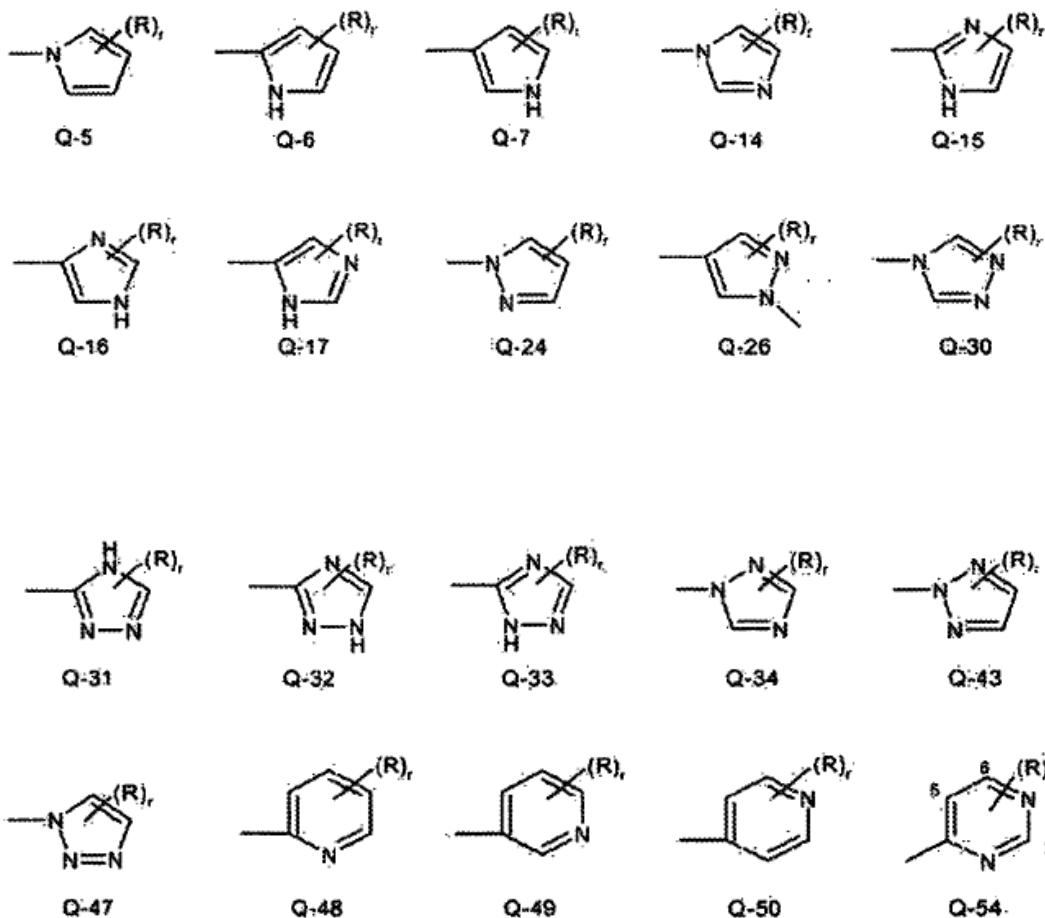
10 11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R₅ es H y R₆ es alquilo C₁-C₄ que está sustituido con halógeno o con un radical Q-34 o Q-48 proporcionado en la reivindicación 7, en el que r es 0.

12. Compuesto de fórmula (1a) según la reivindicación 6, en el que

15 n es un número entero de desde 1 hasta 3, R₁ es alquilo C₁-C₃ sustituido con halógeno, cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆ y ciano, X es S(O)_m, O o NR₅', m es un número entero de desde 0 hasta 2, R₅' es H o alquilo C₁-C₂, uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃', en el que R₃' es cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₂, y Z es o bien

(i) halógeno o

(ii) un radical Q de fórmula



5 en la que $(R)_r$ es de 0 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxilo C_1-C_2 , haloalcoxilo C_1-C_2 , haloalquilitio C_1-C_2 , ciano, nitro y alcocarbonilo C_1-C_4 , o bien es

(iii) un grupo $-C(O)-NR_5R_6$, en el que R_5 es H, alquilo C_1-C_2 , alquilcarbonilo C_2-C_4 o alcocarbonilo C_2-C_4 y R_6 es alquilo C_1-C_4 que está sustituido con halógeno, ciano, nitro o un radical Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50 anterior, en el que R y r son tal como se definen.

