

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 342**

51 Int. Cl.:

C07D 417/10 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

A01N 47/16 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09793526 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2379544**

54 Título: **Derivados de las isoxazolinas y su uso como pesticida**

30 Prioridad:

18.12.2008 EP 08172156

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

11.02.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**NANCHEN, STEVE;
GAUVRY, NOËLLE y
PAUTRAT, FRANCOIS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 442 342 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

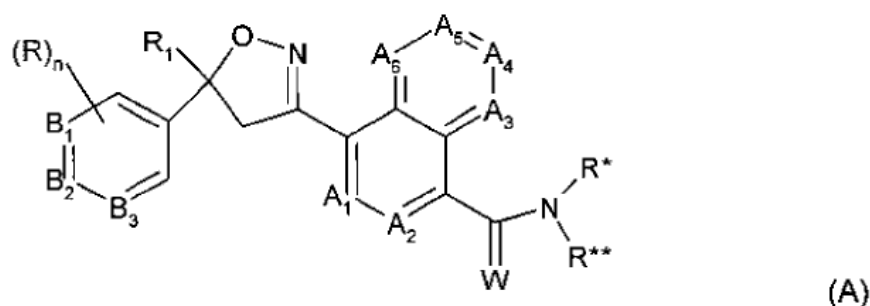
Derivados de las isoxazolininas y su uso como pesticida

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Publicación de Patente PCT WO 2007/079162 revela derivados de la isoxazolinina de Fórmula (A)



10

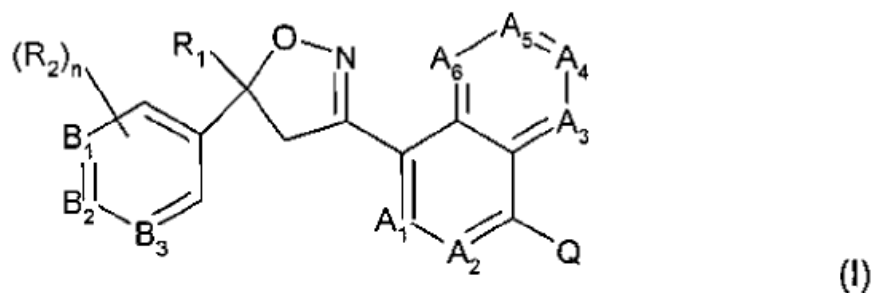
en donde, inter alia, cada uno de A₁-A₆ y B₁-B₃ son C(R₃), R₁ es haloalquilo y W es O o S.

Se utilizan principalmente los compuestos en el control de plagas de invertebrados en condiciones agronómicas. Muchos productos son disponibles comercialmente para estos propósitos, pero persiste la necesidad de nuevos compuestos que sean más efectivos, menos costosos, menos tóxicos, ambientalmente seguros o que tengan diferentes modos de acción. Actualmente se ha encontrado de modo sorprendente que los novedosos derivados de naftilo con una cadena lateral heterocíclica modificada tienen propiedades superiores en el control de plagas.

15

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta presente invención se dirige a un compuesto de fórmula



20

incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, y las sales de estos, y las composiciones que los contienen y su uso para controlar parásitos, en donde

A₁, A₂, A₃, A₄, A₅ y A₆ son cada uno CH, n es un número entero de 1 a 3;

B₁, B₂ y B₃ son cada uno independientemente un radical CR₂';

cada R₂' es independientemente del otro H o R₂; R₂ es halógeno; R₁ es CF₃;

Q es un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, que además es sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁- C₆, haloalquilo C₁- C₆, cicloalquilo C₃- C₈, halocicloalquilo C₃- C₆, alcoxi C₁- C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, haloalcoxi C₁- C₆, alqueno C₂- C₆, haloalqueno C₂- C₆, alquiltio C₁- C₆, haloalquiltio C₁- C₆, alquilsulfino C₁-C₆, haloalquilsulfino C₁- C₆, alquilsulfonilo C₁- C₆, haloalquilsulfonilo C₁- C₆, -CN, -NO₂, amino, N- mono o N, N- di- alquilamino C₁- C₆, CO₂H, alcoxicarbonilo C₁- C₆, sulfonamido, N- mono- o N, N, di- alquilsulfonamido C₁- C₆, CONH₂, N- mono- o N, N, di- alquilaminocarbonilo C₁- C₆, N- mono- o N, N, di- haloalquilaminocarbonilo C₁- C₆, N - haloalquilaminocarbonilo C₁-C₂- alquilaminocarbonilo C₁- C₂, alquilaminocarbonilo C₁- C₆, alcanoil C₂- C₆, haloalcanoil C₂- C₆, CH₂R₅, un grupo C (O) N=CHN (CH₃)₂, un grupo C (O) N=CHNHOCH₃, pirrolidonilcarbonilo, y fenilo, bencilo, fenetilo, piridilo, piridinilmetilo, pirimidinilo, pirimidinilmetilo, benzoilo o fenoxi no sustituido o sustituido por un halógeno, alquilo C₁- C₆, haloalquilo C₁- C₆, alcoxi C₁- C₆, haloalcoxi C₁- C₆, nitro- o ciano-; y R₅ es CO₂H, alcoxicarbonilo C₁- C₆, CONH₂, N- mono- o N, N, di- alquilaminocarbonilo C₁- C₆, N- mono- o N, N, di- haloalquilaminocarbonilo C₁- C₆, alquilaminocarbonilo C₁- C₆, piridinilaminocarbonilo o tetrahidrofuranilo.

15 Esta invención también provee una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal de este, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de un agente tensoactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido.

20 En una modalidad, esta invención también provee una composición para controlar parásitos, en particular ectoparásitos, que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal de estos, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de un agente tensoactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, opcionalmente dicha composición que además comprende una cantidad biológicamente efectiva de al menos un compuesto o agente adicional biológicamente activo.

25 Esta invención además provee la composición descrita anteriormente en la forma de una composición de cebo en donde el diluyente sólido y/o el diluyente líquido comprenden uno o más materiales alimenticios, dicha composición que opcionalmente comprende un atrayente y/o un humectante.

30 Esta invención además revela un dispositivo de trampa para controlar parásitos, en particular ectoparásitos, que comprende dicha composición de cebo y un alojamiento adaptado para recibir dicha composición de cebo, en donde el alojamiento tiene al menos una apertura calibrada para permitir que los parásitos pasen a través de la apertura. Así la plaga de invertebrado puede acceder a dicha composición de cebo desde una ubicación fuera del alojamiento, y en donde el alojamiento se adapta adicionalmente para ser colocado en o cerca de un lugar de actividad conocida o potencial de la plaga de parásitos.

35 Esta invención también revela un método para el control de parásitos, que comprende el contacto de los parásitos o su ambiente con una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal de estos, (por ejemplo, como una composición descrita en este documento). Esta invención también revela que tal método en donde los parásitos o su ambiente están en contacto con una composición que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal de estos, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de un agente tensoactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, dicha composición que opcionalmente además comprende una cantidad biológicamente efectiva de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

40 Esta invención también provee una composición para proteger un animal de una plaga de parásitos que comprende una cantidad efectiva con acción parasiticida de un compuesto de fórmula (I) un N-óxido o una sal de estos, y al menos un portador. La presente invención además provee la composición descrita anteriormente en una forma de administración oral. Esta invención también revela un método para proteger un animal de una plaga de parásitos que comprende la administración al animal de una cantidad efectiva con acción parasiticida de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal de este.

DETALLES DE LA INVENCION

En las enumeraciones anteriores, el término "alquilo", utilizado ya sea solo o en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "haloalquilo" incluye un alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros butilo, pentilo o hexilo.

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

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

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

"Alquilsulfinilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Ejemplos de "alquilsulfinilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S(O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S(O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS(O)-}$ y los diferentes isómeros butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo.

10 Ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S(O)}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S(O)}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS(O)}_2-$, y los diferentes isómeros butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

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

15 "Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "alquilocicloalquilo" indica una sustitución alquilo en una fracción cicloalquilo e incluye, por ejemplo, etilciclopropilo, i-propilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. El término "cicloalquilalquilo" indica una sustitución cicloalquilo en una fracción alquilo. Ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, y otras fracciones cicloalquilo unidas a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada

20 El término "halógeno", ya sea solo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se utiliza en palabras compuestas tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede ser parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen $\text{F}_3\text{C-}$, ClCH_2- , CF_3CH_2- y CF_3CCl_2- . Los términos "halocicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", y similares, se definen de manera análoga al término "haloalquilo". Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen $\text{CF}_3\text{O-}$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O-}$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O-}$. Ejemplos de "haloalquiltio" incluyen $\text{CCl}_3\text{S-}$, $\text{CF}_3\text{S-}$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S-}$ y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$. Ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S(O)-}$, $\text{CCl}_3\text{S(O)-}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S(O)-}$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S(O)-}$. Ejemplos de

25 "haloalquilsulfonilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S(O)}_2-$, $\text{CCl}_3\text{S(O)}_2-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S(O)}_2-$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S(O)}_2-$.

"Alquilcarbonilo" indica una fracción alquilo de cadena lineal o ramificada unida a una fracción C(=O) . Ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{C(=O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)-}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHC(=O)-}$. Ejemplos de "alcoxicarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(=O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC(=O)-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC(=O)-}$ y los diferentes isómeros butoxi- o pentoxicarbonilo, por ejemplo ter-butoxicarbonilo (Boc).

30 El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica por el prefijo "C_i-C_j" donde i y j son números enteros. Por ejemplo, alquilsulfonilo C₁- C₄ indica metilsulfonilo a butilsulfonilo; alcoxialquilo-C₂ indica CH_3OCH_2 ; alcoxialquilo -C₃ indica, por ejemplo, $\text{CH}_3\text{CH(OCH}_3)$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$; y alcoxialquilo-C₄ indica los diferentes isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi 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 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

35 Cuando un compuesto se sustituye con un sustituyente que lleva un subíndice que indica el número de dichos sustituyentes puede exceder 1, dichos sustituyentes (cuando exceden 1) se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, $(\text{R}_2)_n$, n es 1 o 2

40 "Aromático" indica que cada uno de los átomos del anillo está esencialmente en el mismo plano y tiene un orbital-p perpendicular en el plano del anillo, y en el cual $(4n + 2) \pi$ electrones, donde n es un número entero positivo, se asocian con el anillo para cumplir con la regla de Hückel.

45 Los términos "anillo heterocíclico" o "heterociclo" "heterociclilo" indican un anillo, en el cual al menos un átomo que forma el esqueleto del anillo no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Por lo general un anillo heterocíclico no contiene más de 4 nitrógenos, no más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres. A menos que se indique de otra manera, 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 un "anillo heteroaromático", "anillo heterocíclico aromático". A menos que se indique de otra manera, los anillos heterocíclicos y los sistemas de anillo se pueden unir a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible por medio del reemplazo de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno

50 Cuando Q es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4- a 6- miembros, se puede unir al resto de la fórmula (I) a través de cualquier átomo de anillo de carbono o nitrógeno disponible, a menos que se describa lo contrario

La variable n tiene la intención de resumir todos los radicales R₂ en el anillo de 6-miembros. n es preferiblemente un número entero 2 o 3.

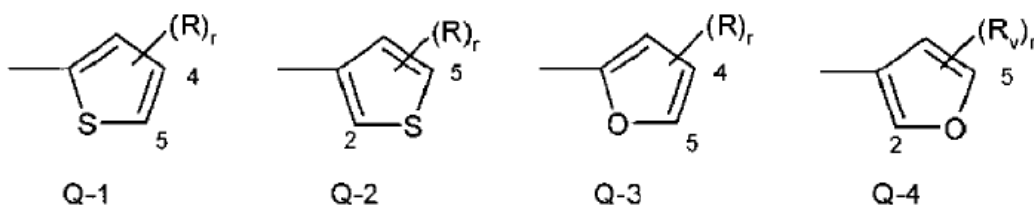
Los sustituyentes preferidos del anillo heterocíclico Q son, por ejemplo, alquilo C₁- C₄, haloalquilo C₁- C₄, alcoxi C₁- C₄, haloalcoxi C₁- C₄, alquiltio C₁- C₄, haloalquiltio C₁- C₄, alquilsulfinilo C₁- C₄, haloalquilsulfinilo C₁- C₄, alquilsulfonilo C₁- C₄, haloalquilsulfonilo C₁- C₄, -CN, -NO₂, alcocarbonilo C₁- C₄, N- alquilcarbonilamino C₁- C₄, sulfonamido, alcanoilo C₂- C₃ y fenilo, bencilo, benzoilo y fenoxi no sustituido o sustituido por un halógeno- o alquilo C₁- C₄. Incluso los sustituyentes más preferidos del anillo heterocíclico Q se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁- C₂, haloalquilo C₁- C₂, alcoxi C₁- C₂, haloalcoxi C₁- C₂, haloalquiltio C₁- C₂, -CN, -NO₂, y alcocarbonilo C₁- C₄, en particular alquilo C₁- C₂, haloalquilo C₁- C₂ y alcocarbonilo C₁- C₄.

