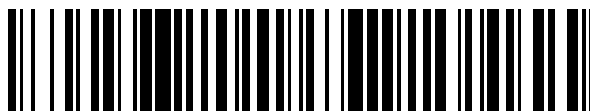


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 368**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011 E 11725453 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2582696**

54 Título: **5-aril isoxazolinas para controlar plagas**

30 Prioridad:

17.06.2010 CH 985102010

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

09.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NANCHEN, STEVE;
GAUVRY, NOËLLE y
GOEBEL, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 528 368 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

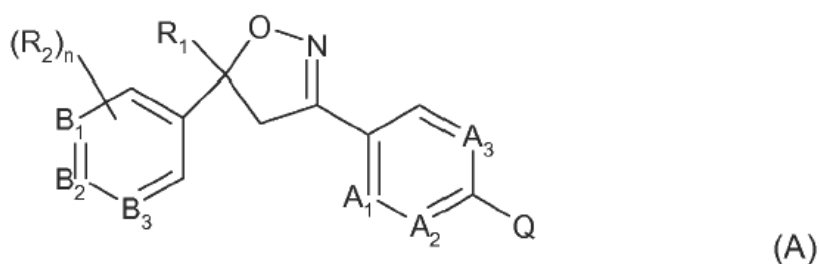
5-aril isoxazolinas para controlar plagas

Campo de la invención

- 5 Esta invención se relaciona con isoxazolinas novedosas, sus N-óxidos, S-óxidos y sales, procesos para su manufactura, sus usos en el control de ectoparásitos, especialmente insectos y ácaros, en animales no humanos, especialmente ganado productivo y animales domésticos, y adicionalmente composiciones pesticidas que contienen uno o más de estos compuestos.

Antecedentes de la invención

- 10 La publicación de Patente PCT WO 2007/075459 divulga derivados de isoxazolina de Fórmula (A) como insecticidas de plantas

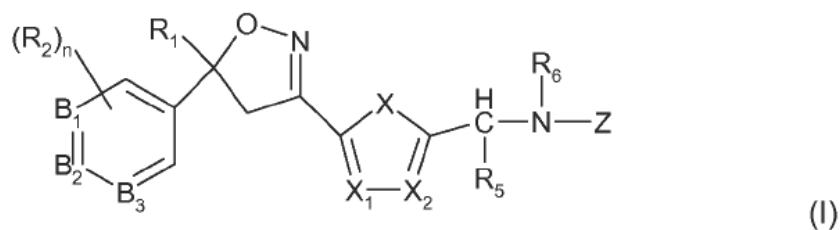


en donde, inter alia, cada uno de A₁, A₂ y B₁-B₃ son C(R₃), A₃ es N, R₁ es haloalquilo y Q es un radical heterocíclico.

- 15 Los compuestos son utilizados principalmente en el control de plagas de invertebrados en entornos agronómicos. Muchos productos se encuentran comercialmente disponibles para estos propósitos, pero persiste la necesidad para nuevos compuestos que sean más efectivos, menos costosos, menos tóxicos, más seguros para el medio ambiente o que tengan diferentes modos de acción. Ahora, sorprendentemente se ha encontrado que derivados novedosos con una cadena lateral heterocíclica modificada tienen propiedades superiores en el control de plagas.

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula



- 20 que incluye todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, S-óxidos y sales de los mismos, y composiciones que los contienen y su uso para el control de parásitos, en donde

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

- 25 n es un entero de 0 a 4; m es un entero de 0 a 2;

R₅' es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo o C₁-C₆-alcoxycarbonilo;

B₁, B₂ y B₃ son seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de CR₂' y N; cada R₂' es independientemente del otro H o R₂;

cada R₃' es independientemente del otro H o R₃;

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

R₄ es halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquil-sulfonilo, ciano o nitro;

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

- 10 cada R₃ es independientemente H, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-halocicloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquil-sulfinilo, C₁-C₆-haloalquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-haloalquilsulfonilo, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, ciano, nitro o no sustituido o halógeno-, C₁-C₆-alquilo-, C₁-C₆-haloalquilo-, C₁-C₆-alcoxi-, C₁-C₆-haloalcoxi-, amino-, ciano- o fenilo, piridilo o pirimidilo sustituido por nitro;

R₅ es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, halógeno o ciano; o R₅ y X₂ junto con los átomos de carbono intermediarios forman un anillo carboxíclico de 5 o 6 miembros;

- 15 R₆ es H; C₁-C₆-alquilo, el cual es no sustituido o sustituido por C₁-C₄-alcoxi, ciano, fenilo, etenilo o etinilo; C₂-C₇-alquilcarbonilo; C₂-C₇-haloalquilcarbonilo; C₂-C₇-alcoxycarbonilo;

Z es C₁-C₆-alquilo, un grupo -C(O)-O, un grupo -C(S)-Q o un grupo -S(O)_t-O;

t es 1 o 2;

- 20 Q es C₁-C₆-alcoxi; C₁-C₆-haloalcoxi; C₁-C₆-alquiltio; C₁-C₆-haloalquiltio; NR₇R₈; CO₂R₇; COR₇; C₁-C₆-alquilo el cual es no sustituido o sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-haloalquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-haloalquilsulfonilo, NHCOR₇, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, CONR₇R₈, C₂-C₆-alcanoilo, no sustituido o C₁-C₂-alquilo-, C₁-C₂-haloalquilo-, C₁-C₂-alcoxi-, C₁-C₂-haloalcoxi-, halógeno-, ciano- o C₆-C₁₀-arilo sustituido por C₁-C₄-alcoxycarbonilo, o no sustituido o C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo-, C₁-C₂-alcoxi-, C₁-C₂-haloalcoxi-, halógeno-, ciano- o heterocíclico de 4 a 6 miembros sustituido por C₁-C₄-alcoxycarbonilo; C₂-C₆-alqueno; C₂-C₆-alquino; C₃-C₆-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-haloalquilo; C₆-C₁₀-arilo no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, halógeno, ciano o C₁-C₄-alcoxycarbonilo; o heterocíclico de 4 a 6 miembros no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, halógeno, ciano o C₁-C₄-alcoxycarbonilo; y R₇ y R₈ son cada uno independientemente del otro H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo o C₃-C₆-cicloalquilo, alquilcicloalquilo, C₂-C₆-alqueno o C₂-C₆-alquino.

Una realización preferida de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula dada anteriormente (I), incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, S-óxidos y sales de los mismos, y composiciones que los contienen y su uso para el control de parásitos, en donde

- 35 B₁, B₂, B₃, R₁, R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₅, R₅', R₆, X, X₁, X₂, Z, m, n y t son cada uno como se definió anteriormente

- 40 Q es C₁-C₆-alcoxi; C₁-C₆-haloalcoxi; C₁-C₆-alquiltio; C₁-C₆-haloalquiltio; NR₇R₈; CO₂R₇; COR₇; C₁-C₆-alquilo el cual es no sustituido o sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-haloalquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-haloalquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilcarboniloamino, C₁-C₆-haloalquilcarboniloamino, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-halo-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo C₂-C₆-alcanaceiteo, no sustituido o C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi-, C₁-C₂-haloalcoxi, halógeno-, ciano o C₆-C₁₀-arilo sustituido por C₁-C₄-alcoxycarbonilo, o no sustituido o C₁-C₂-alquilo-, C₁-C₂-haloalquilo-, C₁-C₂-alcoxi-, C₁-C₂-haloalcoxi-, halógeno-, ciano- o heterocíclico de 4 a 6 miembros sustituido por C₁-C₄-alcoxycarbonilo; C₂-C₆-alqueno; C₂-C₆-alquino; C₃-C₆-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-haloalquilo; C₆-C₁₀-arilo no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, halógeno, ciano o C₁-C₄-alcoxycarbonilo; o heterocíclico de 4 a 6 miembros no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, halógeno, ciano o C₁-C₄-alcoxycarbonilo;

y R₇ y R₈ son cada uno independientemente del otro H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo o C₃-C₆-cicloalquilo.

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

5 En una realización, 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, S-óxido o una sal del mismo, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de un surfactante, un diluyente sólido y un diluyente líquido, dicha composición comprende además opcionalmente una cantidad biológicamente efectiva de al menos un compuesto o agente adicional biológicamente activo.

Esta invención provee además la composición descrita anteriormente en 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 comprende opcionalmente un atrayente y/o un humectante.

10 Esta invención provee además un dispositivo de trampa para controlar los 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 abertura dimensionada para permitir que los parásitos pasen a través de la abertura. por lo que la plaga de invertebrados puede obtener acceso a dicha composición de cebo desde una ubicación fuera de la vivienda, y en donde el alojamiento está adaptado adicionalmente para ser colocado en o cerca de un lugar de actividad potencial o conocida para la plaga de parásitos.

15 Esta invención también provee un método para controlar parásitos que comprende poner en contacto los parásitos o su entorno con una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, S-óxido o una sal del mismo, (por ejemplo, como una composición descrita aquí). Esta invención también se refiere a tales métodos en donde los parásitos o su entorno se ponen en contacto con una composición que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, S-óxido o una sal del mismo, y al menos una
20 componente adicional seleccionado del grupo que consiste de un surfactante, un diluyente sólido y un diluyente líquido, dicha composición comprende opcionalmente además una cantidad biológicamente efectiva de al menos un compuesto o agente adicional biológicamente activo.

25 Esta invención también provee una composición para proteger a un animal de una plaga parásita que comprende una cantidad efectiva como parasiticida de un compuesto de fórmula (I) un N-óxido o una sal del mismo, y al menos un vehículo. La presente invención provee además la composición descrita anteriormente en una forma para administración oral. Esta invención también provee un método para proteger a un animal de una plaga parásita que comprende la administración al animal de una cantidad efectiva como parasiticida de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo.

Detalles de la invención

30 En las indicaciones anteriores, el término "alquilo", usado bien sea solo o en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "haloalquilo" incluyen de cadena recta o ramificada, tal como, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros butilo, pentilo o hexilo.

35 El radical (alq) denota, por ejemplo, C₁-C₆-alquileo de cadena recta o ramificada, por ejemplo metileno, 1,1- o 1,2-etileno o propileno, butileno, pentileno o hexileno de cadena recta o ramificada. (alq) es preferiblemente C₁-C₄-alquileo de cadena recta o ramificada, más preferiblemente C₁-C₂-alquileo, más preferiblemente metileno, o 1,2-etileno y en particular metileno.

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

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

45 "Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros butoxi, pentoxi y hexiloxi. "Alquiltio" incluye unidades estructurales de alquiltio ramificado o de cadena recta tales como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio.

"Alquilsulfinito" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinito. Ejemplos de "alquilsulfinito" incluyen CH₃S(O)-, CH₃CH₂S(O)-, CH₃CH₂CH₂S(O)-, (CH₃)₂CHS(O)- y los diferentes isómeros butilsulfinito, pentilsulfinito y hexilsulfinito.