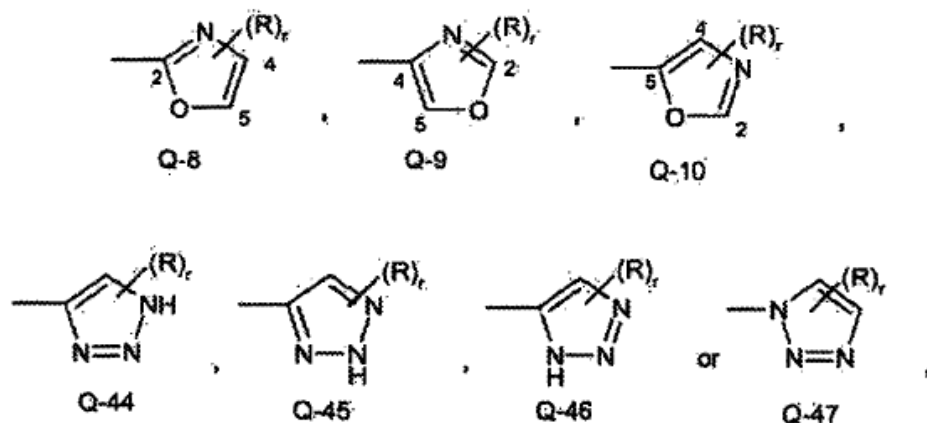
10 13. Compuesto de fórmula (1a) según la reivindicación 6, en el que

n es un número entero de desde 1 hasta 3, R_1 es CF_3 , cada R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 y ciano, X es $S(O)_m$, en el que m es un número entero de desde 0 hasta 2, en particular 0, uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente CR_3' , en el que R_3' es cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_2 , y Z es o bien (ii) el radical Q-34 proporcionado en la reivindicación 7, en el que r es 0; o bien (iii) un grupo $-C(O)-NR_5R_6$, en el que R_5 es H y R_6 es alquilo C_1-C_4 que está sustituido con halógeno o con un radical Q-34 o Q-48 proporcionado en la reivindicación 7, en el que r es 0.

14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 6, en el que Z es un radical $-C(W)-NR_5R_6$, R_6 es un radical $-(alk)-C(W')-NR_5''R_7$, W y W' son cada uno independientemente O o S, (alk) es alquileo C_1-C_4 ramificado o de cadena lineal, y R_5 , R_5'' y R_7 son cada uno tal como se definen en la reivindicación 1.

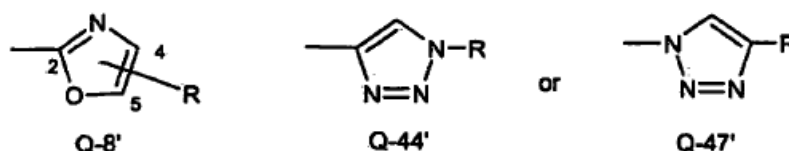
20 15. Compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 6, en el que Z es un radical $-C(O)-NR_5R_6$, en el que R_5 es H, R_6 es un radical $-(alk)-C(O)-NR_5''R_7$, (alk) es metileno o 1,2-etileno, en particular metileno, R_5'' es H, y R_7 es alquilo C_1-C_6 , que está no sustituido o sustituido con halógeno, ciano o piridilo, o es alquínilo C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 .

16. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 6, en el que Z es un radical Q, Q es un radical de fórmula



r es 1, R es un radical $-(alk)-C(W')-NR_6R_7$, (alk) es alquileo C_1-C_4 ramificado o de cadena lineal, W' es O o S, y R_5 y R_7 son cada uno tal como se definen en la reivindicación 1.

17. Compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 6, en el que Z es un radical Q, Q es un radical de fórmula



5

R es un radical $-(alk)-C(O)-NHR_7$, (alk) es metileno o 1,2-etileno, en particular metileno, y R_7 es alquilo C_1-C_6 , que está no sustituido o sustituido con halógeno, ciano o piridilo, o es alquinilo C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 .

18. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es

10 [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

etilcarbamoilmetil-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

15 prop-2-inilcarbamoilmetil-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

[(cianometil-carbamoil)-metil]-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

20 [(2,2,2-trifluoro-etiltiocarbamoil)-metil]-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido 5-[5(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido 5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

25 [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico.

19. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que es [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido 5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico.
20. Composición para el control de parásitos, que comprende como principio activo al menos un compuesto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, además de un portador y/o un dispersante.
- 5 21. Uso de un compuesto de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la preparación de una composición farmacéutica contra parásitos en y sobre animales de sangre caliente.
22. Uso según la reivindicación 21, en el que los parásitos son ectoparásitos seleccionados del grupo que consiste en moscas, pulgas, piojos, ácaros y garrapatas.
23. Uso según la reivindicación 21, en el que los parásitos son piojos marinos.