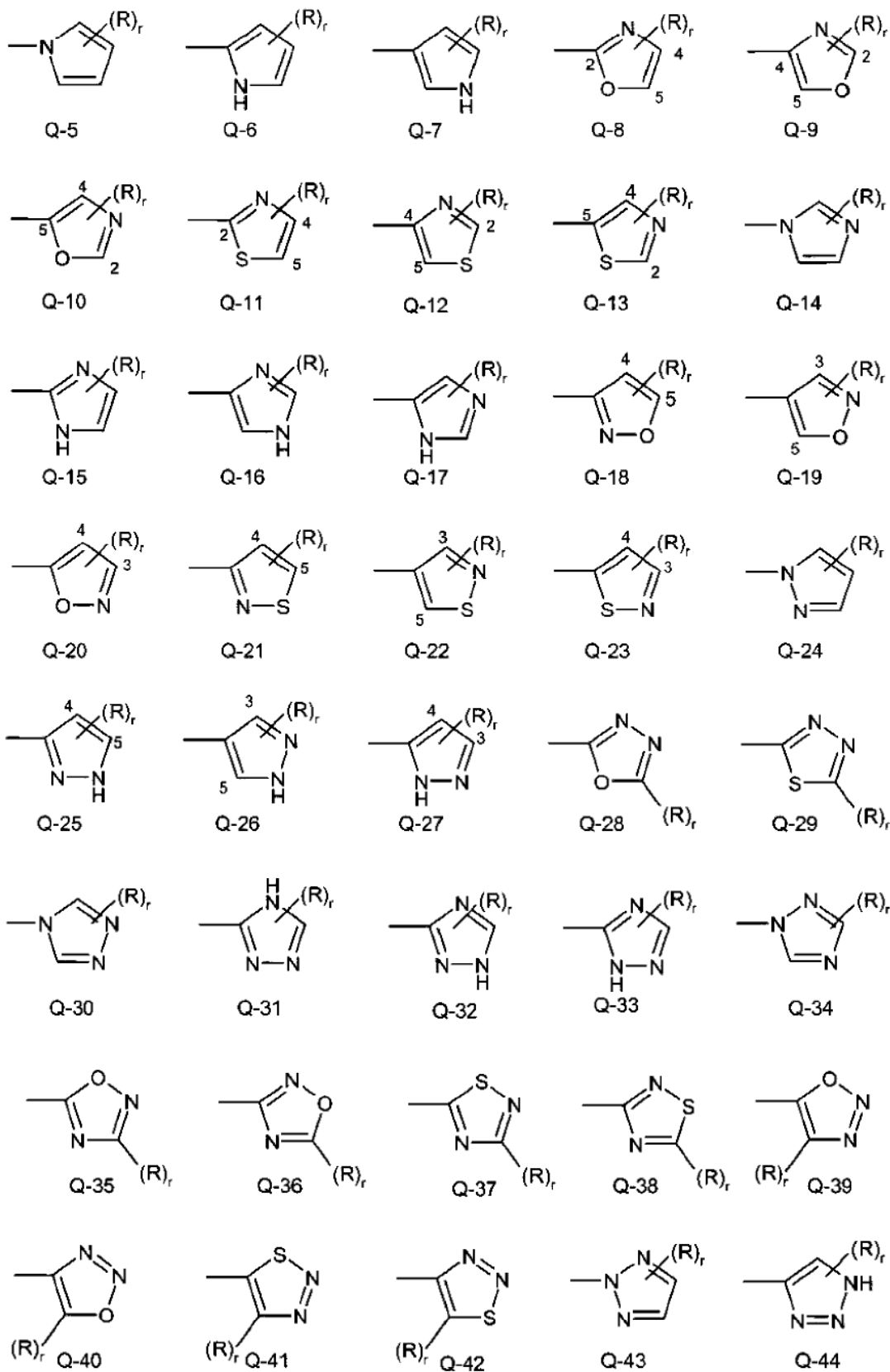
- 10 El radical heterocíclico Q preferiblemente es sustituido por 0 a 3, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes del grupo como se ha definido antes para Q.

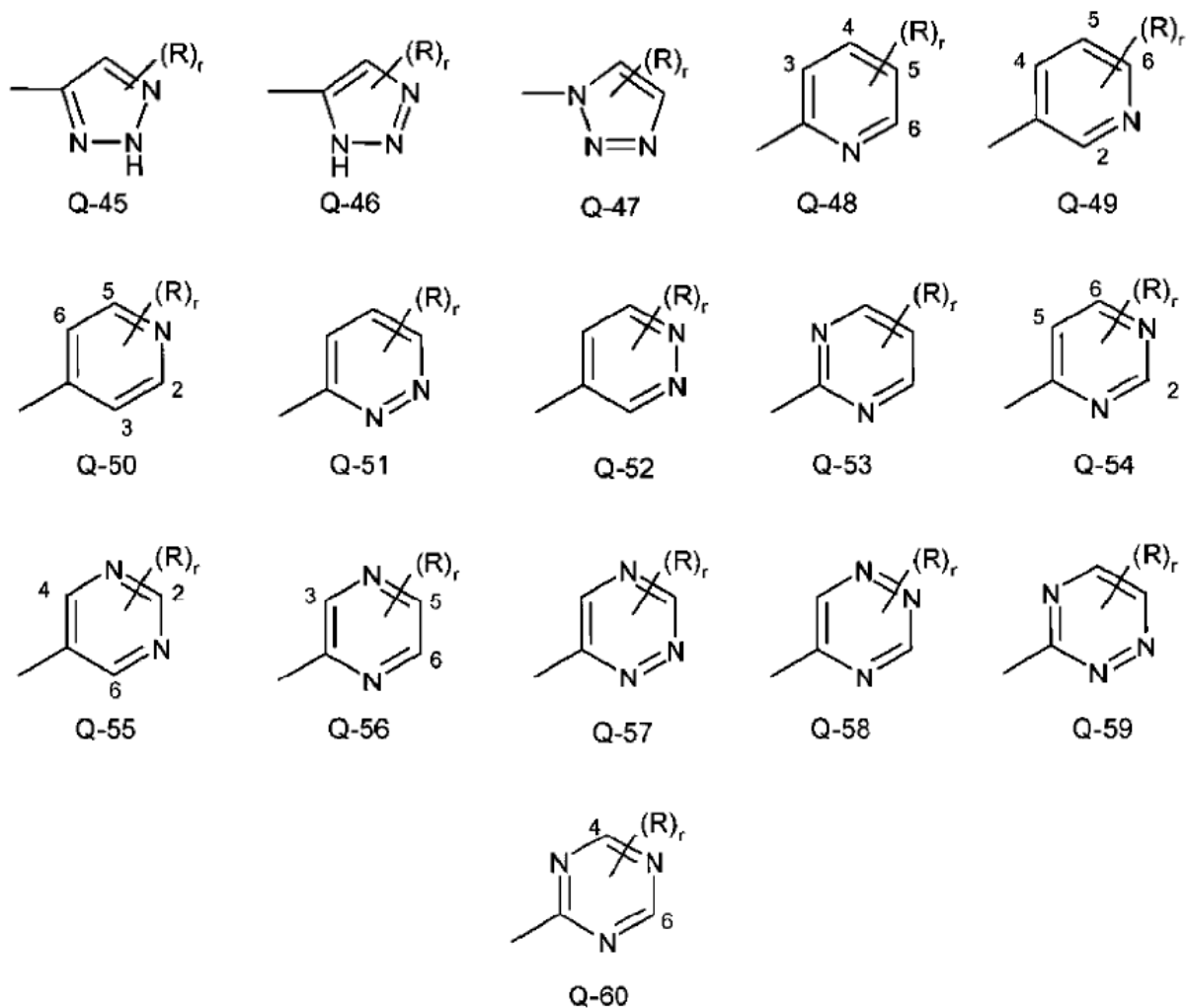
Ejemplos de un anillo heterocíclico aromático insaturado de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes incluyen los anillos Q-1 a Q-60 ilustrados en la Exposición 1 en donde R es cualquier sustituyente como se ha definido antes para Q incluyendo las preferencias dadas, y r es un número entero de 0 a 4, limitado por el número de posiciones disponibles en cada grupo Q. Como Q-28,- Q-29, Q-35, Q-36, Q-37, Q-38, Q-39, Q-40, Q-41 y Q-42 tienen solo una posición disponible, para estos grupos Q, r se limita a los números enteros 0 o 1, y r siendo 0 significa que el grupo Q es no sustituido y un hidrógeno está presente en la posición indicada por (R)_r.

15

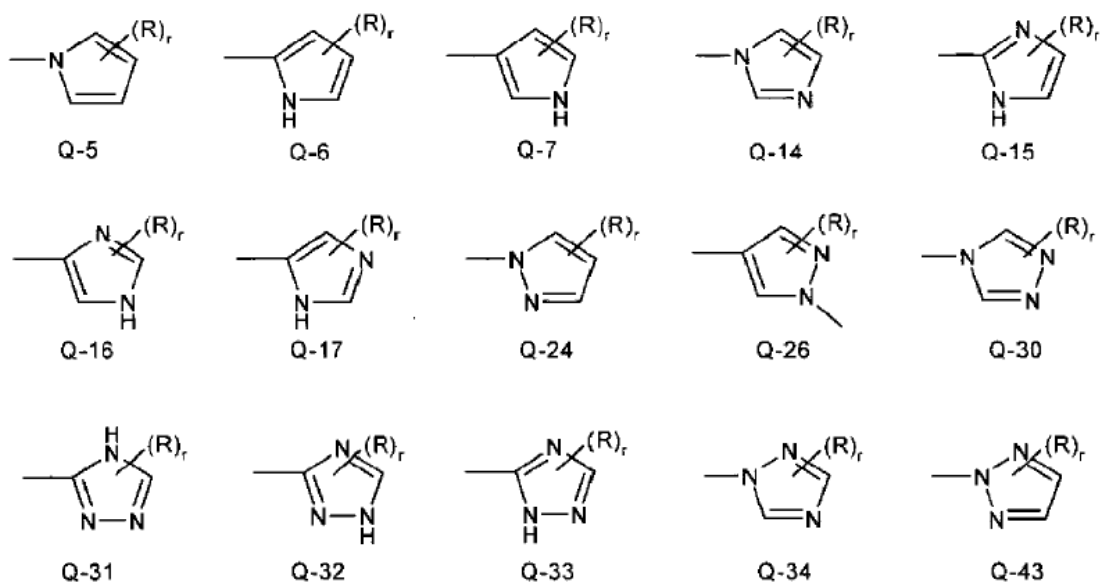
Exposición 1

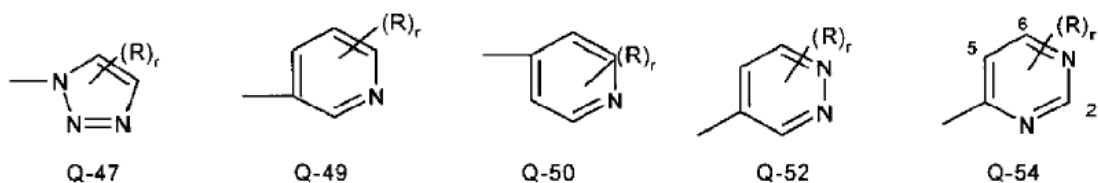






Un radical heterocíclico Q preferido es de fórmula





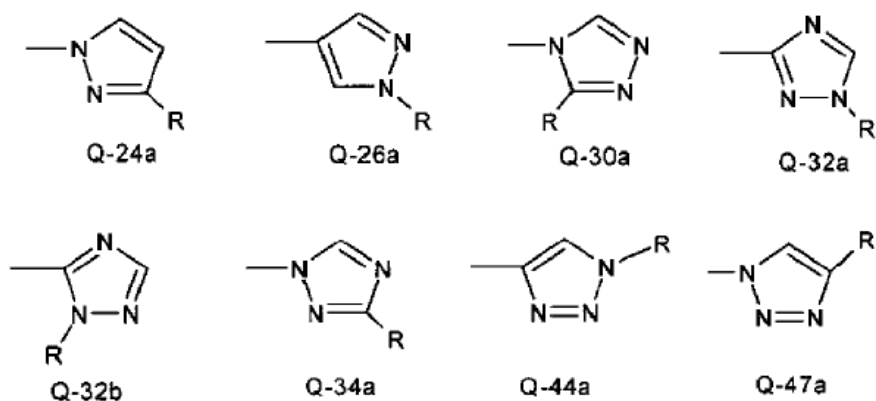
en donde r es un número entero de 0 a 3 y R se selecciona independientemente del grupo dado para Q incluyendo las preferencias. Q se prefiere particularmente el radical no sustituido Q-34, Q-43 o Q-47, en donde r es 0 en cada case.