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

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

- "Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "alquilocicloalquilo" se refiere a la sustitución de alquilo en una unidad estructural cicloalquilo e incluye, por ejemplo, etilciclopropilo, i-propilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. El término "cicloalquilalquilo" denota sustitución de cicloalquilo en una unidad estructural alquilo. Ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, y otras unidades estructurales cicloalquilo enlazadas a grupos alquilo de cadena recta o ramificada.
- El término "halógeno", bien sea solo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras compuestas tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen F_3C- , $ClCH_2-$, CF_3CH_2- y CF_3CCl_2- . Los términos "halocicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquilitio", y similares, son definidos de forma análoga al término "haloalquilo". Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O- , CCl_3CH_2O- , $HCF_2CH_2CH_2O-$ y CF_3CH_2O- . Ejemplos de "haloalquilitio" incluyen CCl_3S- , CF_3S- , CCl_3CH_2S- y $ClCH_2CH_2CH_2S-$. Ejemplos de "haloalquilsulfinito" incluyen $CF_3S(O)-$, $CCl_3S(O)-$, $CF_3CH_2S(O)-$ y $CF_3CF_2S(O)-$. Ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $CF_3S(O)_2-$, $CCl_3S(O)_2-$, $CF_3CH_2S(O)_2-$ y $CF_3CF_2S(O)_2-$.
- "Alquilcarbonilo" denota una unidad estructural alquilo de cadena recta o ramificada enlazada a la unidad estructural C (= O). Ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $CH_3C(=O)-$, $CH_3CH_2CH_2C(=O)-$ y $(CH_3)_2CHC(=O)-$. Ejemplos de "alcoxicarbonilo" incluyen $CH_3OC(=O)-$, $CH_3CH_2OC(=O)-$, $CH_3CH_2CH_2OC(=O)-$, $(CH_3)_2CHOC(=O)-$ y los diferentes isómeros butoxi- o pentoxycarbonilo, por ejemplo tert-butoxicarbonilo (Boc).
- El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente es indicado mediante el prefijo "C_i-C_j", donde i y j son enteros. Por ejemplo, C₁-C₄ alquilsulfonilo designa metilsulfonilo hasta butilsulfonilo; C₂-Alcoxialquilo designa CH_3OCH_2- ; C₃-alcoxialquilo designa, por ejemplo, $CH_3CH(OCH_3)-$, $CH_3OCH_2CH_2-$ o $CH_3CH_2OCH_2-$; y C₄-alcoxialquilo designa los diversos isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene un total de cuatro átomos de carbono, incluyendo los ejemplos $CH_3CH_2CH_2OCH_2-$ y $CH_3CH_2OCH_2CH_2-$.
- Cuando un compuesto es sustituido con un sustituyente que porta un subíndice que indica que el número de dichos sustituyentes puede exceder de 1, dichos sustituyentes (cuando exceden de 1) son seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, $(R_2)_n$, n es 1 o 2. "Aromático" indica que cada uno de los átomos del anillo está esencialmente en el mismo plano y tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, y en el cual $(4n + 2)$ electrones π , donde n es un entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir con la regla de Hückel.
- Los términos "anillo heterocíclico", "heterociclo" o "heterocicliolo" denotan un anillo en el cual al menos un átomo que forma la estructura del anillo no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Típicamente, 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 lo contrario, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. Cuando un anillo heterocíclico totalmente insaturado satisface la regla de Hückel, entonces dicho anillo también es llamado un "anillo heteroaromático", "anillo heterocíclico aromático". A menos que se indique lo contrario, los anillos y sistemas de anillos heterocíclicos pueden estar unidos a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible mediante la sustitución de un hidrógeno sobre dicho carbono o nitrógeno.
- Cuando Q es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros, puede estar unido 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.
- Cada R₂ es independientemente del otro halógeno preferiblemente, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆ haloalcoxi o ciano, más preferiblemente halógeno, CF₃, OCF₃ o ciano, y en particular halógeno.
- Se entiende que la variable n resume todos los radicales R₂ en el anillo de 6 miembros. n es preferiblemente un entero de 0 a 4, más preferiblemente de 1 a 3, y, en particular 2 o 3.
- B₁, B₂ y B₃ son cada uno independientemente del otro preferiblemente el grupo CR₂', en donde R₂' es H o R₂, y para R₂ se aplican los significados y preferencias dados anteriormente. R₂' es más preferiblemente H o halógeno.
- R₁ es preferiblemente C₁-C₆-alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₄, más preferiblemente C₁-C₃-alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, aún más preferiblemente halo-C₁-C₃-alquilo, preferible especialmente C₁-C₂-alquilo sustituido con F, y en particular CF₃.
- R₄ es preferiblemente halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi, ciano o nitro, más preferiblemente halógeno, ciano o nitro, y en particular halógeno.
- Cada R₃ es independientemente del otro halógeno preferiblemente, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, ciano o nitro, más preferiblemente halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, ciclopropilo, C₁-C₂-alcoxi, ciano o nitro, incluso más preferiblemente halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi, ciano o nitro, y en particular C₁-C₂-alquilo.

5 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, R_3 es fenilo, piridilo o pirimidilo, que no está sustituido o sustituido por halógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, amino, ciano o nitro; preferiblemente fenilo, piridilo o pirimidilo que no está sustituido o sustituido por flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, amino, ciano o nitro; y en particular fenilo que no está sustituido o sustituido por cloro, flúor, metilo o trifluorometilo.

Si X_1 o X_2 denotan un grupo CR_3' , R_3' es H o R_3 , en donde para R_3 se aplican los significados y preferencias dados anteriormente. R_3' es preferiblemente H, C_1 - C_2 -alquilo, halógeno o ciano, más preferiblemente H o C_1 - C_2 -alquilo.

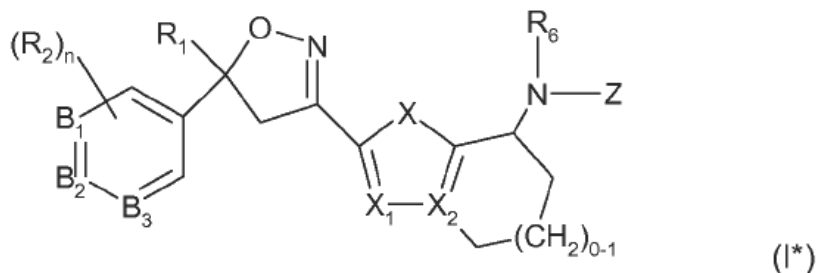
10 X es preferiblemente $S(O)_m$, S o NR_5' y X_1 y X_2 son cada uno independientemente CR_3' o N, en donde R_5' es como se definió anteriormente o es preferiblemente H. Más preferiblemente, X es $S(O)_m$, O o NR_5' , uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente otra CR_3' . Incluso más preferiblemente, X es $S(O)_m$, uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente otro CR_3' . m es, por ejemplo 0, 1 o 2, en particular 0.

De acuerdo con una realización preferida de la invención X es $S(O)_m$, m es 0, 1 o 2, uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente otro CR_3' y R_3 es H, metilo, halógeno, ciano o fenilo. E acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención X es S, X_1 es CH y X_2 es CH o $C(CH_3)$, especialmente $C(CH_3)$.

15 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención X es O, uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente otro CR_3' y R_3' es H, metilo, halógeno, ciano o fenilo. De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención X es O, X_1 es CH y X_2 es CH o $C(CH_3)$, especialmente $C(CH_3)$.

R_5 es preferiblemente H o C_1 - C_2 -alquilo o ciano, más preferiblemente H o metilo, y en particular H.

20 De acuerdo con una realización adicional de la invención, R_5 , X_2 y los átomos C intermediarios forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros parcialmente saturado o insaturado. Los compuestos de esta realización son, por ejemplo, de la fórmula



donde las variables tienen los significados y preferencias como es indicado antes y más adelante.

R_6 es preferiblemente H, C_1 - C_4 -alquilo, cianometilo, bencilo, propenilo o propinilo, en particular H.

25 Z es preferiblemente un grupo $-C(O)-Q$, un grupo $-C(S)-Q$ o un grupo $-S(O)_i-Q$, en particular un grupo $-C(O)-Q$, en donde para cada Q se aplican los anterior significados y las preferencias que se dan a continuación.

Q es preferiblemente C_1 - C_4 -alcoxi, en particular metoxi, etoxi o n- o isopropoxi.

Q como haloalcoxi es preferiblemente C_1 - C_2 -haloalquilo, en particular, 2,2,2-trifluoroetoxi o trifluorometoxi.

Q como alquiltio es preferiblemente metiltio o etiltio.

30 Q como haloalquiltio es preferiblemente trifluorometiltio.

Q como radical $-NR_7R_8$ es preferiblemente, N-mono- o N,N-di- C_1 - C_4 -alquilamino, N- C_1 - C_2 -halo alquilamino, N- C_3 - C_6 -cicloalquiloamino o N- C_1 - C_2 -alquilo,N- C_3 - C_6 -cicloalquiloamino, en particular N-mono- o N,N-di- C_1 - C_2 -alquilamino o NC3- C_6 -cicloalquiloamino.

35 Si Q es C_1 - C_6 -alquilo sustituido por C_6 - C_{10} -arilo, dicho arilo es, por ejemplo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo, en particular fenilo. El C_6 - C_{10} -arilo es cada uno no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo seleccionados del grupo consistente de C_1 - C_2 -alquilo, C_1 - C_2 -haloalquilo, C_1 - C_2 -alcoxi, C_1 - C_2 -haloalcoxi, halógeno, ciano y C_1 - C_4 -alcoxycarbonilo. Un sustituyente arilo preferido del radical Q C_1 - C_6 -alquilo es fenilo, el cual es sustituido con 1 a 3, en particular 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados

del grupo consistente de halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano y C₁-C₄-alcoxicarbonilo.

Si Q es C₁-C₆-alquilo sustituido por heterociclilo de 4 a 6 miembros, dicho heterociclilo es, por ejemplo, un radical de anillo heteroaromático o heteroalifático el cual es no sustituido o sustituido adicionalmente.

- 5 Los sustituyentes preferidos del heterociclilo son, por ejemplo, halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano y C₁-C₄-alcoxicarbonilo.

- 10 Un sustituyente heterocíclico adecuado del radical Q C₁-C₆-alquilo es, por ejemplo, un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, que es no sustituido o sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para los anillos heterocíclicos incluyendo las preferencias dadas por lo tanto. El radical heteroaromático está sustituido preferiblemente con 0 a 3, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes del grupo como se definió anteriormente.

- 15 Ejemplos de sustituyentes heteroaromáticos de 5 o 6 miembros del radical Q de C₁-C₆-alquilo incluyen un radical tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, o pirimidinilo el cual es no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxicarbonilo. Sustituyentes heteroaromáticos especialmente preferidos del radical Q de C₁-C₆-alquilo son 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 4-pirimidinilo, 2-tiazolilo o 2-tienilo

- 20 Un sustituyente heterocíclico adecuado adicional del radical Q de C₁-C₆-alquilo es, por ejemplo un anillo heteroalifático de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S, el cual es no sustituido o sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para anillos heterocíclicos incluyendo por lo tanto las preferencias dadas.

- 25 Ejemplos de anillo heteroalifático sustituyentes del radical Q de C₁-C₆-alquilo incluyen un tietanilo, por ejemplo tietan-3-ilo, oxo-tietanilo, dioxo-tietanilo, oxetanilo, por ejemplo oxetan-3-ilo, azetidinito, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropirano o tianilo el cual es cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxicarbonilo. Sustituyentes heteroalifáticos preferidos del radical Q de C₁-C₆-alquilo incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropirano o tianilo los cuales son cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxicarbonilo, y en particular pirrolidin-1-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo, piperidin-1-ilo, morfolino-4-il o tiano-4-il.

- 30 Q como alquilo opcionalmente sustituido es preferiblemente C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, el cual es cada uno no sustituido o sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, halógeno, ciano, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₂-haloalquiltio, C₁-C₄-alquilsulfinito, C₁-C₄-haloalquilsulfinito, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₄-haloalquilsulfonilo, C₁-C₂-alquilcarboniloamino o C₁-C₂-haloalquilo-carboniloamino. Radicales Q de alquilo especialmente preferidos son C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada el cual es sustituido por ciclopropilo, halógeno, ciano, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-alquiltio, C₁-C₂-alquilsulfinito, C₁-C₂-alquilsulfonilo o C₁-C₂-haloalquilcarboniloamino. Radicales Q de alquilo particularmente preferidos son C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo o C₁-C₂-alquilo de cadena recta o ramificada el cual es sustituido por ciano, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-alquiltio o C₁-C₂-alquilsulfonilo.

- 40 Q como alquilo es especialmente preferido C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, C₁-C₃-haloalquilo, ciclopropilmetilo, ciano-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alquiltio-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alquilsulfinito-C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-alquilsulfonilo-C₁-C₂-alquilo.

Un radical Q de alqueno preferido es 2-propenilo. Un radical Q de alquino preferido es 2-propinilo.

- 45 Un radical Q de cicloalquilo preferido es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, el cual es en cada caso no sustituido o sustituido, por ejemplo por alquilo C₁-C₂ o halógeno, en particular por uno o más grupos metilo. Q como C₃-C₆-cicloalquilo es preferiblemente ciclopropilo.

Si Q denota C₆-C₁₀-arilo, se aplican los significados y preferencias dados anteriormente para el sustituyente C₆-C₁₀-arilo del radical Q de C₁-C₆-alquilo

Si Q denota heterociclilo, se aplican los significados y preferencias dados anteriormente para el sustituyente heterocíclico del radical Q de C₁-C₆-alquilo.

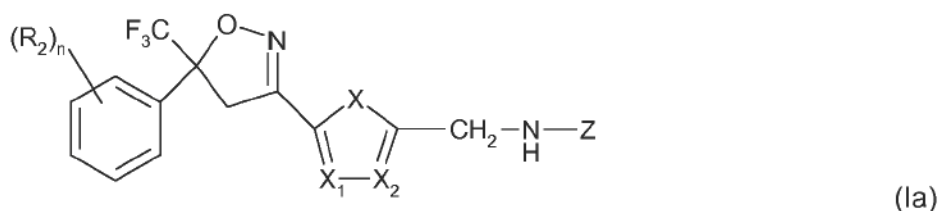
- 50 Q es preferiblemente C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, el cual es cada uno no sustituido o sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquiltio, C₁-C₄-alquilsulfinito, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₂-alquilcarboniloamino o C₁-C₂-haloalquilcarboniloamino; C₃-C₆-cicloalquilo no sustituido o sustituido por metilo; fenilo, el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-

haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano o C₁-C₄-alcoxicarbonilo; tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, el cual es cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxicarbonilo; o pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydropiranilo o tianilo los cuales son cada uno no sustituidos o sustituidos por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxicarbonilo.

- 5 Q es en particular C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, halo-C₁-C₃-alquilo, ciclopropilmetilo, ciano-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi-C₁C₂-alquilo, C₁-C₂-alquiltio-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alquilsulfinilo-C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-alquilsulfonilo-C₁-C₂-alquilo.

Si Z es un grupo -S(O)_t-Q, t es preferiblemente un entero 2; además, se aplican todos los significados y preferencias dados anteriormente para Q. De acuerdo con una realización preferida, Z es un grupo -S(O)_t-Q, t es 2 y Q es C₁-C₄-alquilo, en particular metilo o etilo

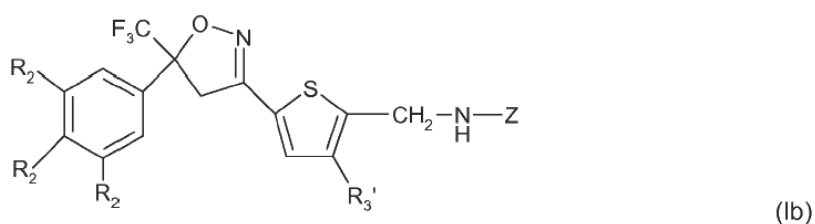
De acuerdo con una realización preferida de la invención, se provee un compuesto de fórmula



incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, S-óxidos y sus sales, en donde para R₂, X, X₁, X₂, Z y n se aplican cada uno los significados y preferencias dados anteriormente.

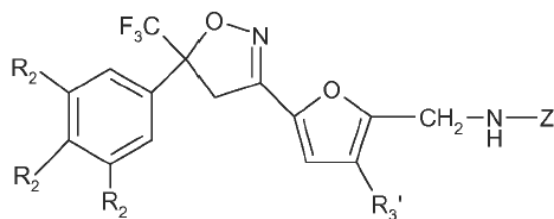
- 15 En particular, n es un entero de 1 a 3; cada R₂ es seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi y ciano; X es S(O)_m, O o NR₅'; m es un entero de 0 a 2; R₅' es H o C₁-C₂-alquilo; uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃'; R₃' es H o C₁-C₂-alquilo; Z es un grupo -S(O)₂-C₁-C₂-alquilo o un grupo -C(O)-Q; y Q es C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, el cual es cada uno no sustituido o sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, halógeno, ciano, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquiltio, C₁-C₄-alquilsulfinilo, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₂-alquilcarboniloamino o C₁-C₂-haloalquilcarboniloamino;
- 20 C₃-C₆-cicloalquilo no sustituido o sustituido por metilo; fenilo, el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano o C₁-C₄-alcoxicarbonilo; furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, los cuales son cada uno no sustituidos o sustituidos por C₁-C₂-alquilo, C₁C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxicarbonilo; o pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydropiranilo o tianilo el cual es cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxicarbonilo.
- 25

De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, se provee un compuesto de fórmula



- 30 que incluye todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, S-óxidos y sales de los mismos, en donde para cada R₂ independientemente y para X, X₁, X₂, Z y n se aplican cada uno los significados y preferencias dados anteriormente. En particular, cada uno de los radicales R₂ es independientemente del otro H, halógeno o trifluorometilo; R₃' es hidrógeno o metilo; Z es un radical -C(O)-Q; y Q es C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, halo-alquilo C₁-C₃-, ciclopropilmetilo, ciano-alquilo C₁-C₂-alquilo C₁-C₂-alcoxi-C₁-C₂-C₁-C₂-alquiltio -alquilo C₁-C₂-alquilo C₁-C₂-alquilsulfinilo-C₁C₂-o alquilo C₁-C₂-alquilsulfonilo C₁-C₂.

- 35 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula



(Ic)

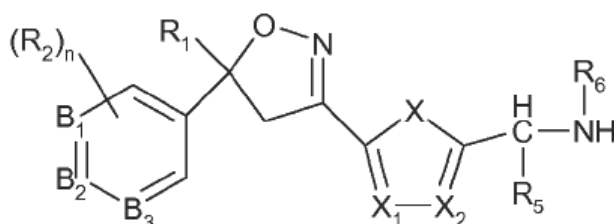
que incluye todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, S-óxidos y sales del mismo, en donde para cada R_2 independientemente y para X, X_1 , X_2 , Z y n se aplican cada uno de los significados y preferencias dados anteriormente. En particular, cada uno de los radicales R_2 es independientemente del otro H, halógeno o trifluorometilo; R_3' es hidrógeno o metilo; Z es un radical $-C(O)-Q$; y Q es C_1-C_4 -alquilo de cadena recta o ramificada, halo- C_1-C_3 -alquilo, ciclopropilmetilo, ciano- C_1-C_2 -alquilo, C_1-C_2 -alcoxi- C_1-C_2 -alquilo, C_1-C_2 -alquiltio- C_1-C_2 -alquilo, C_1-C_2 -alquilsulfinilo- C_1-C_2 -alquilo o C_1-C_2 -alquilsulfonilo- C_1-C_2 -alquilo.

Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede mostrar efectos beneficiosos cuando se enriquece con relación a los otros estereoisómeros o cuando se separa de los otros estereoisómeros. Adicionalmente, el experto en la técnica sabe cómo separar, enriquecer, y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa.

Un experto en la técnica apreciará que no todos los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos puesto que el nitrógeno requiere un solo par disponible para oxidación al óxido; un experto 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 un experto en la técnica, incluyendo la oxidación de anillos heterocíclicos y aminas terciarias con peroxiacidos tales como ácido peracético y ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de t-butilo, perborato de sodio, y dioxiranos tales como dimetil dioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos han sido descritos y revisados extensamente en la literatura. La manufactura de S-óxidos adecuados puede llevarse a cabo de una manera análoga usando, por ejemplo, el mismo tipo de oxidantes como se mencionó anteriormente para los N-óxidos.

Un experto en la técnica reconoce que debido al ambiente y bajo condiciones fisiológicas sales de los compuestos químicos están en equilibrio con sus formas no salinas correspondientes, compartiendo las sales la utilidad biológica de las formas no salinas. Así, una amplia variedad de sales de los compuestos de fórmula (I) son útiles para el control de plagas de invertebrados (es decir, son adecuadas desde el punto de vista veterinario y de la agricultura). Las sales de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido 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 unidad estructural ácida tal como un ácido carboxílico o fenol, 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. De acuerdo con lo anterior, la presente invención comprende compuestos seleccionados de fórmula (I), N-óxidos y sales de los mismos adecuadas desde el punto de vista veterinario y adecuado para la agricultura.

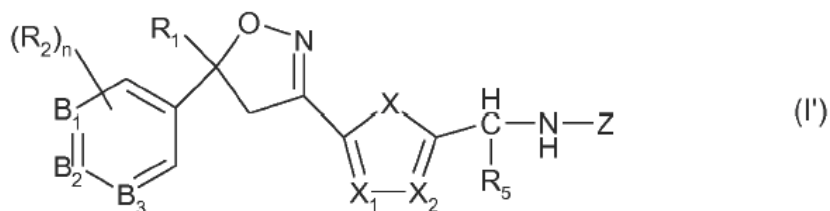
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



(II)

con un compuesto de fórmula Z - LG (III),

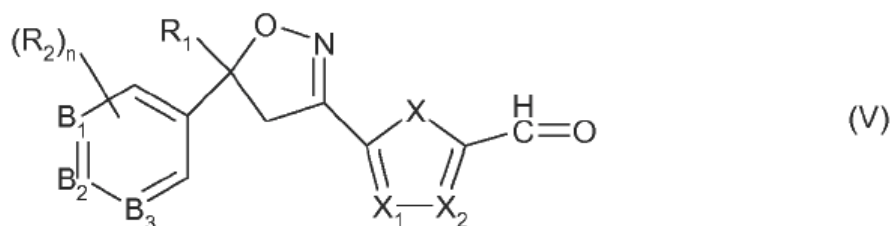
en donde Z es C₁-C₆-alquilo o un radical C(O)-Q o S(O)_t-Q, LG es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, hidroxilo o C₁-C₄-alcoxi, y se definen las variables adicionales como se describió anteriormente, y, si R₆ en la fórmula (II) es hidrógeno, opcionalmente hace reaccionar adicionalmente el compuesto resultante de fórmula



5 con un compuesto de fórmula R₆-LG' (IV),

en donde R₆ es como se definió anteriormente con la excepción de H, y LG' es un grupo saliente, por ejemplo halógeno. Las reacciones de los compuestos de fórmula (II) y (III) por una parte y de la fórmula (I') y (IV) por otra parte cada una puede realizarse por métodos conocidos per se, por ejemplo, de los libros de texto de Química Orgánica.