- 5 Otro radical Q particularmente preferido es un radical Q-44, en donde r es un número entero de 0 a 3, en particular 1, y R se selecciona independientemente del grupo dado para Q incluyendo las preferencias.

Otro radical Q preferido es un radical Q- 5, Q- 14, Q- 24, Q- 25, Q- 26, Q- 30, Q- 32, Q- 34, Q- 43, Q- 44, Q- 47, Q- 49, Q- 50, en particular un radical Q- 24, Q- 26, Q- 30, Q- 32, Q- 34, Q- 44 o Q- 47, que es cada uno sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1 - C_2 , halo- alquilo C_1 - C_2 , halo-alquilcarbonilo C_1 - C_2 , ciano, alcoxicarbonilo C_1 - C_4 , alcoxicarbonilmetilo C_1 - C_4 , carboxi- alquilo C_1 - C_2 , aminocarbonilo, N- mono- o N, N- di- alquilaminocarbonilo C_1 - C_2 , halo- alquilaminocarbonilmetilo C_1 - C_2 , halo- alquilaminocarbonilo C_1 - C_2 -metilaminocarbonilo, halovinilo, -C (O) N=CHN (CH₃)₂, -C (O) N=CHNHOCH₃, fenilo, bencilo y feniletilo no sustituido o sustituido por un halógeno o alcoxi C_1 - C_2 , piridilo y piridilmetilo no sustituido y sustituido por un halógeno 2-, 3- y 4-, piridilcarbonilaminometilo, pirrolidinocarbonilo, y 2- tetrahidrofuranylmetilo.

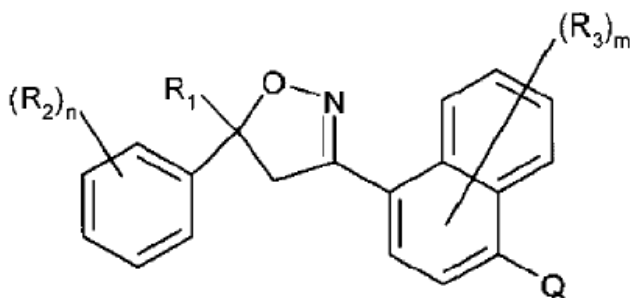
15 Otro radical Q particularmente preferido es un radical Q- 5, Q- 14, Q- 24, Q- 25, Q- 26, Q- 30, Q- 32, Q- 34, Q- 43, Q- 44, Q- 47, Q- 49 Q- 50, en particular un radical Q- 24, Q- 26, Q- 30, Q- 32, Q- 34, Q- 44 o Q- 47, que es cada uno sustituido o no sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de metilo, trifluorometilo, 2-trifluoroetilo, trifluorometilcarbonilo, ciano, metoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, carboximetilo, etoxicarbonilmetilo, aminocarbonilo, N- metilaminocarbonilo, 2- trifluoretilaminocarbonilmetilo, 2- trifluoretilaminocarbonilmetilaminocarbonilo, 1- fluoro- 2- yodo- 1- vinilo, -C (O) N=CHN (CH₃)₂, C (O) N=CHNHOCH₃, 4- clorfenil, 4- fluorofenil, 4-metoxifenil, bencilo, 4- cloro-feniletilo, 2-, 3- y 4- piridilo, cloropiridilo, 2-, 3- y 4- piridilmetilo, pirrolidinocarbonilo, tetrahidrofuranylmetilo y piridilcarbonilaminometilo.

Otro radical Q preferido es un radical de fórmula



25 en donde R es hidrógeno o alquilo C_1 - C_2 , halo- alquilo C_1 - C_2 , halo- alquilcarbonilo C_1 - C_2 , ciano, alcoxicarbonilo C_1 - C_4 , alcoxicarbonilmetilo C_1 - C_4 , carboxi- alquilo C_1 - C_2 , aminocarbonilo, N- mono- o N, N- di- alquilaminocarbonilo C_1 - C_2 , halo- alquilaminocarbonilmetilo C_1 - C_2 , halo- alquilaminocarbonilo C_1 - C_2 -metilaminocarbonilo, halovinilo, -C (O) N=CHN (CH₃)₂, -C (O) N=CHNHOCH₃, fenilo, bencilo o feniletilo no sustituido o sustituido por un halógeno o alcoxi C_1 - C_2 , piridilo y piridilmetilo no sustituido o sustituido por un halógeno 2-, 3- y 4-, piridilcarbonilaminometilo, pirrolidinocarbonilo, o 2- tetrahidrofuranylmetilo.

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención se provee un compuesto de fórmula



(Ia)

incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, y sales de estos, en donde para R_1 , R_2 , R_3 , Q y n aplican cada uno de los significados y las preferencias dadas anteriormente, y m es un número entero 0. En particular, n es un número entero de 1 a 3, R_1 es haloalquilo C_1 - C_3 , cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1 - C_2 , haloalquilo C_1 - C_2 , alcoxi C_1 - C_2 , haloalcoxi C_1 - C_2 , haloalquiltio C_1 - C_2 , -CN y -NO₂, m es un número entero 0, y Q es un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, que además es sustituido o no sustituido por un halógeno, alquilo C_1 - C_2 , haloalquilo C_1 - C_2 , alcoxi C_1 - C_2 , haloalcoxi C_1 - C_2 , haloalquiltio C_1 - C_2 , -CN, -NO₂ o alcocarbonilo C_1 - C_4 .

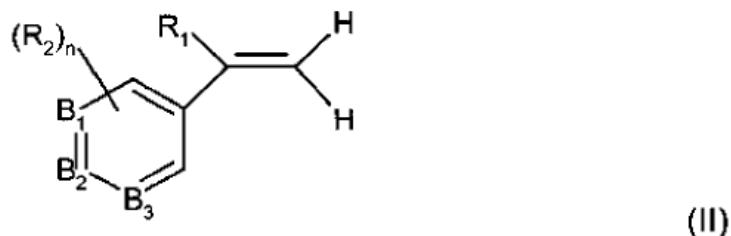
Otra modalidad preferida de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) anterior, en donde n es un número entero de 1 a 3, R_1 es CF₃, cada R_2 es independientemente halógeno, m es 0, y Q es un radical Q- 24a, Q- 26a, Q- 30a, Q- 32a, Q- 32b, Q- 34a, Q- 44a o Q- 47a, en donde R es hidrógeno o alquilo C_1 - C_2 , halo- alquilo C_1 - C_2 , halo- alquilcarbonilo C_1 - C_2 , ciano, alcocarbonilo C_1 - C_4 , alcocarbonilmetilo C_1 - C_4 , carboxi- alquilo C_1 - C_2 , aminocarbonilo, N-mono- o N, N- di- alquilaminocarbonilo C_1 - C_2 , halo- alquilaminocarbonilmetilo C_1 - C_2 , halo- alquilo C_1 - C_2 - aminocarbonilmetilaminocarbonilo, halovinilo, -C (O) N=CHN (CH₃)₂, -C (O) N=CHNHOCH₃, fenilo, bencilo o feniletilo no sustituido o sustituido por un halógeno o alcoxi C_1 - C_2 , 2-, 3- y 4- piridilo y piridilmetilo no sustituido o sustituido por un halógeno, piridilcarbonilaminometilo, pirrolidinocarbonilo, o 2- tetrahidrofuranylmetilo.

Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede mostrar efectos benéficos cuando se enriquece en relación con el o los otros estereoisómeros o cuando se separa del otro(s) estereoisómero(s). Adicionalmente, el experto sabe como 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.

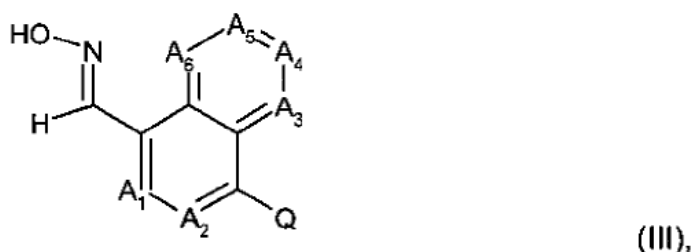
Un experto en la técnica apreciará que no todos los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos dado que el nitrógeno requiere un par solo disponible para la oxidación con el oxígeno; alguien de habilidad en la técnica reconocerá aquellos anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno que pueden formar N-óxidos. Un experto en la técnica también reconocerá que las aminas terciarias pueden formar N-óxidos. Los métodos sintéticos para la preparación de N-óxidos de anillos heterocíclicos y aminas terciarias son muy bien conocidos por alguien de habilidad en la técnica incluyendo la oxidación de anillos heterocíclicos y las aminas terciarias con ácidos peroxi tales como ácido peracético y ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como t-butil hidroperóxido, perborato de sodio, y dioxiranos tales como dimetil dioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos han sido descritos extensamente y revisados en la literatura.

Un experto en la técnica reconoce que debido al ambiente y bajo las condiciones fisiológicas, las sales de compuestos químicos están en equilibrio con sus correspondientes formas no-sales, las sales comparten la utilidad biológica de las formas no-sales. De tal manera una amplia variedad de sales de los compuestos de fórmula (I) son útiles para el control de plagas de invertebrados (i.e. son apropiadas en agricultura o en veterinaria). 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 una fracción ácida tal como un ácido carboxílico o fenol, las sales también incluyen aquellas formadas con bases orgánicas o inorgánicas tales como piridina, trietilamina o amoníaco, o amidas, hidruros, hidróxidos o carbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o bario. En consecuencia, la presente invención comprende los compuestos seleccionados de la fórmula (I), N-óxidos y las sales de estos aceptables en veterinaria y apropiados en la agricultura.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados, por ejemplo, en analogía a los procesos según lo descrito en WO 2007/75459 en las páginas 29-31. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) se pueden preparar, por ejemplo, mediante la cicloadición de un compuesto de fórmula



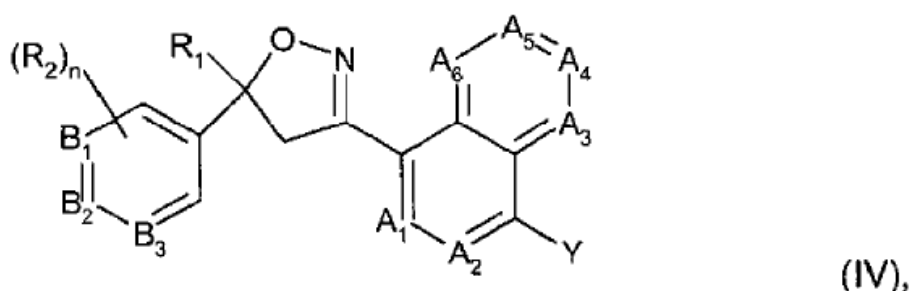
5 con un óxido de nitrilo derivado de una oxima de fórmula



en donde A₁-A₆, B₁-B₃, R₁, R₂, Q y n cada uno tiene los significados suministrados anteriormente.

10 La reacción por lo general procede a través de la medicación de un cloruro de hidroxiamilo generado in situ. En un procedimiento típico de un reactivo de cloración tal como hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida, o cloramina-T se combina con la oxima en la presencia del estireno. Dependiendo de las condiciones, pueden ser necesarias las bases de amina tales como la piridina o la trietilamina. La reacción se puede realizar en una amplia variedad de solventes incluyendo tetrahidrofurano, éter dietílico, cloruro de metileno, dioxano, y tolueno con temperaturas óptimas que oscilan entre la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

15 Los compuestos de fórmula (I) o (Ia), en donde Q es un anillo heterocíclico N-ligado de 5 miembros también se puede preparar mediante desplazamiento directo de un grupo saliente aromático de fórmula



en donde A₁-A₆, B₁-B₃, R₁, R₂ y n cada uno tiene los significados proporcionados anteriormente y Y es halógeno, por ejemplo Br o F, tosionato, triflato o nitro, con un compuesto de la fórmula



20 en donde Q' es un anillo heterocíclico azol, en la presencia de una base. Los anillos heterocíclicos azol típicos de fórmula (V) incluyen opcionalmente pirazoles, imidazoles, triazoles y tetrazoles sustituidos. Los bromuros se pueden desplazar con el uso de yoduro de cobre y un catalizador de paladio, ver por ejemplo Kanemasa et al., European Journal of Organic Chemistry, 2004, 695-709. Para el desplazamiento de flúor directo, se realiza la reacción por lo

general en un solvente aprótico polar tal como N, N- dimetilformamida o N, N- dimetilacetamida y en la presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio o potasio.