10 Una ruta sintética adicional para la manufactura de los compuestos de fórmula (I') en donde Z es un radical C(O)Q comprende someter un compuesto de fórmula

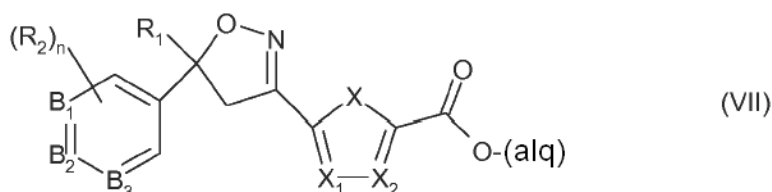


a una aminación reductora promovida por trietilsilano con un compuesto de fórmula



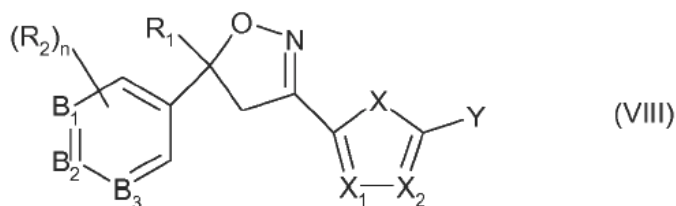
15 en donde Q es como se definió anteriormente. La reacción de los compuestos de fórmula (V) y (VI) tiene lugar, por ejemplo, a temperatura elevada en un solvente inerte tal como tolueno o similares en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético. Condiciones de reacción típicas se pueden encontrar en Tetrahedron Letters 1999, 2295.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula



20 mediante la conversión de dicho compuesto al respectivo aldehído de fórmula (V). Puede ser aconsejable reducir primero el compuesto de fórmula (VII) en el alcohol respectivo (-CH₂-OH) y luego oxidar dicho alcohol al aldehído de fórmula (V), por ejemplo, con MnO₂.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden ser preparadas a partir de un compuesto de fórmula

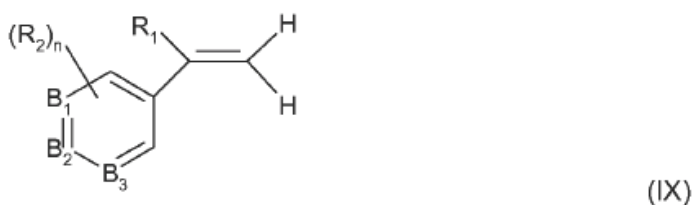


en donde Y es un halógeno, en particular bromo o yodo. La reacción de un compuesto de fórmula (VIII) tiene lugar, por ejemplo, por intercambio de halógeno litio o mediante la conversión del compuesto (VIII) en un reactivo de Grignard y reacción adicional con alquilcianoformiato o CO₂ y el tratamiento adicional con un alcohol (alq)-OH.

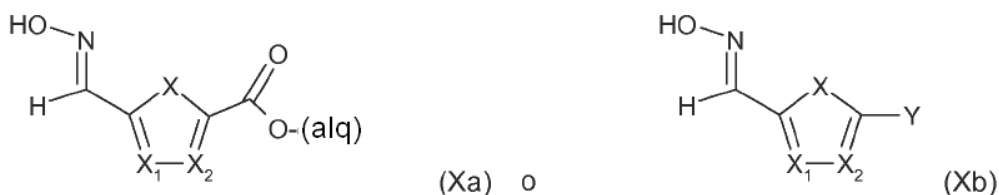
- 5 Otro proceso para la preparación de compuestos de fórmula (VII) incluye la alcoxicarbonilación de un bromuro o yoduro de arilo de la fórmula anterior (VIII), en donde Y es Br o I, con un alcohol (alq)-OH y monóxido de carbono. La reacción se lleva a cabo típicamente en la presencia de un catalizador de paladio bajo atmósfera de CO. Muchos catalizadores son útiles para este tipo de transformación; un catalizador típico es tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0).

- 10 Son adecuados solventes tales como 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilacetamida o tolueno. El método puede ser llevado a cabo en un amplio rango de temperaturas, por ejemplo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 150 °C, especialmente de 60 a 110 °C.

Los compuestos de fórmula (VII) y (VIII) también pueden ser preparados, por ejemplo, por cicloadición de un compuesto de fórmula



- 15 con un óxido de nitrilo derivado de una oxima de fórmula

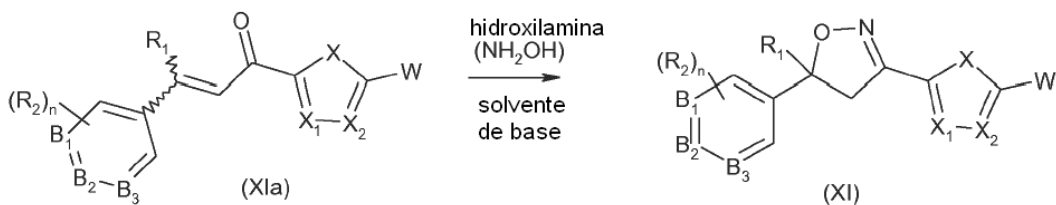


en donde B₁-B₃, R₁, R₂, X, X₁, X₂, Y y (alq) tienen cada uno el significado dado anteriormente, para producir un compuesto de fórmula (VII) u (VIII), respectivamente.

- 20 La reacción procede típicamente a través de la intermediación de un cloruro de hidroxamilo generado in situ. En un procedimiento típico un reactivo de cloración tal como hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida, o cloramina-T es combinado con la oxima en la presencia del estireno. Dependiendo de las condiciones puede ser necesario bases de aminas tales como piridina o trietilamina. La reacción se puede ejecutar en una amplia variedad de solventes incluyendo tetrahidrofurano, éter dietílico, cloruro de metileno, dioxano, y tolueno con temperaturas óptimas que varían desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo del solvente.

- 25 Los compuestos de fórmula (IX) son conocidos, por ejemplo, de WO 2007/079162 o pueden ser preparados en analogía con los métodos descritos en el mismo. Asimismo, los compuestos de fórmula (Xa) y (Xb) son conocidos o pueden ser preparados por métodos conocidos per se.

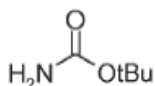
- 30 Los compuestos de fórmula (VII) y (VIII), respectivamente, también pueden ser preparados mediante un proceso en analogía de WO2009/025983, en donde un compuesto de fórmula (XIa) a continuación se pone en contacto con hidroxilamina y una base para formar un isoxazol de fórmula (XI)



5 en donde B₁-B₃, R₁, R₂, X, X₁, X₂ y n tienen cada uno el significado dado anteriormente y W es un radical -C(o)-(alq) o Y. La reacción puede llevarse a cabo como se describe en WO2009/025983 en las páginas 29-31. Además, las rutas sintéticas para preparar el intermediario de fórmula (XIa) son asimismo divulgadas en WO2009/025983 en las páginas 31-34.

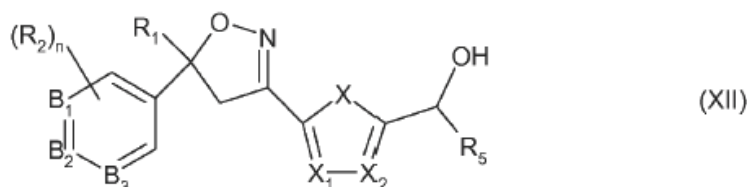
Los compuestos de fórmula (II) anterior pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de un compuesto de fórmula (VIII) anterior, en donde Y es halógeno, en particular Br, por la conversión adecuada del grupo halógeno Y en un grupo ciano Y y su subsecuente reducción a un grupo amino -CH₂NH₂.

10 Otra ruta sintética para la preparación de los compuestos de fórmula (II), en donde R₅ y R₆ son hidrógeno comprende hacer reaccionar un compuesto de aldehído de la fórmula (V) con un compuesto de fórmula.



El compuesto resultante se entonces desprotegido mediante métodos conocidos *per se* en la literatura, por ejemplo con un ácido fuerte como el ácido trifluoroacético para formar una amina de fórmula (II) en donde R₅ y R₆ son hidrógeno.

15 Una ruta sintética adicional para la preparación de los compuestos de fórmula (II) comprende someter un compuesto de aldehído de la fórmula (V) a una reacción de Grignard con un compuesto R₅MgHal, en donde R₅ es como se definió anteriormente y Hal es halógeno, en particular bromo, y la conversión del grupo OH en el compuesto resultante de la fórmula



20 al compuesto amino respectivo por métodos conocidos *per se*.

La reacción de un compuesto aldehído de fórmula (V) en un medio de un cianuro inorgánico, por ejemplo KCN, amoníaco acuoso y cloruro de amonio produce un compuesto de fórmula (XII) anterior, en donde R₅ es ciano, que a su vez puede convertirse adicionalmente al grupo aminometilo correspondiente.

25 Los compuestos de la fórmula (III) anterior son conocidos y están disponibles comercialmente en parte o pueden ser preparados de acuerdo con procesos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención son notables por su amplio espectro de actividad y son ingredientes activos valiosos para uso en el control de plagas. Son particularmente adecuados en el control de ectoparásitos y en cierta medida también para el control de endoparásitos sobre y en animales y en el campo de la higiene, mientras que son bien tolerados por vertebrados tales como peces y animales de sangre caliente.

30 Animales en el contexto de la invención se entiende que incluye vertebrados. El término vertebrado en este contexto se entiende que comprende, por ejemplo peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos incluyendo humanos. Un grupo preferido de los vertebrados de acuerdo con la invención comprende animales de sangre caliente, incluidos los animales de granja, tales como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral como gallinas, pavos, gallinas de Guinea y gansos, animales de piel tales como mink, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como

animales de compañía tales como hurones, cobayas, ratas, hámster, perros y gatos, y también humanos. Un grupo adicional de vertebrados preferidos de acuerdo con la invención comprende peces incluyendo salmones.

En el contexto de la presente invención, ectoparásitos se entiende en particular insectos, acáridos (ácaros y garrapatas), y crustáceos (piojos de mar). Estos incluyen insectos de las siguientes órdenes: Lepidoptera, Coleoptera, Homoptera, Hemiptera, Heteroptera, Diptera, Dictyoptera, Thysanoptera, Orthoptera, Anoplura, Siphonaptera, Mallophaga, Thysanura, Isoptera, Psocoptera y Hymenoptera. Sin embargo, los ectoparásitos que pueden ser mencionados en particular son aquellos que causan problemas a los humanos o los animales y portan agentes patógenos, por ejemplo moscas como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, moscas picadoras como *Haematobia irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, tábanos (Tabanids) con las subfamilias de Tabanidae tal 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* (garrapata de la oveja); mosca tsetsé, tales como *Glossinia* spp.; otros insectos picadores como jején, tales como *Ceratopogonidae* (jejenes), *Simuliidae* (moscas negras), *Psychodidae* (moscas de arena); pero también los insectos chupadores de sangre, por ejemplo, los mosquitos, tal como el *Anopheles* spp, *Aedes* spp y *Culex* spp, pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de perros y gatos), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, piojos chupadores de sangre (Anopluros) tales como *Linognathus* spp, *Haematopinus* spp, *Solenopotes* spp, *Pediculus humanis*; pero también piojos masticadores (Mallophaga) tales como *Bovicola (Damalinia) ovis*, *Bovicola (Damalinia) bovis* y otro *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. Representantes Conocidos de las garrapatas son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, los cuales infestan preferiblemente vertebrados, por ejemplo animales de sangre caliente, incluidos los animales de granja, tales como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral como pollos, pavos, gallina de Guinea y gansos, animales de piel tales como mink, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales de compañía tales como hurones, cobayas, ratas, hámster, gatos y perros, pero también los humanos y los peces.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención también son activos contra todos o etapas de desarrollo individuales de plagas de animales que muestran sensibilidad normal, así como aquellos que muestran resistencia a los parasiticidas ampliamente utilizados. Esto es especialmente cierto para los insectos resistentes y miembros del orden Acarina. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención puede manifestarse directamente, esto es, matando las plagas bien sea de forma inmediata o después de que haya transcurrido algún tiempo, por ejemplo cuando se produce la muda, o mediante la destrucción de sus huevos, o indirectamente, por ejemplo, reduciendo el número de huevos puestos y/o la tasa de eclosión, buena eficacia que corresponde a una tasa de 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*, *Anophilidae* 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).

Sorprendentemente, los compuestos de fórmula (I) también son eficaces contra ectoparásitos de peces, especialmente la subclase de Copepoda (por ejemplo, orden de *Siphonostomatoida* (piojos de mar), mientras que son bien tolerados por los peces.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden utilizar contra plagas de la higiene, especialmente del orden Diptera de las familias *Sarcophagidae*, *Anophilidae* y *Culicidae*; los órdenes *Orthoptera*, *Dictyoptera* (por ejemplo, la familia *Blattidae*) y *Hymenoptera* (por ejemplo, la familia *Formicidae*).

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

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

Son de manera similar apropiados como un insecticida de suelo contra las plagas en el suelo.

Los compuestos de fórmula (I) son por lo tanto eficaces contra todas las etapas de desarrollo de los insectos chupadores y los insectos comedores en los cultivos tales como cereales, algodón, arroz, maíz, soja, patatas, hortalizas, frutas, tabaco, lúpulo, cítricos, aguacates y otros cultivos.

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

10 Ciertos compuestos de la fórmula (I) parecen ser también efectivos contra ciertas especies de helmintos. Los helmintos son comercialmente importantes, ya que pueden causar enfermedades graves en los mamíferos y las aves de corral, por ejemplo, en ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, burros, camellos, perros, gatos, conejos, cobayas, hámsteres, pollos, pavos, gallinas de Guinea y otras aves de granja, así como aves exóticas. 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 tremátodos incluyen, en particular, la familia de Fasciolidae, especialmente *Fasciola hepática*.

15 La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención corresponde a una rata de mortalidad de al menos el 50-60% de las plagas mencionadas, más preferiblemente a una rata de mortalidad de más del 90%, lo más preferiblemente a 95-100%. Los compuestos de fórmula (I) son empleados preferiblemente interna y externamente en forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes utilizados convencionalmente en la técnica de formulación y por lo tanto pueden ser procesados de una manera conocida para dar, por ejemplo, formulaciones líquidas (por ejemplo para aplicación, vertimiento, en aerosol, emulsiones, suspensiones, soluciones, concentrados emulsificables, concentrados de solución), formulaciones semisólidas (por ejemplo, cremas, ungüentos, pastas, geles, preparaciones de liposomas) y preparaciones sólidas (por ejemplo, tabletas de aditivos de alimentos incluyendo por ejemplo, cápsulas, polvos, incluyendo polvos solubles, gránulos, o incrustaciones del ingrediente activo en sustancias poliméricas, como implantes y micropartículas). Como con las composiciones, los métodos de aplicación son seleccionados de acuerdo con los objetivos que se pretenden y las circunstancias prevalentes.

20 La formulación, esto es, las preparaciones que contienen el ingrediente activo de fórmula (I), o combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos, y opcionalmente un adyuvante sólido, semisólido o líquido, son producidos de una manera conocida per se, por ejemplo, íntimamente mezclado, amasado o dispersión de los ingredientes activos con composiciones de excipientes, por lo que la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación debe ser tomado en consideración.

25 Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes (alifáticos y aromáticos), tales como alcohol bencílico, etanol, propanol, isopropanol o butanol, alcoholes grasos, tales como alcohol oleílico y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como glicerina, propileno glicol, dipropileno glicol éter, etileno glicol, etileno glicol monometilo o etil éter y dioxitol butilo, carbonatos, tales como carbonato de propileno, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o diacetanol alcohol y polietileno glicoles, tales como PEG 300. Además, las composiciones pueden comprender fuertes solventes polares, tales como N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo 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 aceite de soja, mono-, di-, triglicéridos sintéticos tales como por ejemplo, monoestearato de glicerilo y triglicéridos de cadena media, y también, si es apropiado, aceites de silicona. Los ingredientes mencionados también pueden servir como vehículo para las formas de aplicación de partículas

30 Los siguientes excipientes pueden ser utilizados como ingredientes de base para ungüentos, respectivamente para construcción de la estructura: sustancias a base de petróleo, tal como vaselina o parafinas, bases hechas de grasa de lana, como por ejemplo, lanolina o alcoholes de lanolina, polietileno glicoles, como por ejemplo, macrogoles y bases de lípidos, como por ejemplo, fosfolípidos o triglicéridos, tales como aceites vegetales hidrogenados.

35 También puede ser necesario el uso de emulsionantes, agentes humectantes y agentes de dispersión, 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 colesterol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano como polisorbato 20, ésteres de ácidos grasos de sorbitano como sorbitano 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.

40 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.

55 Como agentes poliméricos con propiedades de liberación controlada, pueden ser derivados aplicados hecha por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliláctico coglicólico, poli ortoéster, carbonato de polietileno, poli anhídridos y almidón y matrices basadas en PVC.

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

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

- 5 También pueden aplicarse el ingrediente activo o combinaciones del ingrediente activo en cápsulas, como cápsulas de gelatina dura o cápsulas suaves.

Los aglutinantes para tabletas 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. Las tabletas también contienen agentes de relleno (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.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden ser usados solos o en combinación con otros biocidas. Pueden ser combinados con pesticidas que tienen la misma esfera de actividad por ejemplo, para incrementar la actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad, por ejemplo ampliar el rango de actividad. También puede ser sensible adicionar los llamados repelentes. Por ejemplo, en caso de un compuesto de fórmula (I) que tiene una eficacia particular como adulticida, esto es, ya que es efectivo en particular contra la etapa adulta de los parásitos objetivo, puede ser muy ventajoso la adición de un pesticida que en su lugar ataque las etapas juveniles de los parásitos, o viceversa. De esta manera, la mayor parte de esos parásitos que producen un gran daño económico estará cubierta. Además, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones también pueden conducir a efectos sinérgicos, esto es la cantidad total de ingrediente activo puede reducirse, lo cual es deseable desde un punto de vista ecológico. Se nombran a continuación los grupos preferidos de asociados de combinación y asociados de combinación especialmente preferidos, con lo cual las combinaciones pueden contener uno o más de estos asociados, en adición a un compuesto de fórmula (I).

Los asociados adecuados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo, los insecticidas y acaricidas con un mecanismo variable de actividad, los cuales son nombrados a continuación y han sido conocidos por la persona experta en la técnica durante mucho tiempo, por ejemplo, inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores del crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de amplio espectro, acaricidas y nematocidas de amplio espectro; y también los antihelmínticos bien conocidos y las sustancias que disuaden los insectos y/o ácaros, dichos repelentes o desprendedores. Ejemplos no limitativos de insecticidas y acaricidas adecuados son mencionados en el documento WO 2009/071500, los compuestos Nos. 1-284 en las páginas 18-21. Ejemplos no limitativos de antihelmínticos adecuados se mencionan en el documento WO 2009/071500, compuestos (A1)-(A31) en la página 21. Ejemplos no limitativos de repelentes y desprendedores adecuados se mencionan en el documento WO 2009/071500, compuestos (R₁)-(R₃) en la página 21 y 22. Los ejemplos no limitativos de agentes sinérgicos adecuados en el documento WO 2009/071500, compuestos (S1)-(S3) en la página 22. Los dichos asociados en la mezcla son perfectamente conocidos por los especialistas en este campo. La mayor parte se describen en diversas ediciones del The Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, y otros en las diversas ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey, EE.UU. o en la literatura de patentes.

Como consecuencia de los detalles anteriores, un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con una preparación de la combinación para el control de parásitos en vertebrados, en particular, en animales de sangre caliente o en peces, caracterizado porque contiene, además de un compuesto de fórmula (I), al menos un ingrediente activo adicional que tiene la misma o diferente esfera de actividad y al menos un vehículo fisiológicamente aceptable. La presente invención no se limita a combinaciones dobles.

Como regla, las composiciones insecticidas y acaricidas de acuerdo con la invención contienen 0.1 a 99% en peso, especialmente de 0.1 a 95% en peso de uno o más ingredientes activos de fórmula (I), el 99.9 a 1% en peso, especialmente de 99.8 a 5% en peso de una mezcla sólida o líquida, incluyendo 0 a 25% en peso, especialmente de 0.1 a 25% en peso de un surfactante.

La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales ser tratados puede tener lugar por vía tópica, por vía oral, parenteral o por vía subcutánea, estando presente la composición, por ejemplo, en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, (pócimas), polvos, tabletas, bolos, cápsulas, golosinas masticables, collares, etiquetas para orejas y formulaciones para vertimiento. Se entiende que las formulaciones tópicas preferidas se refieren a una solución lista para su uso en la forma de una formulación para aplicación, vertimiento o aspersiones, que consisten a menudo en una dispersión o suspoemulsión o una combinación de ingrediente activo y sustancias auxiliares de dispersión. Se entiende que la expresión método para aplicación o vertimiento se refiere a un concentrado listo para su uso destinado a ser aplicado por vía tópica y local en el animal. Este tipo de formulación

está destinada a ser aplicada directamente a un área relativamente pequeña del animal, preferiblemente en el lomo y las ancas del animal o en uno o varios puntos a lo largo de la línea del lomo y las ancas. Se aplica como un bajo volumen de alrededor de aproximadamente 0.05 a 1 ml por kg, preferiblemente de aproximadamente 0.1 ml por kg, con un volumen total de 0.1 a 100 ml por animal, preferiblemente limitada a un máximo de aproximadamente 50 ml.

5 Sin embargo, no hace falta decir que el volumen total tiene que ser adaptado para el animal que está en necesidad del tratamiento y será claramente diferente, por ejemplo, en gatos jóvenes y en el ganado. Estas formulaciones para aplicación o vertimiento están diseñadas para difundir todo alrededor del animal dando protección o tratamiento a casi cualquier parte del animal. Aunque así la administración sea llevada a cabo mediante la aplicación de un hisopo o aerosol de la formulación de aplicación o vertimiento a una zona relativamente pequeña del pelaje, se observa que

10 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 aplicación o vertimiento contienen adecuadamente portadores, que promueven la dispersión rápida sobre la superficie de la piel o en el pelaje del animal anfitrión, y se consideran en general como aceites de dispersión. Los vehículos adecuados son, por ejemplo, soluciones oleosas; soluciones alcohólicas y isopropanólicas tales como soluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleílico; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oxalato de ácido láurico, éster oleílico de ácido oleico, éster decílico de ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, ésteres de ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena de C₁₂-C₁₈; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropilo de ácido adípico, adipato de di-n-butilo o también

15 soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo, glicoles. Puede ser ventajoso para un agente dispersante estar adicionalmente presente, tal como uno conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilen glicol y los éteres y ésteres de los mismos, propilen glicol 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 castor. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en forma epoxidada. También pueden ser utilizados parafinas y aceites de silicona.

25

La formulación de aplicación o vertimiento contiene en general 1 a 98.9% en peso de un compuesto de fórmula (I), de 0.1 a 80% en peso de agente dispersante y 1 a 98.9% en peso del solvente. El método de la aplicación o vertimiento es especialmente ventajoso para uso en animales de rebaño tales como ganado, caballos, ovejas o cerdos, en los cuales es difícil o consume mucho tiempo tratar a todos los animales por vía oral o por inyección. Debido a su simplicidad, este método puede, por supuesto, también se puede utilizar para todos los otros animales, incluidos los animales domésticos o mascotas individuales, y se ve favorecida en gran medida por los mantenedores de los animales, ya que a menudo puede llevarse a cabo sin la presencia especialista del veterinario.

30

Aunque se prefiere formular los productos comerciales como concentrados, el usuario final utilizará a menudo formulaciones diluidas.

35

Sin embargo, esto depende del modo de administración. Se utilizan los productos administrados por vía oral con mayor frecuencia en forma diluida o como aditivos para alimentos, mientras que las formulaciones de aplicación o vertimiento son normalmente concentrados listos para el uso.

Tales composiciones también pueden contener aditivos adicionales, tales como estabilizantes, agentes antiespumantes, reguladores de la viscosidad, agentes aglutinantes o adherentes, así como otros ingredientes activos, con el fin de lograr efectos especiales.