Otro proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o (Ia), en donde Q es un anillo heteroaromático, incluye la reacción de Suzuki vía acoplamiento cruzado catalizado por Pd de un bromuro o yoduro aromático de la anterior fórmula (IV), en donde Y es Br o J, con un ácido arilo o heteroarilo borónico de fórmula



Muchos catalizadores son útiles para este tipo de transformación; un catalizador típico es tetrakis- (trifenilfosfina) paladio (0). Los solventes tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico y dioxano son apropiados. Los ácidos borónicos de Fórmula 6 están disponibles comercialmente o se pueden preparar por medio de métodos conocidos. Otros métodos incluyendo los procedimientos de acoplamiento Heck, Stille, Kumada y Buchwald- Hartwig ofrecen muchas alternativas para la introducción de grupos heterocíclicos Q. Para referencias destacadas ver por ejemplo Zificsak, Craig A and Hlasta, Dennis J., Tetrahedron, 2004, 60, 8991- 9016.

Se conocen los compuestos de las fórmulas (II) y (IV), por ejemplo, de WO 2006/49459 o se pueden preparar en analogía a los métodos revelados en esta. Se pueden preparar los compuestos de fórmula (III), por ejemplo, en analogía a los procesos revelados en WO 2007/75459 para la preparación de los compuestos de fórmula (3).

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, son notables por su amplio espectro de actividad y son valiosos ingredientes activos para su uso en el control de plagas. Son particularmente apropiados en el control de ectoparásitos y en cierta medida también para controlar endoparásitos de y en animales y en el campo de la higiene, siendo a la vez bien tolerados por animales de sangre caliente.

En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros (ácaros y garrapatas), y crustáceos (piojo de mar). Estos incluyen insectos de los siguientes ordenes: Lepidoptera, Coleoptera, Homoptera, Hemiptera, Heteroptera, Diptera, Dictyoptera, Thysanoptera, Orthoptera, Anoplura, Siphonaptera, Mallophaga, Thysanura, Isoptera, Psocoptera e Hymenoptera. Sin embargo, los ectoparásitos que se pueden mencionar en particular son aquellos que molestan a humanos o animales y llevan 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 mordedoras tales como *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, moscas del caballo (Tabanids) 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*); Hippoboscids tales como *Melophagus ovinus* (garrapara de la oveja); moscas tsetsé, tales como *Glossinia* spp.; otros insectos mordedores como mosquitos, tales como Ceratopogonidae (mosquitos mordedores), Simuliidae (moscas negras), Psychodidae (moscas de la 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 ácaros (por ejemplo *Chorioptes bovis*, *Cheyletiella* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus* spp., *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates* spp. y garrapatas. Conocidos representantes de las garrapatas son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, que preferiblemente infestan vertebrados, por ejemplo animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como vacas, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como gallinas, pavos, gallinas de Guinea 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 humanos.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención también son activos contra todos o los estadios individuales de desarrollo de las plagas de animales que muestran sensibilidad normal, así como aquellos que muestran resistencia a los parasiticidas ampliamente utilizados. 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 directamente por sí mismo, i.e. matando las plagas ya sea inmediatamente o después de que algún tiempo ha transcurrido, por ejemplo cuando la muda ocurre, o destruyendo sus huevos, o indirectamente, por ejemplo reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión, buena eficacia que corresponde a una velocidad de actividad pesticida (mortalidad) de al menos 50 a 60%.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden ser utilizados contra las plagas de higiene, especialmente del orden Diptera de las familias Muscidae, Sarcophagidae, Anophiliidae y Culicidae; los órdenes Orthoptera, Dictyoptera

(por ejemplo la familia Blattidae (cucarachas), tales como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) e Hymenoptera (por ejemplo las familias Formicidae (hormigas) y Vespidae (avispas).

5 Sorprendentemente, los compuestos de fórmula (I) también son efectivos contra ectoparásitos de peces, especialmente las sub-classes de Copepoda (por ejemplo orden de Siphonostomatoida (piojo de mar), siendo a la vez bien tolerados por los peces.

Los compuestos de la fórmula (I) también tienen eficacia sostenible sobre ácaros parásitos e insectos de plantas. En el caso de ácaros del orden *Acarina*, son efectivos contra huevos, ninfas y adultos de *Tetranychidae* (*Tetranychus spp.* y *Panonychus spp.*).

10 Tienen alta actividad contra insectos chupadores del orden *Homoptera*, especialmente contra plagas de las familias *Aphididae*, *Delphacidae*, *Cicadellidae*, *Psyllidae*, *Loccidae*, *Diaspididae* y *Eriophyidae* (por ejemplo ácaros enroñadores de frutos cítricos); los órdenes *Hemiptera*, *Heteroptera* y *Thysanoptera*, y en los insectos que comen plantas de los órdenes *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Diptera* y *Orthoptera*.

Son de modo semejante apropiados como un insecticida del suelo contra plagas en el suelo.

15 Los compuestos de fórmula (I), por lo tanto, son efectivos contra todas las etapas de desarrollo de insectos chupadores e insectos comedores de las cosechas tales como cereales, algodón, arroz, maíz, soya, patatas, vegetales, fruta, tabaco, lúpulo, cítricos, aguacates y otros cultivos.

Los compuestos de fórmula I, también son efectivos contra nemátodos de plantas de las especies *Meloidogyne*, *Heterodera*, *Pratylenchus*, *Ditylenchus*, *Radopholus*, *Rizoglyphus* etc.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) también parecen ser efectivos contra ciertas especies de helmintos.

20 Los helmintos son comercialmente importantes porque causan serias enfermedades en mamíferos y aves de corral, por ejemplo en ovejas, cerdos, cabras, vacas, caballos, burros, camellos, perros, gatos, conejos, cobayas, hámsteres, pollos, pavos, gallinas de Guinea y otras aves de granja, así como aves exóticas. Los nematodos típicos son: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los trematodos incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepática*.

30 La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención corresponde a una tasa de mortalidad de al menos 50-60% de las plagas mencionadas, más preferiblemente a una tasa de mortalidad mayor del 90%, más preferiblemente de 95-100%. Los compuestos de fórmula (I) preferiblemente se emplean interna y externamente de forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes convencionalmente utilizados en el oficio de formulación y por consiguiente pueden ser procesados de una manera conocida para proporcionar, por ejemplo, formulaciones líquidas (por ejemplo unción dorsal puntual, unción dorsal continua, en aerosol, emulsiones, suspensiones, soluciones, concentrados emulsificables, concentrados en solución), formulaciones semi-sólidas (por ejemplo cremas, ungüentos, pastas, geles, preparaciones liposomales) y preparaciones sólidas (por ejemplo comprimidos de aditivos de alimentos incluyendo por ejemplo cápsulas, polvos incluyendo polvos solubles, gránulos, o inmersiones del ingrediente activo en sustancias poliméricas, como implantes y micropartículas). Al igual que las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos previstos y las circunstancias predominantes.

40 La formulación, i.e. preparaciones que contienen el ingrediente activo de fórmula (I), o combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos, y opcionalmente un adyuvante sólido, semi-sólido o líquido, se producen de una manera conocida *per se*, por ejemplo mediante la mezcla íntima, amasado o dispersión de los ingredientes activos con composiciones de excipientes, con lo cual, se debe tener en consideración la compatibilidad fisiológica de los excipientes de la formulación.

45 Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes (alifático y aromático), 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 butil dioxitol, carbonatos, tales como carbonato de propileno, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o diacetanol alcohol y glicoles de polietileno, tales como PEG 300. Además, las composiciones pueden comprender solventes polares fuertes, tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido o dimetilformamida, o agua, ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o isopropilpalmitato, aceites vegetales, tales como aceite de colza, castor, coco, o soja, mono-, di-, triglicéridos sintéticos como por ejemplo monostearato de glicerilo y triglicéridos de cadena media y también, si es apropiado, aceites de silicona. Los ingredientes mencionados también pueden servir como portador de formas de aplicación de partículas.

Como ingredientes de la construcción de estructura base resp. de un ungüento, los siguientes excipientes pueden ser utilizados: Las sustancias a base de petróleo, tales como Vaselina o parafinas, bases a partir de grasa de lana, como por ejemplo lanolina o alcoholes de lanolina, polietilenglicoles como por ejemplo macrogoles y bases lipídicas como por ejemplo fosfolípidos o triglicéridos, tales como aceites vegetales hidrogenados.

5 El uso de emulsionantes, agentes humectantes y agentes de dispersión también puede ser necesario, en general, las lecitinas como lecitina de soja, sales de ácidos grasos con metales alcalinos y alcalinotérreos, sulfatos de alquilo como sodio cetilestearyl sulfato, colatos, alcoholes grasos como alcohol cetílico, esteroides como colestesterol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán como polisorbato 20, ésteres de ácidos grasos de sorbitán como sorbitán mono laureato, ésteres de ácidos grasos y éteres de polioxietileno de alcohol graso como poloxil oleil éter, copolímeros bloqueadores polioxipropileno polioxietileno como por ejemplo Pluronic™, ésteres de sacarosa como diestearato de sacarosa, poligliceril ésteres de ácidos grasos como oleato de poliglicerol y ésteres de ácidos grasos como por ejemplo etil oleato o isopropilmiristato.

15 Las formulaciones también pueden incluir agentes de gelificación y espesantes, como por ejemplo derivados del ácido poliacrílico, éteres de celulosa, polivinil alcoholes, polivinilpirrolidonas y dióxido de silicio de dispersión fina. Como agentes poliméricos con propiedades de liberación controlada, se pueden aplicar los derivados fabricados mediante por ejemplo ácido poliláctico, ácido coglicólico poliláctico, poli ortoéster, carbonato de polietileno, poli anhídridos y matrices a base de almidón y PVC. Puede ser necesaria, la adición de potenciadores de penetración como cetonas, sulfóxidos, amidas, ésteres de ácidos grasos y los alcoholes grasos.

20 También se pueden adicionar conservantes como ácido sórbico, alcohol bencílico y parabenos, y antioxidantes como por ejemplo alfa tocoferol.

El ingrediente activo o combinaciones del ingrediente activo también pueden aplicarse en cápsulas, como cápsulas de gelatina dura o cápsulas suaves.

25 Los aglutinantes para comprimidos y bolos pueden ser sustancias poliméricas naturales modificadas químicamente que son solubles en agua o en alcohol, tales como derivados del almidón, celulosa o proteína (por ejemplo metil celulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietil celulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tales como polivinil alcohol, polivinil pirrolidona etc. Los comprimidos también contienen rellenos (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa etc.), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio), deslizantes (por ejemplo dióxido de silicio coloidal) y desintegrantes (por ejemplo derivados de la celulosa) y cubiertas resistentes al ácido, como por ejemplo ésteres de ácido acrílico.