40

Composiciones insecticidas y acaricidas de este tipo, que son utilizados por el usuario final, forman de manera similar un constituyente de la presente invención.

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 estéricas o en mezclas de los mismos

45

La invención también incluye un método de protección de los animales de forma profiláctica, especialmente ganado productivo, animales domésticos y mascotas, contra los helmintos parasíticos, que se caracteriza en que los ingredientes activos de fórmula (I) o las formulaciones de ingredientes activos preparadas del mismo se administran a los animales como un aditivo para alimento, o para las 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 uso en uno de dichos procesos.

50

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

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

55

(% = porcentaje en peso)

Ejemplos de formulación

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

5 El ingrediente activo se disuelve en cloruro de metileno, se pulveriza sobre el portador y el solvente posteriormente se concentra por evaporación bajo vacío. Los granulados de este tipo se pueden mezclar con el alimento para animales.

(ii) ingrediente activo	3 %
polietilen glicol (mw 200)	3 %
caolín	94 %

(mw = peso molecular)

El ingrediente activo finamente molido se aplica uniformemente en un mezclador al caolín el cual ha sido humedecido con polietilen glicol. De esta manera, se obtienen gránulos recubiertos libres de polvo.

10 2. Tableta o bolo

I	ingrediente activo	33.00 %
	metilcelulosa	0.80 %
	ácido salicílico, altamente disperso	0.80 %
	almidón de maíz	8.40 %
II	lactosa, cristalina	22.50 %
	almidón de maíz	17.00 %
	celulosa microcristalina	16.50 %
	estearato de magnesio	1.00 %

15 I Celulosa de metilo se agita en agua. Después que el material se ha hinchado, el ácido silícico se agita en y la mezcla suspendida de forma homogénea. Se mezclan el ingrediente activo y el almidón de maíz. La suspensión acuosa es trabajada en esta mezcla y se hiñe hasta obtener una masa. La masa resultante es granulada a través de un tamiz 12 M y se seca.

II Los 4 excipientes son mezclados exhaustivamente.

III Las mezclas preliminares obtenidas de acuerdo con I y II son mezcladas y comprimidas en tabletas o bolos.

3. Inyectables

A. Vehículo oleoso (liberación lenta)

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

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 filtración estéril a través de un filtro de membrana apropiado, con un tamaño de poro de 0.22 μm .

5 B solvente miscible en agua (rata media de liberación)

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

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del solvente mientras que se agita, se lleva al volumen deseado y filtración 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 castor polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno)	10 g
	1,2-propanodiol	20 g
	alcohol de bencilo	1 g
	aqua ad inject.	ad 100 ml
(ii)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
	sorbitano monooleato polietoxilado (20 unidades de óxido de etileno)	8 g
	4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	20 g
	alcohol de bencilo	1 g
	aqua ad inject.	ad 100 ml

10

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los solventes y el agente surfactante, 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 .

4. Vertimiento

ES 2 528 368 T3

(i) ingrediente activo	5 g
miristato de isopropilo	10 g
isopropanol	ad 100 ml
(ii) ingrediente activo	2 g
Laurato de hexilo	5 g
Triglicéridos de cadena media	15 g
etanol	ad 100 ml
(iii) ingrediente activo	2 g
oleato de oleilo	5 g
N-metil-pirrolidona	40 g
isopropanol	ad 100 ml
5. De aplicación	
(i) ingrediente activo	0-15 g
dietilenglicol monoetiléter	ad 100 ml
(ii) ingrediente activo	10-15 g
palmitato de octilo	10 g
isopropanol	ad 100 ml
(iii) ingrediente activo	10-15 g
isopropanol	20 g
alcohol de bencilo	ad 100 ml
6. En aerosol	
(i) ingrediente activo	1 g
isopropanol	40 g
Carbonato de propileno	ad 100 ml
(ii) ingrediente activo	1 g
propilen glicol	10 g
isopropanol ad	100 ml

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

A las composiciones descritas también se pueden agregar sustancias biológicamente activas adicionales o aditivos, que son neutros frente a los compuestos de fórmula (I) y que no tienen un efecto nocivo sobre el animal anfitrión a ser tratado, así como sales minerales o vitaminas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. La letra "h" significa horas. Los materiales de partida son conocidos y parcialmente disponibles comercialmente o pueden ser producidos en analogía con métodos conocidos per se.

- 5 El análisis de las muestras purificadas se hace en cada caso usando un sistema autopurificación de Waters (HPLC/MS) con una columna en fase reversa (XTerra®, MS C18 5 µm, 50 X 4.6 mm de Waters, Milford, Massachusetts, EE.UU.). Las muestras se caracterizan por m/z y tiempo de retención. Los tiempos de retención dados anteriormente se relacionan en cada caso con la utilización de un sistema solvente que comprende dos solventes diferentes, solvente A: H₂O + HCOOH al 0.01%, y el solvente B: CH₃CN + HCOOH al 0.01%. Dichos dos solventes A y B se emplean a una rata de flujo de 2.00 ml / min con un gradiente dependiente del tiempo, tal como se da en la Tabla:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	70	30
0.5	70	30
2.5	5	95
2.8	5	95
2.9	70	30
3.0	70	30

Ejemplo 1

- 15 (i) Preparación de etil éster del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofeno-2-carboxílico

Etapa A: Se agrega cloruro de acetilo (7.09 g) a una suspensión de AlCl₃ (11.53 g) en diclorometano (310 ml) a 0 °C. Después de 45 minutos a 0 °C, se agrega gota a gota 2-bromo-3-metiltiofeno (5.0 g). Después de 1 hora a 0 °C, la reacción se detiene mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo es purificado por cromatografía sobre sílica gel (180 g) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:6) para producir 1-(5-bromo-4-metil-tiofeno-2-il)-etanona (3.5 g) como un sólido marrón.

25 Etapa B: Se agrega LiH (2.06 g) a una solución de 3',5'-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (48.0 g) y 1-(5-bromo-4-metil-tiofeno-2-il)etanona (30.3 g) en THF (1000 ml). Después de 2 horas a 60 °C se agrega MTBE (300 ml) y la mezcla de reacción se vierte en agua (500 ml) a 0 °C. La fase orgánica se extrae con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo* para producir 71.2 g de 1-(5-bromo-4-metiltiofeno-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona. El producto crudo es usado sin purificación adicional.

30 Etapa C: Se agrega gota a gota anhídrido trifluoroacético (27.1 ml) a una solución de 1-(5-bromo-4-metil-tiofeno-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona (63.9 g) y trietilamina (38.5 ml) en diclorometano (900 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluye con agua. La mezcla de reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas son lavadas una vez con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una vez con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo* para producir 72.3 g de (E/Z)-1-(5-bromo-4-metil-tiofeno-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ona. El producto crudo es usado sin purificación adicional.

35 Etapa D: Se agregan NaOH (13.6 g) y clorhidrato de hidroxilamina (9.8 g) a una solución de (E/Z)-1-(5-bromo-4-metil-tiofeno-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ona (62.7 g) en etanol (500 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. Se agrega acetato de etilo al residuo. La fase orgánica se extrae con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo es purificado por cromatografía sobre sílica gel (2000 g) eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (100:0 a 95:5) para producir 3-(5-bromo-4-metil-tiofeno-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (41.6 g) como un sólido marrón.

40

5 **Etapa E:** Se agrega cloruro de etilmagnesio (10.9 ml, 2 M en THF) durante 30 minutos a una solución de 3-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (10.0 g, Ejemplo 1, etapa D) en THF (15 ml) a 0 °C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se agrega una solución de etilcianoformiato (2.81 g) en THF (15 ml) a la mezcla de reacción. Después de 40 minutos, la reacción se detiene con una solución acuosa saturada de NH₄Cl en agua. La mezcla se extrae tres veces con MTBE. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo es purificado en una HPLC semipreparativa para producir etil éster del ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofeno-2-carboxílico (5.6 g) como un aceite amarillento.

10 (ii) Preparación de N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-ilmetil}-propionamida, (Compuesto 1.5 en la Tabla 1)

15 **Etapa A:** Se agrega hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H, 28.4 ml, 1 M en tolueno) a una solución de etil éster del ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofeno-2-carboxílico (6.42 g) en dietil éter (120 ml) bajo nitrógeno a -5 °C. Después de 15 minutos a -5 °C, se retira el baño frío. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se detiene con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extraen con una solución saturada de NaHCO₃ y con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semipreparativa para producir {5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-metanol (4.63 g) como una espuma de color amarillo claro. MS (HPLC/MS): 410 (MH⁺). Tiempo de retención: 1.90 minutos.

20 **Etapa B:** Se agrega porción a porción dióxido de manganeso (12.0 g) a una solución de {5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-metanol (4.63 g) en diclorometano (80 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de un tapón de Celita y la torta de filtración se lava con diclorometano. El filtrado se concentra *in vacuo* para producir 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofeno-2-carbaldehído (4.25 g) como un sólido amarillento. El producto crudo obtenido se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 408 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.16 minutos.

30 **Etapa C:** Una mezcla de 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofeno-2-carbaldehído (120 mg), propionamida (66 mg), ácido trifluoroacético (68 µl) y trietilsilano (144 µl) en tolueno (2 ml) se somete a reflujo durante la noche. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semipreparativa para producir N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-ilmetil}-propionamida (68 mg, compuesto 1.5 en la Tabla 1) como una espuma blanca. MS (HPLC/MS): 465 (MH⁺). Tiempo de retención: 1.98 minutos.

Ejemplo 2

Preparación de N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-ilmetil}-2-metilsulfanil-acetamida. Compuesto 1.10 en la Tabla 1)

35 **Etapa A:** Una mezcla de 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 1, (ii) etapa B, 1.5 g), tert-butilo (1.32 g), ácido trifluoroacético (0.57 ml) y trietilsilano (1.81 ml) en acetonitrilo (15 ml) se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregan adicionales tert-butilcarbamato (1.32 g), ácido trifluoroacético (0.57 ml) y trietilsilano (1.81 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas adicionales. Después de diluir con acetato de etilo, la mezcla de reacción se detiene con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extraen con una solución saturada de NaHCO₃ y con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semipreparativa para producir tert-butil éster del ácido {5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-ilmetil}-carbámico (1.28 g) como una espuma de color amarillo claro. MS (HPLC/MS): 509 (MH⁺).
45 Tiempo de retención: 2.32 minutos.

50 **Etapa B:** Se agrega ácido trifluoroacético (3.9 ml) a una solución de tert-butil éster del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-ilmetil}-carbámico (1.28 g) en diclorometano (12 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se agrega una solución acuosa de NaOH (2 M) hasta que se alcanza pH = 12 y la mezcla de reacción se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se extraen con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentran *in vacuo* para producir C-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-metilamina (1.01 g, compuesto 1.6 en la Tabla 1) como una espuma beige. El producto crudo obtenido se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 392 (MH⁺).
Tiempo de retención: 1.37 minutos.

55 **Etapa C:** Se agregan ácido (metiltio)acético (29 ml), PyBOP (126 mg) y base de Hünig (115 ml) a una solución de C-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-metilamina (90 mg) en diclorometano (2 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua. La mezcla de reacción se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se extraen con una solución

saturada de NaHCO₃ 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 semipreparativa para producir N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-ilmetil}-2-metilsulfanil-acetamida (82 mg, compuesto 1.10 en la Tabla 1) como una espuma blanca. MS (HPLC/MS): 497 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.00 minutos.

5 Ejemplo 3

Preparación de N-(1-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-etil)-propionamida. (Compuesto 1.49 en la Tabla 1)

10 Etapa A: Se agrega bromuro de metilmagnesio (1.80 ml, 3M en dietil éter) a una solución de 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 1, (ii) etapa B, 2 g) en tetrahidrofurano (39 ml) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Después de 21 horas, la reacción se detiene con una solución acuosa saturada de NH₄Cl en agua. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo* para producir 1-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-etanol (2.1 g) como una espuma amarillenta. El producto crudo obtenido se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 424 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.03 minutos.