30 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden ser utilizados solos o en combinación con otros biocidas. Se pueden combinar con pesticidas que tienen el mismo alcance de actividad por ejemplo para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otro alcance de actividad por ejemplo para amplificar el rango de actividad. También puede ser sensible adicionar los así llamados repelentes. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de fórmula (I) que tiene una eficacia particular como adulticida, por ejemplo ya que los compuestos de fórmula (I) son efectivos en particular contra el estadio adulto de los parásitos diana, puede ser muy ventajosa la adición de pesticidas que más bien atacar los estadios juveniles de los parásitos. De esta manera, estará cubierta 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 dar lugar a efectos sinérgicos, i.e. se puede reducir la cantidad total de ingrediente activo, lo que es deseable a partir de un punto de vista ecológico. Los grupos preferidos de socios de combinación y a continuación, se mencionan los socios de combinación especialmente preferidos, por lo cual las combinaciones pueden contener uno o más de estos socios en adición a un compuesto de fórmula (I). Los socios apropiados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo diverso de actividad, los cuales se mencionan a continuación y han sido conocidos por un experto en la técnica durante mucho tiempo, por ejemplo los inhibidores de la síntesis de la quitina, los reguladores de crecimiento; los ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de amplio espectro, acaricidas de amplio espectro y nematocidas; y también los antihelmínticos bien conocidos y las sustancias que disuaden a los insectos y/o ácaros, dichos repelentes o desprendedores. Ejemplos no-limitantes de insecticidas y acaricidas apropiados se mencionan en WO 2009/071500, los compuestos Nos. 1-284 en las páginas 18-21. Ejemplos no-limitantes de apropiados antihelmínticos se mencionan en WO 2009/071500, los compuestos (A1) – (A31) en la página 21. Ejemplos no-limitantes de apropiados repelentes y desprendedores se mencionan en WO 2009/071500, los compuestos (R1) – (R3) en la página 21 y 22. Ejemplos no-limitantes de apropiados sinergistas se mencionan en WO 2009/071500, los compuestos (S1) – (S3) en la página 22. Los socios indicados en la mezcla son perfectamente conocidos por especialistas en este campo. La mayoría se describen en diferentes ediciones del Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, y otros en las diferentes ediciones del Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA o en literatura de patentes. Una lista de socios apropiados incluyendo una referencia se revela en WO 2005/058802 en las páginas 16- 21, No. (I) a (CLXXXIII).

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

Como regla, las composiciones de insecticidas y acaricidas de acuerdo con la invención contienen 0.1 a 99 % en peso, especialmente 0.1 a 95 % en peso de uno o más ingredientes activos de fórmula (I), 99.9 a 1 % en peso, especialmente 99.8 a 5 % en peso de una mezcla sólida o líquida, incluyendo 0 a 25 % en peso, especialmente 0.1 a 25 % en peso de un agente tensoactivo. La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales que se tratan puede tener lugar por vía tópica, peroral, parenteral o subcutánea, la composición que está presente, por ejemplo, en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, (empapados), polvos, comprimidos, bolos, cápsulas, golosinas masticables, collares, marcas auriculares y formulaciones de unción dorsal continua.

Se entiende que las formulaciones tópicas preferidas, se refieren a una solución lista para su uso en forma de una formulación de unción dorsal puntual, unción dorsal continua o en aerosol que generalmente consiste de una dispersión o suspoemulsion o una combinación de ingredientes activos y auxiliares de dispersión. Se entiende que la expresión, método de unción dorsal puntual o unción dorsal continua se refiere a un concentrado listo para su uso que tiene la intención de ser aplicado por vía tópica y localmente en el animal. Este tipo de formulación está destinada a ser aplicada directamente a una zona relativamente pequeña del animal, preferiblemente en la parte trasera y nalgas del animal o en uno o varios puntos a lo largo de la línea de la espalda y nalgas. Se aplica como un volumen bajo de aproximadamente 0.05 a 1 ml por kg, preferiblemente aproximadamente 0.1 ml por kg, con un volumen total de 0.1 a 100 ml por animal, preferiblemente limitado a un máximo de aproximadamente 50 ml. Sin embargo, no hace falta decir que el volumen total tiene que ser adaptado al animal que está en necesidad del tratamiento y será claramente diferente, por ejemplo, en gatos jóvenes y en vacas. Estas formulaciones de unción dorsal continua y unción dorsal puntual se diseñan para esparcir todo el animal dando la protección o tratamiento a casi cualquier parte del animal. Aunque así la administración se lleva a cabo por la aplicación de un hisopo o aerosol de la formulación de unción dorsal continua o unción dorsal puntual a una zona relativamente pequeña del pelaje, se observa que a partir de la sustancia activa se dispersa casi automáticamente sobre amplias zonas de la piel debido a la naturaleza de la dispersión de los componentes en la formulación y ayudada por los movimientos del animal.

Las formulaciones de unción dorsal continua o unción dorsal puntual en conformidad contienen portadores, que promueven la dispersión rápida en la superficie de la piel o en el pelaje del animal huésped, y generalmente se consideran como aceites de dispersión. Los portadores apropiados son por ejemplo soluciones oleosas; soluciones alcohólicas e isopropanólicas tales como soluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleílico; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ácido laúrico oxalato, ácido oleico oleil éster, ácido oleico decil éster, hexil laurato, oleil oleato, decil oleato, ésteres de ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C₁₂-C₁₈; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como dibutil ftalato, diisopropil isoftalato, ácido adípico diisopropil éster, di-n-butyl adipato o también soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso para un agente de dispersión que esté adicionalmente presente, tal como uno conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son la 2-pirrolidona, 2-(N-alquilo) pirrolidona, acetona, polietilenglicol y los éteres y ésteres de este, propilenglicol o triglicéridos sintéticos.

Las soluciones 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 epoxidada. También se pueden utilizar, las parafinas y los aceites de silicona.

Una formulación de unción dorsal continua o unción dorsal puntual generalmente contiene 1 a 98.9 % en peso de un compuesto de fórmula (I), 0.1 a 80 % en peso de agente de dispersión y 1 a 98.9 % en peso de solvente. El método de unción dorsal continua o unción dorsal puntual es especialmente ventajoso para su uso en animales de rebaño tales como vacas, caballos, ovejas o cerdos, en los cuales es difícil o requiere mucho tiempo para tratar todos los animales por vía oral o por inyección. Debido a su sencillez, este método, por supuesto, también puede ser utilizado para todos los otros animales, incluyendo animales domésticos individuales o mascotas, y es muy propicio para los cuidadores de los animales, ya que con frecuencia, se puede realizar sin la presencia especialista de un veterinario.

Dado que se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final generalmente utilizará formulaciones diluidas. Sin embargo, esto depende del modo de administración. Los productos administrados por vía oral, se utilizan con mayor frecuencia en forma diluida o como aditivos de los piensos, mientras que las formulaciones comerciales de unción dorsal continua y unción dorsal puntual normalmente son concentrados listos para su uso. Tales composiciones también pueden contener otros aditivos, tales como estabilizadores, agentes anti-espuma, reguladores de viscosidad, agentes aglutinantes o fijadores, así como otros ingredientes activos, con el fin de lograr efectos especiales.

Así mismo, un elemento de la presente invención son las composiciones de insecticidas y acaricidas de este tipo, que se utilizan por el usuario final.

5 En cada uno de los procesos de acuerdo con la invención para el control de plagas o en cada una de las composiciones de control de plagas de acuerdo con la invención, se pueden utilizar los ingredientes activos de fórmula (I) en todas sus configuraciones esteáricas o en las mezclas de estos. La invención también revela un método de protección profiláctica de animales, especialmente ganado productivo, animales domésticos y mascotas, contra helmintos parásitos, que se caracterizan en que los ingredientes activos de fórmula (I) o las formulaciones de ingredientes activos preparados de los mismos se administran a los animales como un aditivo en el pienso, o en las 10 bebidas o también en forma sólida o líquida, por vía oral o por inyección o por vía parenteral. La invención también incluye los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención para el uso en uno de los citados procesos.

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

En particular, las formulaciones preferidas se elaboran de la siguiente manera:

(% = por ciento en peso)

15 **Ejemplos de formulación**

1. Granulado	a)	b)
(i) ingrediente activo	5 %	10 %
caolín	94 %	-
ácido silícico altamente disperso	1 %	-
attapulgite	-	90 %

El ingrediente activo se disuelve en cloruro de metileno, se atomiza en el portador y posteriormente el solvente se concentra por evaporación bajo vacío. Los granulados de esta clase se pueden mezclar con el pienso del animal.

(ii) ingrediente activo	3 %
polietilenglicol (mw 200)	3 %
caolín	94 %

(mw = peso molecular)

20 El ingrediente activo finamente molido se aplica uniformemente en un mezclador al caolín, que ha sido humedecido con polietilenglicol. De esta manera, se obtienen los gránulos revestidos libres de polvo.

2. Comprimidos o bolos

I	ingrediente activo	33.00 %
	metilcelulosa	0.80 %
	ácido silícico, altamente disperso	0.80 %
	almidón de maíz	8.40 %
II	lactosa, cristalina	22.50 %

ES 2 442 342 T3

(continuación)

almidón de maíz	17.00 %
celulosa microcristalina	16.50 %
estearato de magnesio	1.00 %

I. La metil celulosa se agita en agua. Después de que el material se hincha, se agita el ácido silícico y la mezcla se suspende homogéneamente. Se mezclan el ingrediente activo y el almidón de maíz. La suspensión acuosa se introduce de apoco en esta mezcla y se amasa hasta obtener una masa. La masa resultante se granula a través de un tamiz 12 M y se seca.

II. Los 4 excipientes se mezclan bien.

III. Las mezclas preliminares obtenidas de acuerdo con I y II se mezclan y se comprimen en forma de comprimidos o bolos.

3. Inyectables

A. Vehículo oleoso (liberación lenta)

(i)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
	aceite de cacahuete	hasta 100 ml
(ii)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
	aceite de sésamo	hasta 100 ml

- 5 Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del aceite mientras que se agita y, si es necesario, con un ligero calentamiento, a continuación después del enfriamiento se lleva al volumen deseado y se filtra estéril a través de un apropiado filtro de membrana, con un tamaño de poro de 0.22 μm .

B Solvente miscible en agua (velocidad media de liberación)

(i)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
	4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	40 g
	1,2-propanodiol	hasta 100 ml
(ii)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
	dimetil cetal glicerol	40 g
	1,2-propanodiol	hasta 100 ml

- 10 Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del solvente mientras que se agita, se lleva al volumen deseado y se filtra estéril a través de un apropiado filtro de membrana con un tamaño de poro de 0.22 μm .

C. Solubilizado acuoso (liberación rápida)

(i)	ingrediente activo	0,1-1,0 g
	aceite de ricino polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno)	10 g

ES 2 442 342 T3

(continuación)

1,2-propanodiol	20 g
alcohol bencílico	1 g
agua hasta inyect.	hasta 100 ml
(ii) ingrediente activo	0.1-1.0 g
sorbitan monooleato polietoxilado (20 unidades de óxido de etileno)	8 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	20 g
alcohol bencílico	1 g
agua hasta inyect.	hasta 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los solventes y el agente tensoactivo, y se lleva al volumen deseado con agua. La filtración estéril a través de un filtro de membrana apropiado con un tamaño de poro de 0.22 μm .

5

4. Unción dorsal continua

(i) ingrediente activo	5 g	
isopropil miristato	10 g	
isopropanol	hasta 100 ml	
(ii) ingrediente activo	2 g	
hexil laurato	5 g	
triglicéridos de cadena media	15 g	
etanol	hasta 100 ml	
(iii) ingrediente activo	2 g	
oleil oleato	5 g	
N-metil-pirrolidona	40 g	
isopropanol	hasta 100 ml	

5. Unción dorsal puntual

(i) ingrediente activo	10-15 g	
dietilenglicol monoetileter	hasta 100 ml	
(ii) ingrediente activo	10-15 g	
octil palmitato	10 g	
isopropanol	hasta 100 ml	

(continuación)

- (iii) ingrediente activo 10-15 g
- isopropanol 20 g
- alcohol bencílico hasta 100 ml

6. En aerosol

- (i) ingrediente activo 1 g
- isopropanol 40 g
- carbonato de propileno hasta 100 ml
- (ii) ingrediente activo 1 g
- propilenglicol 10 g
- isopropanol hasta 100 ml

5 Preferiblemente, los sistemas acuosos también pueden ser utilizados para aplicación oral y/o intraruminal. Las composiciones también pueden contener otros aditivos, tales como estabilizadores, por ejemplo cuando sea apropiado aceites vegetales epoxidados (aceite de coco epoxidado, aceite de colza, o aceite de soja); antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de viscosidad, aglutinantes, fijadores, así como fertilizadores u otros ingredientes activos para lograr efectos especiales.

10 También se pueden adicionar otras sustancias o aditivos biológicamente activos, que sean neutros hacia los compuestos de fórmula (I) y no tengan un efecto dañino en el animal huésped que se va a tratar, así como las sales minerales o vitaminas, a las composiciones descritas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. No limitan la invención. La letra "h" representa hora. Los materiales iniciales se conocen y parcialmente están disponibles comercialmente o pueden ser producidas en analogía con los métodos conocidos *per se*.