20 Etapa B: Se agregan difenilfosforil azida (0.53 ml) y diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0.40 ml) a una solución de 1-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-etanol (0.87 g) en tolueno (9 ml). Después de 19 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con una solución acuosa saturada de NH₄Cl en agua. La mezcla de reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semipreparativa para producir 3-[5-(1-azido-etil)-4-metil-tiofen-2-il]-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (0.64 g) como un aceite amarillo. MS (HPLC/MS): 449 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.45 minutos.

25 Etapa C: Se agrega agua (2 ml) a una mezcla de 3-[5-(1-azido-etil)-4-metil-tiofen-2-il]-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (0.80 g) y trifenilfosfina (0.93 g) en tetrahidrofurano (9 ml). Después de 18 horas a 50 °C, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semipreparativa para producir 1-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-etilamina (0.284 g) como un sólido naranja.

30 Etapa D: Se agregan cloruro de propionilo (20 mg) y base de Hünig (70 ml) a una solución de 1-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-etilamina (60 mg) en diclorometano (1 ml). Después de 19 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua. La mezcla de reacción se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semipreparativa para producir N-(1-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-etil)-propionamida (21 mg, compuesto 1.49 en la Tabla 1) como un aceite de color amarillo claro. MS (HPLC/MS): 479 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.01 minutos.

35 Ejemplo 4

Preparación {3-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furano-2-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 3.1 en la Tabla 3)

40 Etapa A: Se agrega cloruro de estaño (IV) (2.5 ml) a una solución de metil éster del ácido 3-metil-furano-2-carboxílico (1.0 g) y anhídrido acético (3.2 ml) en diclorometano (8 ml) a 0 °C. Después de 1 hora 30 minutos a 0 °C la mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10% frío. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón de Celita y la torta de filtración se lava con diclorometano. La fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semipreparativa para producir metil éster del ácido 5-acetil-3-metil-furano-2-carboxílico (0.5 g) como un sólido blanco. MS (HPLC/MS): 183 (MH⁺). Tiempo de retención: 1.09 minutos.

50 Etapa B: Se agrega LiH (0.41 g) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(3,4,5-tricloro-fenil)-etanona (6.76 g) y metil éster del ácido 5-acetil-3-metil-furano-2-carboxílico (4.46 g) en THF (50 ml). Después de 3 horas a 60 °C se agrega metil tert-butil éter (MTBE, 20 ml) y la mezcla de reacción se vierte en agua (20 ml) a 0°C. La fase orgánica se extrae una vez con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo* para producir 11.9 g de metil éster del ácido 3-metil-5-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-butiril]-furano-2-carboxílico. El producto crudo se usa sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 459 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.01 minutos.

55 Etapa C: Se agrega gota a gota anhídrido trifluoroacético (4.8 ml) a una solución de metil éster del ácido 3-metil-5-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-butiril]-furano-2-carboxílico (11,22 g) y trietilamina (6,8 ml) en diclorometano (150 ml). Después de 17 horas a temperatura ambiente, se agregan gota a gota trietilamina (3.4 ml) y anhídrido trifluoroacético (2 ml) adicionales. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas

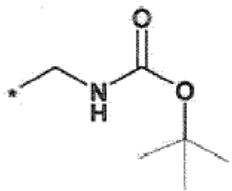
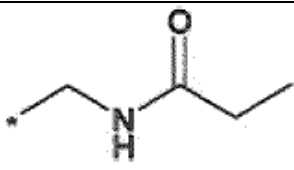
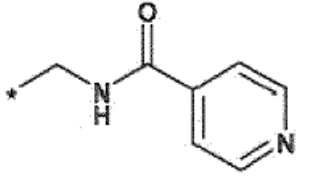
adicionales. La reacción se diluye con agua y la fase orgánica se lava una vez con agua y una vez con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semipreparativa para producir metil éster del ácido *E/Z*-3-metil-5-[(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-but-2-enaceite]-furano-2-carboxílico (2.21 g) como sólido amarillo claro MS (HPLC/MS): 441 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.25 minutos.

5
10
Etapa D: Se agregan monohidrato de hidróxido de cesio (1.48 g) y clorhidrato de hidroxilamina (0.57 g) a una solución de metil éster del ácido (*E/Z*)-3-metil-5-[(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-but-2-enaceite]-furano-2-carboxílico (1.80 g) en diclorometano (40 ml) a 0 °C. La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se detiene entonces con HCl 2M. La fase orgánica se extrae y se lava una segunda vez con HCl 2M, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo* para producir metil éster del ácido 3-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furano-2-carboxílico (1.86 g) como una espuma blanca El producto crudo obtenido se usa sin purificación adicional MS (HPLC/MS): 456 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.32 min.

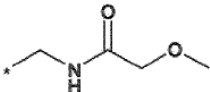
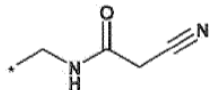
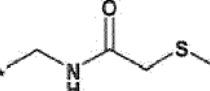
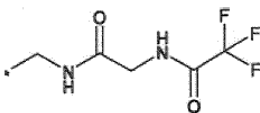
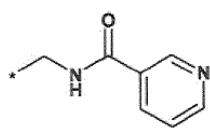
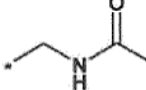
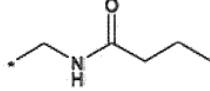
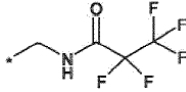
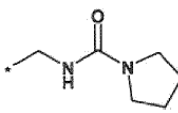
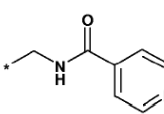
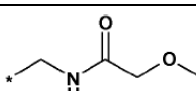
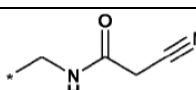
15
20
Etapa E: Se agrega hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H, 12.1 ml, 1 M en tolueno) a una solución de metil éster del ácido 3-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furano-2-carboxílico (1.84 g) en dietil éter (30 ml) bajo nitrógeno a -5 °C. Después de 20 minutos a -5 °C, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se detiene con una solución saturada de NaHCO₃. El precipitado blanco fino resultante se filtra y se separa la fase acuosa. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica en una HPLC semipreparativa para producir {3-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furano-2-il}-metanol (1.78 g) como una espuma de color amarillo claro.

25
Etapa F: Se agrega porción a porción MnO₂ (1.75 g) a una solución de {3-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furano-2-il}-metanol (1.72 g) en diclorometano (40 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, se agrega porción a porción MnO₂ adicional (4.37 g) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtra a través de un tapón de Celita y la torta de filtración se lava con diclorometano. El filtrado se concentra *in vacuo* para producir 3-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furano-2-carbaldehído (1.28 g) como una espuma de color amarillo claro. El producto crudo obtenido se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 426 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.21 minutos.

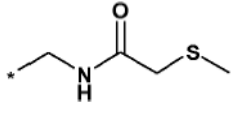
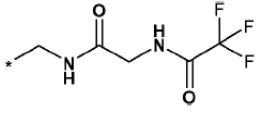
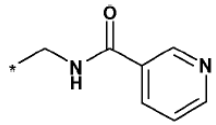
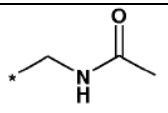
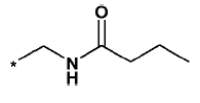
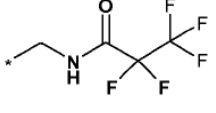
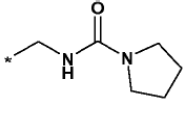
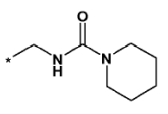
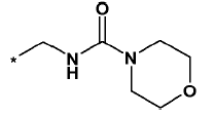
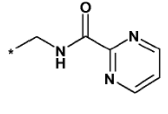
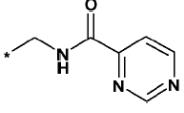
30
Etapa G: Una mezcla de 3-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furano-2-carbaldehído (100 mg), ciclopropanocarboxamida (61 mg), ácido trifluoroacético (54 µl) y trietilsilano (112 µl) en tolueno (2 ml) se somete a reflujo a 110 °C. Después de 4 horas 30 minutos la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El producto crudo es

1.4		508	509	2.35	espuma
1.5		464	465	1.98	espuma
1.7		513	514	1.88	espuma

(continuación)

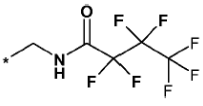
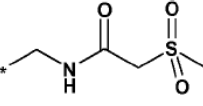
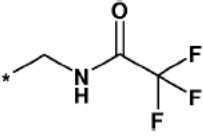
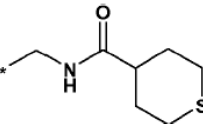
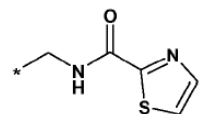
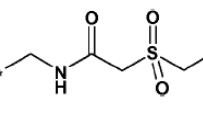
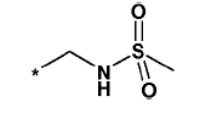
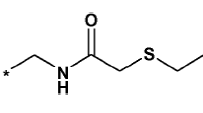
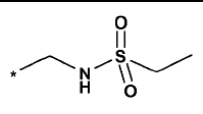
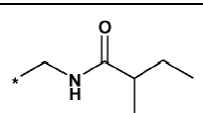
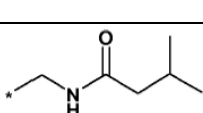
1.8		480	481	1.97	resina
1.9		475	476	1.94	espuma
1.10		496	497	2.00	espuma
1.11		561	562	1.98	espuma
1.12		513	514	1.89	espuma
1.13		450	451	1.89	aceite
1.14		478	479	2.03	espuma
1.15		554	555	2.29	aceite
1.16		505	506	1.96	aceite
1.7		513	514	1.88	espuma
1.8		480	481	1.97	resina
1.9		475	476	1.94	espuma

(continuación)

1.10		496	497	2.00	espuma
1.11		561	562	1.98	espuma
1.12		513	514	1.89	espuma
1.13		450	451	1.89	aceite
1.14		478	479	2.03	espuma
1.15		554	555	2.29	aceite
1.16		505	506	1.96	aceite
1.17		519	520	2.09	aceite
1.18		521	522	1.86	aceite
1.19		514	515	1.86	espuma
1.20		514	515	2.00	espuma

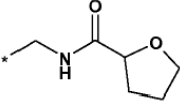
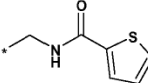
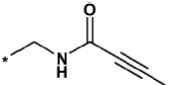
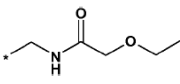
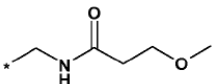
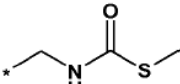
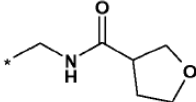
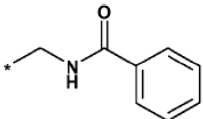
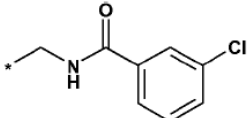
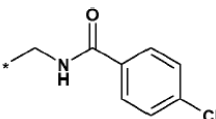
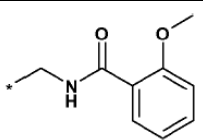
ES 2 528 368 T3

(continuación)

1.21		604	605	2.33	espuma
1.22		528	529	1.84	espuma
1.23		504	505	2.14	espuma
1.24		536	537	2.07	202-204
1.25		519	520	2.12	espuma
1.26		542	543	1.89	espuma
1.27		486	487	1.94	espuma
1.28		510	511	2.07	espuma
1.29		500		1.99	espuma
1.30		492	493	2.09	espuma
1.31		492	493	2.09	espuma