15 El análisis de las muestras purificadas se hace en cada caso utilizando un sistema de Autopurificación Waters (HPLC/MS) con una columna de fase reversa (Daisogel SP- 120- ODS- AP 5 µm, 150X3mm) de Bischoff, Leonberg, Germany. Las muestras se caracterizan por m/z y el tiempo de retención. Los tiempos de retención dados anteriormente se relacionan en cada caso con el uso de un sistema de solvente que comprende dos diferentes solventes, solvente A: H₂O + 0.01% de HCOOH, y solvente B: CH₃CN + 0.01% de HCOOH. Dichos dos solventes A y B se emplean a una velocidad de flujo de 2.00 ml/min con un gradiente en función del tiempo 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
3.0	74	26
3.5	81	19

(continuación)

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
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 Preparación del 1-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-il}-1H-[1,2,4]triazol (compuesto 1.1, Tabla 1).

Etapa A: se adicionan 3, 3, 3- trifluoropropeno (3.2 g), carbonato de potasio (4.6 g) y bis- (trifenilfosfina)- paladio cloruro (0.2 g) a una solución del ácido 3, 5- diclorofenilborónico en THF (20 ml) bajo nitrógeno. Después de 3 horas de reflujo, la reacción se apaga con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). A continuación, la fase orgánica se extrae con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica sobre silica gel (35x45 mm) utilizando heptano (150 ml) como eluyente para producir el 1, 3- dicloro- 5- (1- trifluorometilvinil)-benceno (2.7 g), como un aceite incoloro. MS (HPLC/MS): sin ionización. Tiempo de retención: 5.10 min.

Etapa B: se adiciona SnCl₄ (13 ml, solución 1M en diclorometano) a una solución de diclorometil- metiléter en diclorometano (6 ml) a 0°C. Después de 1 hora a 0°C, se adiciona una solución de 1- fluoro- naftaleno (1.46 g) en diclorometano (4 ml), durante 10 minutos. La reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se apaga con agua fría (30 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran *in vacuo* para producir el 4- fluoro- naftaleno- 1- carbaldehído (1.73 g, cristales de color marrón oscuro). El producto crudo obtenido se utiliza sin una purificación adicional. MS (HPLC/MS): sin ionización. Tiempo de retención: 3.88 min.

Etapa C: se adiciona 1, 2, 4- triazol (248 mg) a una solución de 4- fluoro- naftaleno- 1- carbaldehído (522 mg) y carbonato de potasio (497 mg) en DMF (4 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con agua (40 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se extraen con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-preparativa para producir el 4- [1, 2, 4] triazol- 1- il- naftaleno- 1- carbaldehído (460 mg) como cristales de color beige. MS (HPLC/MS):224 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.97 min.

Etapa D: se adiciona acetato de sodio (262 mg) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (193 mg) y 4- [1, 2, 4] triazol- 1- il- naftaleno- 1- carbaldehído (455 mg) en THF (16 ml), agua (2 ml) y DMSO (2 ml). Después de 5 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extraen con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran *in vacuo* para producir la oxima del 4- [1, 2, 4] triazol- 1- il- naftaleno-1- carbaldehído. El producto crudo obtenido (390 mg, cristales de color beige) se utiliza sin una purificación adicional. MS (HPLC/MS):239 (MH⁺). Tiempo de retención 2.76 min.

Etapa E: se adiciona *N*- clorosuccinimida (220 mg) a una solución de oxima del 4- [1, 2, 4] triazol- 1- il- naftaleno- 1- carbaldehído (390 mg) en DMF (5 ml). Después de 45 minutos a 40°C, la reacción se enfría a 0°C y se adicionan 1, 3- dicloro-5- (1- trifluorometil- vinil)- benceno (394 mg, Ejemplo 1, etapa A) y trietilamina (0.25 ml). Luego la reacción se hace reaccionar adicionalmente a temperatura ambiente, durante 3 horas. Se adiciona agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se extrae con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-

preparativa para producir el 1- {4- [5- (3, 5-dicloro- fenil)- 5- trifluorometil- 4, 5- dihidro- isoxazol- 3- il]- naftalen- 1- il]- 1H- [1, 2, 4] triazol (500 mg) como cristales de color beige. MS (HPLC/MS):477 (MH⁺). Tiempo de retención: 5.20 min.

Ejemplo 2

- 5 Preparación del 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-naftalen-1-il]-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (compuesto 1.17, Tabla 1)

10 Etapa A: Una solución de peróxido de benzoilo (87 mg) en trifluorotolueno (40 ml) se somete a reflujo, durante 30 min bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a 78°C y se adicionan 1- bromo- 4- metilnaftaleno (1.6 ml) y *N*- bromosuccinimida (2.0 g). La reacción se agita, durante 1.5 horas a 78 °C y se filtra. El filtrado se concentra *in vacuo* y el residuo se cristaliza en heptano para producir el 1- bromo- 4- bromometil- naftaleno. El producto crudo se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

15 Etapa B: se adiciona bicarbonato de sodio (1.4 g) a una solución de 1- bromo- 4- bromometilnaftaleno crudo (2.5 g) en DMSO (25 ml). La reacción se agita, durante 3h a 95 °C y se enfría a temperatura ambiente. Se adiciona agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-preparativa para producir el 4- bromo- naftaleno- 1- carbaldehído como cristales incoloros.

20 Etapa C: se adiciona hidroxilamina (50% acuosa, 0.37 ml) a una solución del 4- bromo- naftaleno- 1- carbaldehído (0.7 g) en metanol (6 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente la reacción se concentra *in vacuo* para producir la oxima del 4-bromo- naftaleno- 1- carbaldehído cruda, la cual se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

25 Etapa D: se adiciona *N*- clorosuccinimida (134 mg) a una solución de oxima del 4- bromo- naftaleno- 1- carbaldehído cruda (250 mg) en DMF (3 ml). Después de 1 hora a 40 °C, la reacción se enfría a 0 °C y se adicionan 1, 3- dicloro- 5- (1-trifluorometil- vinil)- benceno (240 mg) y trietilamina (0.15 ml). La reacción además se hace reaccionar a temperatura ambiente, durante 16 horas. Se adiciona agua y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-preparativa para producir el 3- (4- bromo- naftalen- 1- il)- 5- (3, 5- dicloro- fenil)- 5- trifluorometil- 4, 5- dihidro- isoxazol como cristales incoloros: m.p. 127- 130 °C.

30 Etapa E: se adicionan ácido 1-*tert*- butoxicarbonil- 4- 1H- pirazol borónico pinacol éster (126 mg), Tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0) [Pd₂ (dba)₃ (7mg)], K₃PO₄ (185 mg) y 2- dicitclohexilfosfino- 2', 6'- dimetoxibifenil (12 mg) a una solución de 3- (4- bromo- naftalen- 1- il)- 5- (3, 5- dicloro- fenil)- 5- trifluorometil- 4, 5- dihidroisoxazol (140 mg) en tolueno seco (2.4 ml) . Después de 16 horas a 75 °C la reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-preparativa para producir el ácido 4-{4- [5- (3, 5- dicloro- fenil)- 5- trifluorometil- 4, 5- dihidro- isoxazol- 3- il]- naftalen- 1- il]- pirazol- 1- carboxílico *tert*- butil éster (compuesto 1.10, Tabla 1) como un aceite incoloro.

35 Etapa F: se adiciona anhídrido del ácido trifluoroacético (0.18 ml) a una solución de ácido 4- {4- [5- (3, 5- dicloro- fenil)- 5- trifluorometil- 4, 5- dihidro- isoxazol- 3- il]- naftalen- 1- il]- pirazol- 1- carboxílico *tert*- butil éster (135 mg) en diclorometano (1 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se adiciona una solución acuosa de hidróxido de sodio (30%). La fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-preparativa para producir el 5- (3, 5- dicloro- fenil)- 3-[4- (1H- pirazol- 4- il)- naftalen- 1- il]- 5- trifluorometil- 4, 5- dihidro- isoxazol como un sólido incoloro: m.p. 117- 120°C (compuesto 1.17, Tabla 1).

Ejemplo 3

Preparación de 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-[4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1 H-pirazol-4-il]-naftalen-1-il]-5-trifluorometil- 4,5- dihidro-isoxazol (compuesto 1.18, Tabla 1)

45 Se adiciona hidruro de sodio (2 mg) a una solución de 5- (3, 5- dicloro- fenil)- 3- [4- (1H- pirazol- 4- il)- naftalen-1- il]- 5- trifluorometil- 4, 5- dihidro- isoxazol (32 mg, Ejemplo 2) en DMF (0.4 ml) a 0 °C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se adiciona 2- iodo- 1, 1, 1, -trifluoroetano (16 mg) y la mezcla de reacción se agita de nuevo, durante 16 horas a temperatura ambiente. Se adiciona agua y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-preparativa para producir el 5- (3, 5- dicloro- fenil)- 3- {4- [1- (2, 2, 2- trifluoro- etil)- 1H- pirazol- 4- il]-naftalen- 1- il]- 5- trifluorometil- 4, 5- dihidro- isoxazol (compuesto 1.18, Tabla 1) como una cera incolora.

Ejemplo 4

Preparación de la 2-(4-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-il}-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-piridina (compuesto 1.27, Tabla 1)

5 Etapa A: se adicionan trimetilsililacetileno (0.42 ml), trietilamina (0.42 ml), Cul (38 mg) y Pd (PPh₃)₂Cl₂ (98 mg) a una solución de 3-(4-bromo-naftalen-1-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol (1.0 g, etapa D del ejemplo 2) en DMF (10 ml). La reacción se agita, durante 16 horas a temperatura ambiente. Se adiciona agua y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El 5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3-(4-trimetilsilaniletinil-naftalen-1-il)-4,5-dihidro-isoxazol crudo se utiliza en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

15 Etapa B: se adiciona lentamente, una solución de cloruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 2.25 ml) a una solución de 5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3-(4-trimetilsilaniletinil-naftalen-1-il)-4,5-dihidro-isoxazol (etapa A) crudo en THF (25ml) a 5°C. Después de 3 horas a 5°C, se adicionan una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-preparativa para producir el 5-(3,5-diclorofenil)-3-(4-etinilnaftalen-1-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol como un sólido de color marrón.

20 Etapa C: se adiciona Cul (88 mg) a una solución de 2-azidometil-pirimidina (62 mg), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 2.0 ml) y 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(4-etinil-naftalen-1-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (100 mg) en DMF (1.0 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-preparativa para producir la 2-(4-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-il}-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-piridina como una espuma de color beige. (compuesto 1.27, Tabla 1).

Ejemplo 5

25 Preparación de N-(1-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-il}-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-isonicotinamida (compuesto 1.61, Tabla 1)

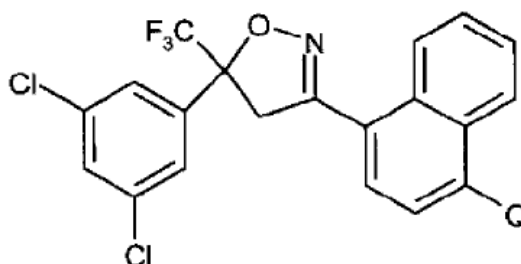
30 Etapa A: se adiciona acetato de sodio (4.8 g) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2.9 g) y 4-fluoronaftaleno-1-carbaldehído (6.1 g, etapa B del ejemplo 1) en THF (40 ml) y agua (10 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Mg₂SO₄ y se concentran *in vacuo* para producir la oxima del 4-fluoro-naftaleno-1-carbaldehído. El producto crudo obtenido se utiliza sin una purificación adicional.

35 Etapa B: se adiciona N-clorosuccinimida (4.7 g) a una solución de oxima del 4-fluoro-naftaleno-1-carbaldehído (6.6 g, etapa A del ejemplo 5) en DMF (50 ml). Después de 45 minutos a 40°C, la reacción se enfría a 0°C y se adicionan 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometilvinil)-benceno (8.4 g, etapa A del ejemplo 1) y trietilamina (5.4 ml). La reacción se hace reaccionar adicionalmente a temperatura ambiente, durante 3 horas. Se adiciona agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se disuelve en diclorometano y se filtra sobre una almohadilla de sílica gel para producir el 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(4-fluoro-naftalen-1-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol, como un sólido de color beige.

45 Etapa C: se adiciona azida sódica (3.3 g) a una solución del 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(4-fluoro-naftalen-1-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (10.7 g) en DMF (50 ml). Después de 20 horas a 80°C, se adiciona otra porción de azida sódica (3.3 g) y la mezcla de reacción se agita, durante 20 horas a 80°C. La solución se enfría a temperatura ambiente y el volumen se concentra a 10 ml *in vacuo*. Se adicionan agua y acetato de etilo y el precipitado se recolecta después de la filtración para producir el 3-(4-azido-naftalen-1-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol como un sólido de color beige: m.p. 183-185 °C.

50 Etapa D: se adiciona Cul (211 mg) a una solución de 3-(4-azido-naftalen-1-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (500 mg), DIPEA (3.3 ml) y N-prop-2-inil-isonicotinamida (180 mg) en DMF (2.0 ml). Después de 5 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con una solución saturada de NaHCO₃ y se extraen con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semi-preparativa para producir la N-(1-{4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-il}-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-isonicotinamida como un aceite incoloro.

La Tabla 1 proporciona los compuestos adicionales de fórmula

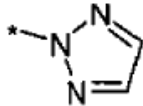
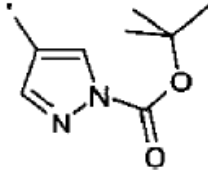
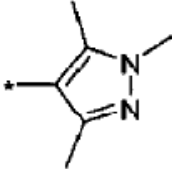
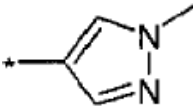
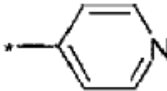
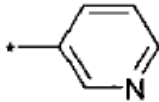
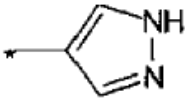
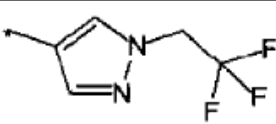


5 en donde el significado de Q se proporciona en la Tabla 1. Las sustancias se preparan de manera análoga a los métodos descritos anteriormente. Se obtienen los siguientes datos físicos, de acuerdo con el proceso de caracterización HPLC/MS descrito anteriormente. Los valores del punto de fusión se indican en °C.

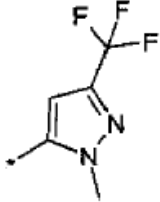
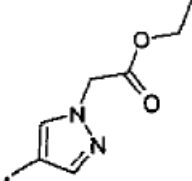
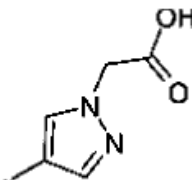
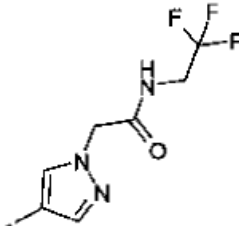
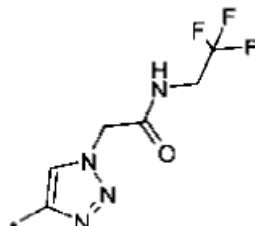
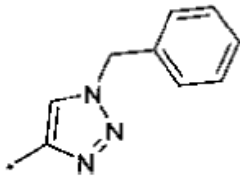
Tabla 1:

Compuesto No.	Q	EM _{calculado}	m/z	R _t [min]	M.p. [°C]
1.1		476	477	5.20	190-196
1.2		475	476	5.61	140-145
1.3		543	544	5.99	cera
1.4		557	558	6.10	cera
1.5		475	476	4.10	198-199
1.6		476	477	4.72	194-197

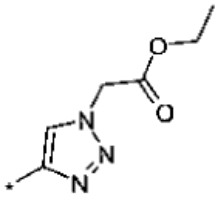
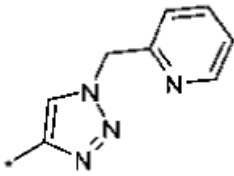
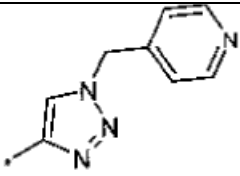
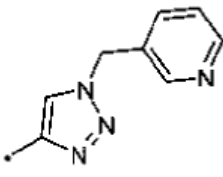
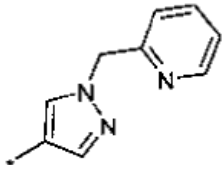
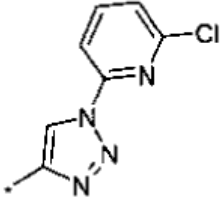
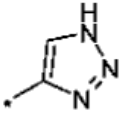
(continuación)

Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.8		476	477	5.29	Cera
1.10		575	576	5.59	118-121
1.11		517	518	5.36	70-74
1.12		489	490	7.49	170-173
1.14		486	487	8.45	189-192
1.15		486	487	8.11	127-130
1.17		475	476	7.15	117-120
1.18		557	558	5.15	cera

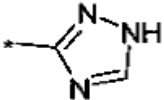
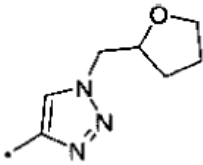
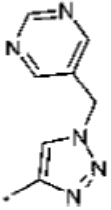
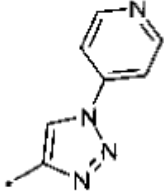
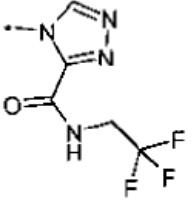
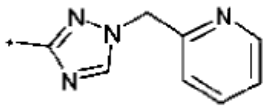
(continuación)

Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.19		557	-	5.51	195-198
1.20		561	562	4.96	-
1.22		533	534	4.38	-
1.23		614	615	4.61	-
1.24		615	616	4.46	185-188
1.25		566	567	5.10	-

(continuación)

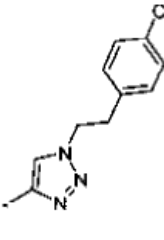
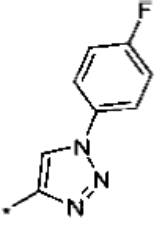
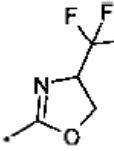
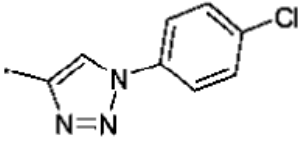
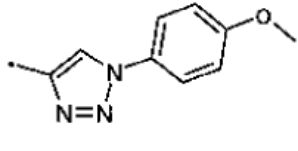
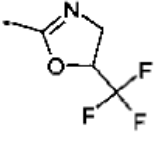
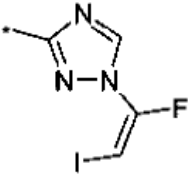
Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.26		562	563	4.87	-
1.27		567	568	4.66	espuma
1.28		567	568	4.08	espuma
1.29		567	568	4.24	espuma
1.30		566	567	5.18	aceite
1.31		587	-	6.79	-
1.32		476	477	5.11	aceite

(continuación)

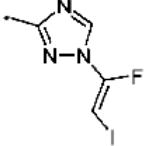
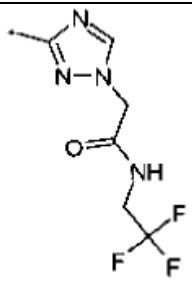
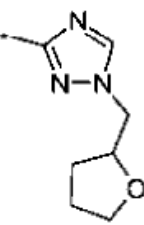
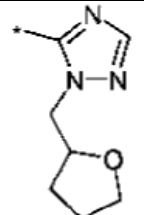
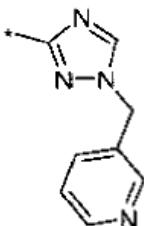
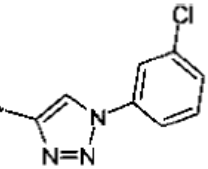
Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.33		476	477	4.92	Espuma
1.34		560	561	5.01	153-156
1.35		568	569	4.34	aceite
1.36		553	554	4.83	espuma
1.37		601	602	4.82	cera
1.38		567	568	5.24	cera

ES 2 442 342 T3

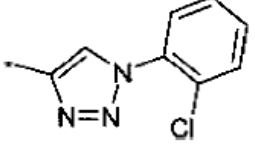
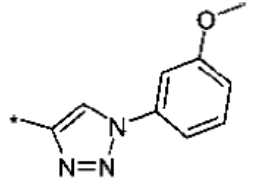
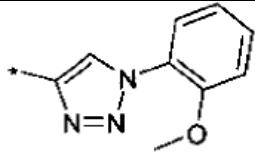
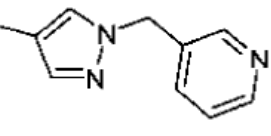
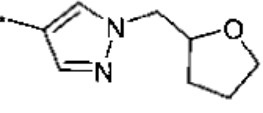
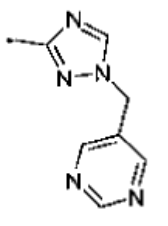
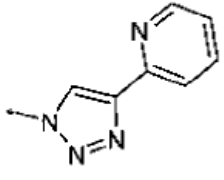
(continuación)

Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.39		614	615	5.41	Espuma
1.40		570	571	5.35	193-196
1.41		546	547	5.28	aceite
1.42		586	587	5.67	204-207
1.43		582	583	5.35	220-223
1.44		546	547	5.35	espuma
1.45		646	647	5.64	cera

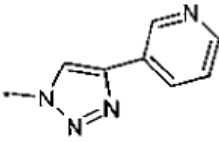
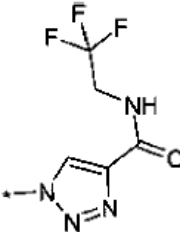
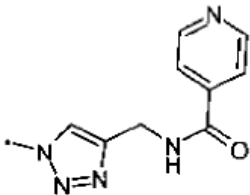
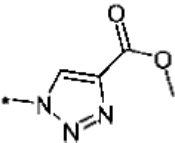
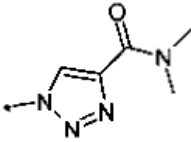
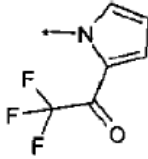
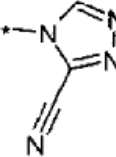
(continuación)

Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.46		646	647	6.26	Cera
1.47		615	616	4.47	aceite
1.48		560	561	4.93	espuma
1.49		560	561	4.60	cera
1.50		567	568	4.24	cera
1.51		586	587	5.73	181-184

(continuación)

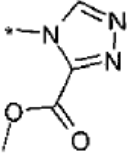
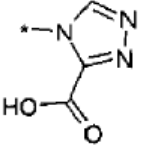
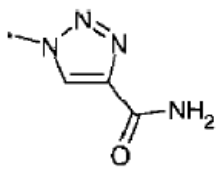
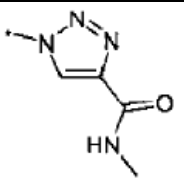
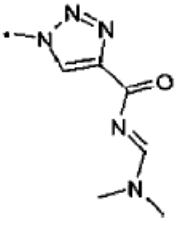
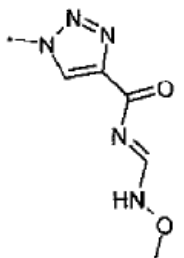
Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.52		586	587	5.42	232-235
1.53		582	583	5.42	163-166
1.54		582	583	5.33	244-247
1.55		566	567	4.51	aceite
1.56		559	560	4.53	aceite
1.57		568	569	5.57	206-209
1.58		553	554	4.94	espuma

(continuación)

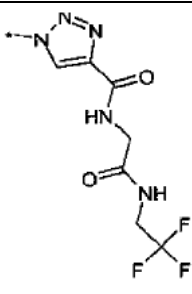
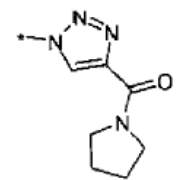
Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.59		553	554	4.83	235-237
1.60		601	602	4.60	aceite
1.61		610	611	4.05	aceite
1.62		534	535	4.69	espuma
1.63		547	548	4.40	espuma
1.65		570	571	5.78	cera
1.66		501	-	5.33	206-208

ES 2 442 342 T3

(continuación)

Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.67		534	-	4.57	Espuma
1.68		520	521	4.67	161-164
1.69		519	520	4.18	279-280
1.70		533	534	4.29	174-176
1.71		574	575	3.95	228-229
1.72		576	577	4.89	179-181

(continuación)

Compuesto No.	Q	EMcalculado	m/z	Rt[min]	M.p. [°C]
1.73		658	659	4.27	Cera
1.74		573	574	4.61	cera

Ejemplos Biológicos:5 1. Actividad *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* (pulga del Gato).

Una población mezclada de pulgas adultas se coloca en una placa de 96 pozos formateada apropiadamente dejando que las pulgas accedan y se alimenten de sangre tratada vía un sistema de alimentación artificial. Las pulgas se alimentan de sangre tratada durante 24 horas, después de lo cual se registra el efecto del compuesto. Se determina la actividad insecticida sobre la base del número de pulgas muertas recuperadas del sistema de alimentación. Los compuestos 1.1, 1.2, 1.5, 1.6, 1.8, 1.10, 1.12, 1.14, 1.17, 1.18, 1.23-1.25, 1.27-1.30, 1.32-1.35, 1.37-1.39, 1.41, 1.45, 1.47-1.50, 1.55, 1.56, 1.58-1.63, 1.67, 1.69-1.74 mostraron más del 80% (EC₈₀) de eficacia a 100 ppm.

10 2. Actividad *in vitro* contra *Rhipicephalus sanguineus* (garrapatas del Perro).

Se utiliza una población de garrapatas adultas limpias para sembrar una placa de 96 pozos formateada apropiadamente, que contiene las sustancias de prueba que se van a evaluar para determinar la actividad antiparasitica. Cada compuesto se prueba, mediante la dilución en serie para determinar su dosis efectiva mínima (MED). Las garrapatas se dejan en contacto con el compuesto de prueba durante 10 minutos y luego se incuban a 28°C y 80% de humedad relativa durante 7 días, durante el cual se monitorea el efecto del compuesto de prueba. La actividad acaricida se confirma si se mueren las garrapatas adultas.

20 En esta prueba los siguientes ejemplos mostraron más del 80% (EC₈₀) de eficacia a 640 ppm: 1.1, 1.5, 1.6, 1.14, 1.17, 1.18, 1.27-1.30, 1.33-1.35, 1.45, 1.55, 1.56, 1.59-1.61, 1.63, 1.74.

3. Actividad *in vivo* contra ninfas *Rhipicephalus sanguineus* en jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (para aplicación con atomizador)

25 En el día 0, los jerbos se trataron con el compuesto de prueba a una dosis dada, mediante la aplicación con atomizador. En el día 1, los animales se infestan con ninfas de *R. sanguineus*. Las garrapatas se dejan en los animales hasta saciedad completa. Siete días después de la infestación, se recolectan y cuentan las ninfas que caen completamente congestionadas. La eficacia para matar se expresa como una reducción del número de garrapatas en comparación con un grupo tratado con placebo, utilizando la fórmula de Abbot.

Los resultados de algunos compuestos de la Tabla 1, se muestran en la Tabla 2

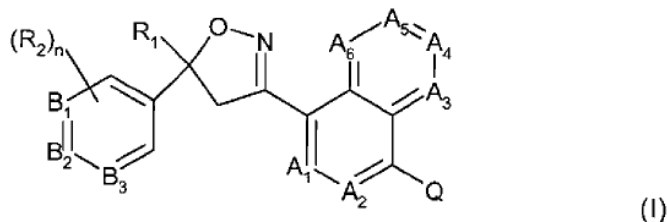
30

ES 2 442 342 T3

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Eficacia (%)
1.1	100	85
1.27	100	79
1.29	100	86
1.34	32	75
1.61	100	96
1.63	10	74

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



incluyendo los isómeros geométricos y estereoisómeros, N- óxidos, y las sales de estos, en donde

5 A₁, A₂, A₃, A₄, A₅ y A₆ son cada uno CH, n es un número entero de 1 a 3;

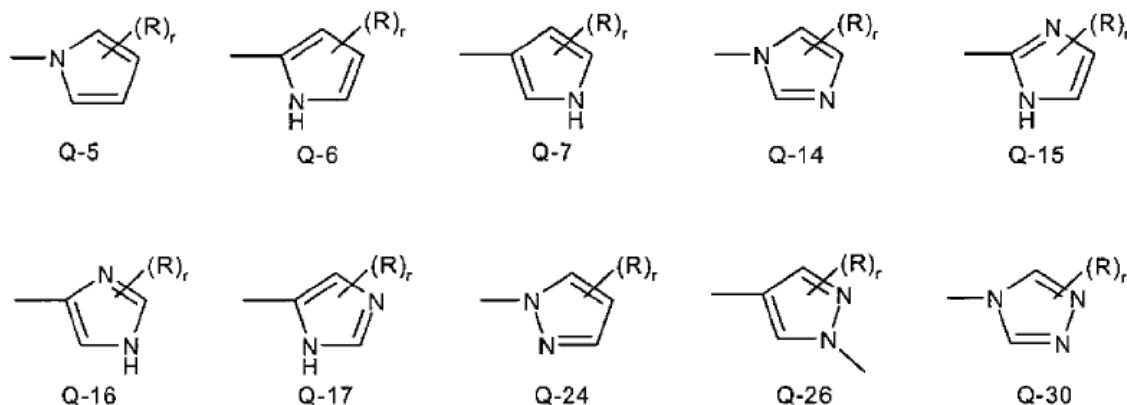
B₁, B₂ y B₃ son cada uno independientemente un radical CR₂';

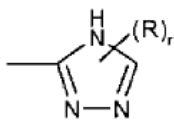
cada R₂' es independientemente del otro H o R₂; R₂ es halógeno; R₁ es CF₃;

10 Q es un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, que además es sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁- C₆, haloalquilo C₁- C₆, cicloalquilo C₃- C₆, halocicloalquilo C₃- C₆, alcoxi C₁- C₆, cicloalcoxi C₃- C₆, haloalcoxi C₁- C₆, alqueno C₂- C₆, haloalqueno C₂- C₆, alquiltio C₁- C₆, haloalquiltio C₁- C₆, alquilsulfino C₁- C₆, haloalquilsulfino C₁- C₆, alquilsulfonilo C₁- C₆, haloalquilsulfonilo C₁- C₆, -CN, -NO₂, amino, N- mono- o N, N- di- alquilamino C₁- C₆, CO₂H, alcoxycarbonilo C₁- C₆, sulfonamido, N- mono- o N, N, di- alquilsulfonamido C₁- C₆, CONH₂, N- mono- o N, N, di- alquilaminocarbonilo C₁- C₆, N- mono- o N, N, di- haloalquilaminocarbonilo C₁- C₆, N- haloalquilaminocarbonilo C₁- C₂-alquilaminocarbonilo C₁-C₂, alquilaminocarbonilo C₁- C₆, alcanoil C₂- C₆, haloalcanoil C₂- C₆, CH₂R₅, un grupo C (O) N=CHN (CH₃)₂, un grupo C (O) N=CHNHOCH₃, pirrolidonilcarbonilo, y fenilo, bencilo, fenetilo, piridilo, piridinilmetilo, pirimidinilo, pirimidinilmetilo, benzoilo o fenoxi no sustituido o sustituido por un halógeno-, alquilo C₁- C₆, haloalquilo C₁- C₆, alcoxi C₁- C₆, haloalcoxi C₁- C₆, nitro- o ciano-; y R₅ es CO₂H, alcoxycarbonilo C₁- C₆, CONH₂, N- mono- o N, N, di- alquilaminocarbonilo C₁- C₆, N- mono- o N, N, di- haloalquilaminocarbonilo C₁- C₆, alquilaminocarbonilo C₁- C₆, piridinilaminocarbonilo o tetrahydrofuranilo.

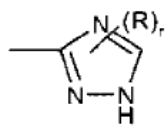
25 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo heteroaromático Q es sustituido o no sustituido por un alquilo C₁- C₄, haloalquilo C₁- C₄, alcoxi C₁- C₄, haloalcoxi C₁- C₄, alquiltio C₁- C₄, haloalquiltio C₁- C₄, alquilsulfino C₁- C₄, haloalquilsulfino C₁- C₄, alquilsulfonilo C₁- C₄, haloalquilsulfonilo C₁- C₄, -CN, -NO₂, alcoxycarbonilo C₁- C₄, N- mono- o N, N- di- alquilcarbonilamino C₁- C₄, sulfonamido, alcanoilo C₂- C₃ y fenilo, bencilo, benzoilo y fenoxi no sustituido o sustituido por un halógeno- o alquilo C₁- C₄.

3. Un compuesto conforme con la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Q es un radical de fórmula

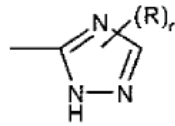




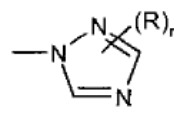
Q-31



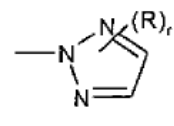
Q-32



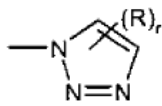
Q-33



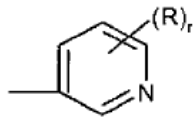
Q-34



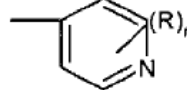
Q-43



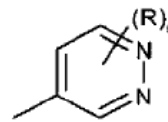
Q-47



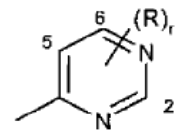
Q-49



Q-50



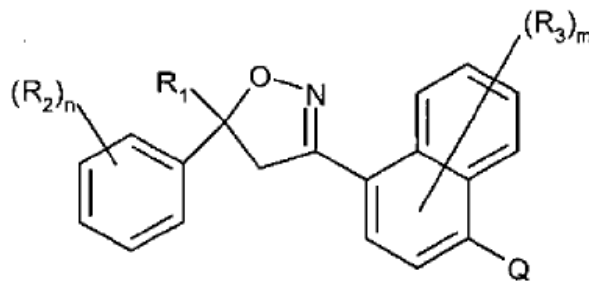
Q-52



Q-54

en donde r es un número entero de 0 a 3 y R es independientemente seleccionado del grupo de sustituyentes dados para Q.

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

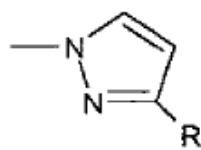


(Ia)

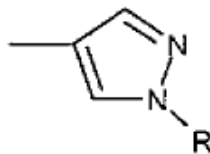
5

incluyendo isómeros geométricos y estereoisómeros, N- óxidos, y las sales de estos, en donde

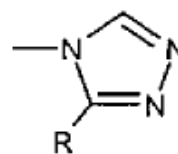
n es un número entero de 1 a 3, R₁ es CF₃, cada R₂ es independientemente halógeno, m es 0, y Q es un radical de fórmula



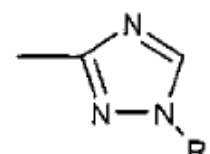
Q-24a



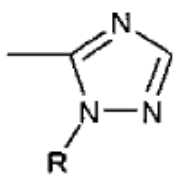
Q-26a



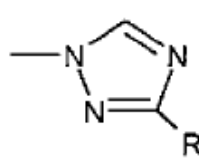
Q-30a



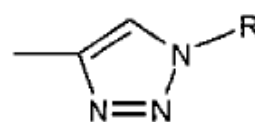
Q-32a



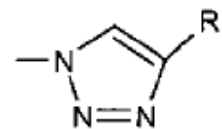
Q-32b



Q-34a



Q-44a

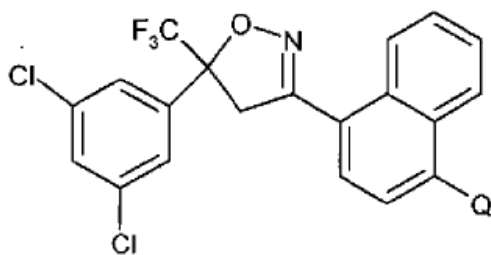


Q-47a

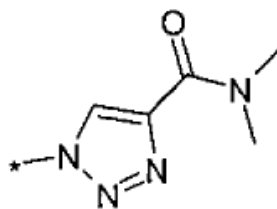
10 en donde R es hidrógeno o alquilo C₁- C₂, halo- alquilo C₁- C₂, halo- alquilcarbonilo C₁-C₂, ciano, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alcóxicarbonilmetilo C₁- C₄, carboxi- alquilo C₁- C₂, aminocarbonilo, N- mono- o N, N- di- alquilaminocarbonilo C₁-

C₂, halo- alquilaminocarbonilmetilo C₁- C₂, halo- alquilaminocarbonilmetilaminocarbonilo C₁- C₂, halovinilo, -C (O) N=CHN (CH₃)₂, -C (O) N=CHNHOCH₃, fenilo, bencilo o feniletilo no sustituido o sustituido por un halógeno o alcoxi C₁- C₂, 2-, 3- y 4- piridilo y piridilmetilo no sustituido o sustituido por un halógeno, piridilcarbonilaminometilo, pirrolidinocarbonilo, o 2- tetrahidrofuranimetilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Q es un radical Q-47a.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde n es 2 o 3.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ib)



en donde Q es el radical de fórmula



- 10
8. Composición para el control de copépodos en peces, que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, además de un portador y/o un dispersante.
- 15
9. Uso de un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la preparación de una composición farmacéutica contra los copépodos, en particular pijo de mar, en peces.