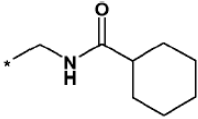
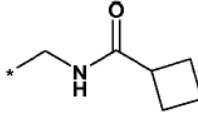
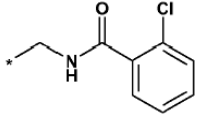
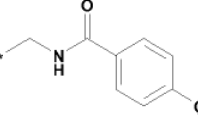
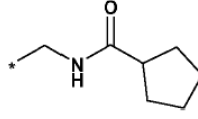
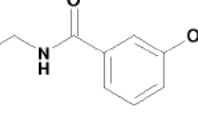
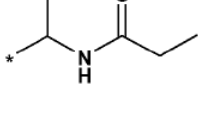
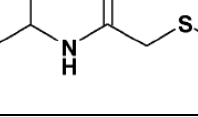
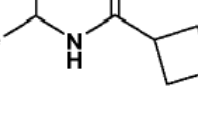
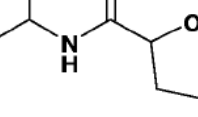
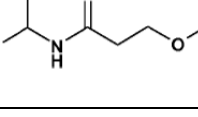
ES 2 528 368 T3

(continuación)

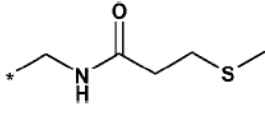
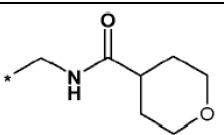
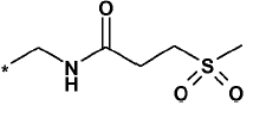
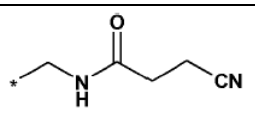
1.32		506	507	1.98	espuma
1.33		518	519	2.10	aceite
1.34		474	475	1.98	espuma
1.35		494	495	2.02	espuma
1.36		494	495	1.88	aceite
1.37		482	483	2.11	espuma
1.38		506	507	1.87	espuma
1.39		512	513	2.08	aceite
1.40		546	547	2.28	aceite
1.41		546	547	2.27	aceite
1.42		542	543	2.19	aceite

ES 2 528 368 T3

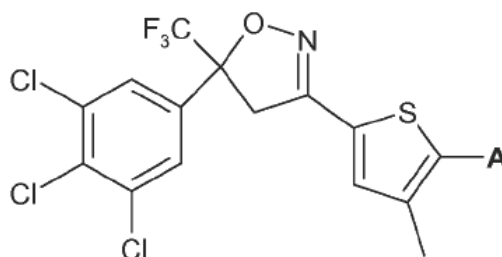
(continuación)

1.43		518	519	2.23	aceite
1.44		490	491	2.05	espuma
1.45		546	547	2.09	202-203
1.46		542	543	2.10	181-184
1.47		504	505	2.15	aceite
1.48		542	543	2.13	espuma
1.49		478	479	2.01	aceite
1.50		510	511	2.05	aceite
1.51		504	505	2.14	aceite
1.52		520	521	1.94	aceite
1.53		508	509	1.96	resina

(continuación)

1.54		510	511	2.00	aceite
1.55		520	n/a	2.06	aceite
1.56		542	543	1.80	aceite
1.57		489	490	1.88	espuma

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

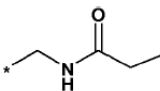
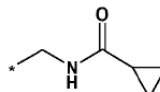


5

en donde el significado de A se da en la Tabla 2

Los siguientes datos físicos se obtienen de acuerdo con el proceso de caracterización por HPLC/MS descrito anteriormente. Los valores del punto de fusión se indican en °C.

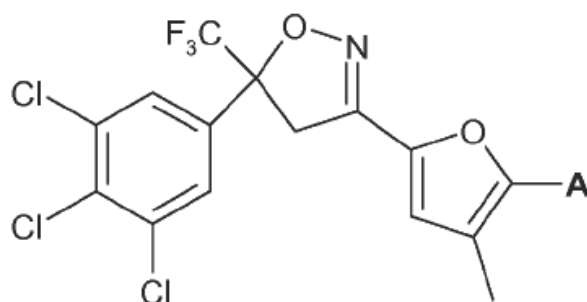
Tabla 2

Compuesto No.	A	EM _{calculado}	m/z	t _R *b [min]	Punto de fusión [°C]
2.1		498	499	2.06	n/a
2.2		510	511	2.11	n/a

10

Las sustancias mencionadas en la siguiente Tabla 3 se preparan de manera análoga a los métodos descritos anteriormente.

Los compuestos son de fórmula



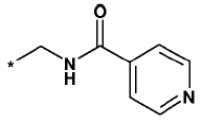
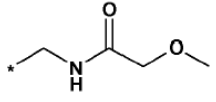
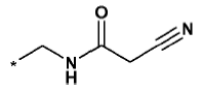
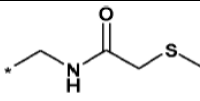
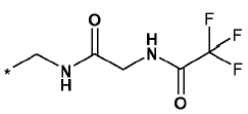
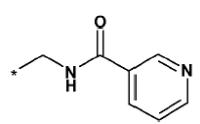
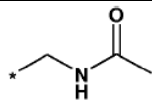
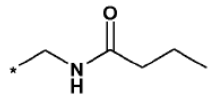
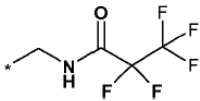
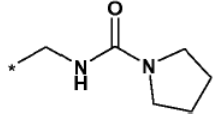
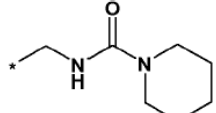
en donde el significado de A se da en la Tabla 3.

5 Los siguientes datos físicos se obtienen de acuerdo con el proceso de caracterización por HPLC/MS descrito anteriormente. Los valores del punto de fusión se indican en °C.

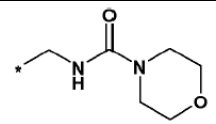
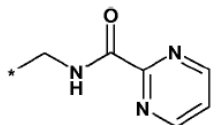
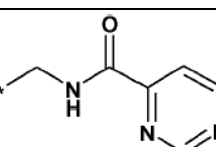
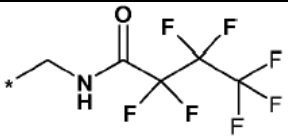
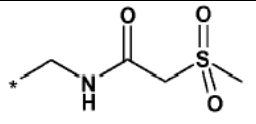
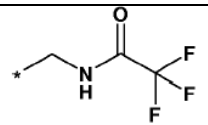
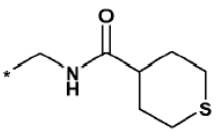
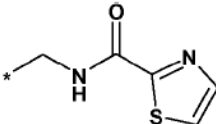
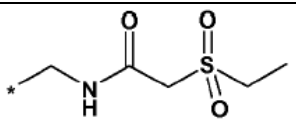
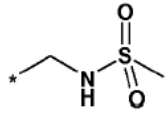
Tabla 3

Compuesto No.	A	EM _{calculado}	m/z	t _R *b [min]	Punto de fusión [°C]
3.1		494	495	2.08	81-85
3.2					
3.3					
3.4					
3.5		482	483	2.05	70-75
3.6					

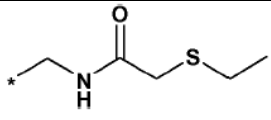
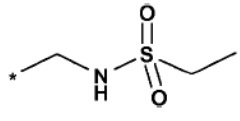
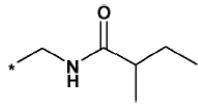
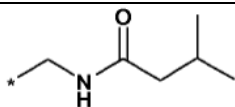
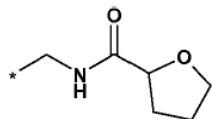
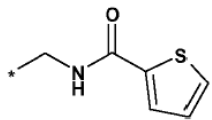
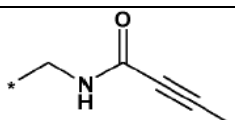
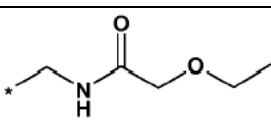
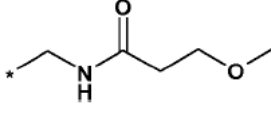
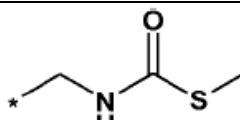
(continuación)

Compuesto No.	A	EM _{calculado}	m/z	t _R *b [min]	Punto de fusión [°C]
3.7					
3.8					
3.9					
3.10					
3.11					
3.12					
3.13		468	469	1.95	espuma
3.14		496	497	2.11	espuma
3.15					
3.16					
3.17					

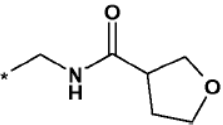
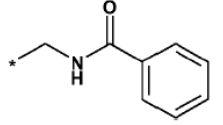
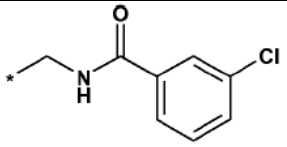
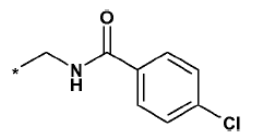
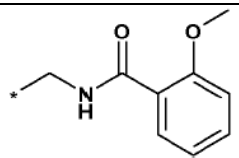
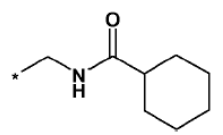
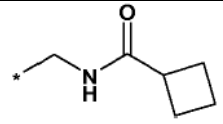
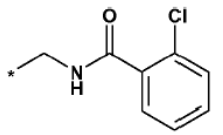
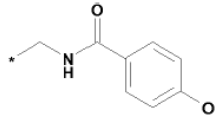
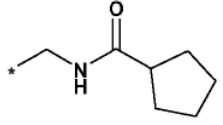
(continuación)

Compuesto No.	A	EM _{calculado}	m/z	t _R ^{*b} [min]	Punto de fusión [°C]
3.18					
3.19					
3.20					
3.21					
3.22					
3.23					
3.24					
3.25					
3.26					
3.27					

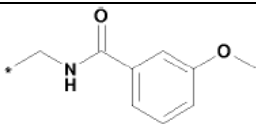
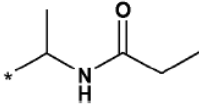
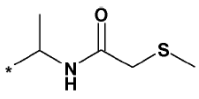
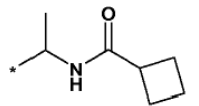
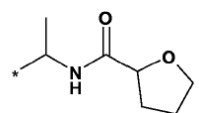
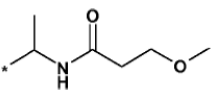
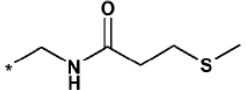
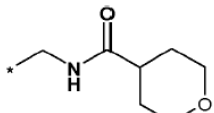
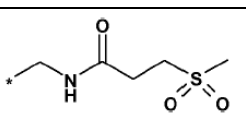
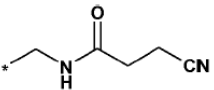
(continuación)

Compuesto No.	A	EM _{calculado}	m/z	t _R *b [min]	Punto de fusión [°C]
3.28					
3.29					
3.30					
3.31					
3.32					
3.33					
3.34					
3.35					
3.36					
3.37					

(continuación)

Compuesto No.	A	EM _{calculado}	m/z	t _R *b [min]	Punto de fusión [°C]
3.38					
3.39					
3.40					
3.41					
3.42					
3.43					
3.44		508	509	2.16	espuma
3.45					
3.46					
3.47					

(continuación)

Compuesto No.	A	EM _{calculado}	m/z	t _R *b [min]	Punto de fusión [°C]
3.48					
3.49					
3.50					
3.51					
3.52					
3.53					
3.54					
3.55					
3.56					
3.57					

Ejemplos biológicos:

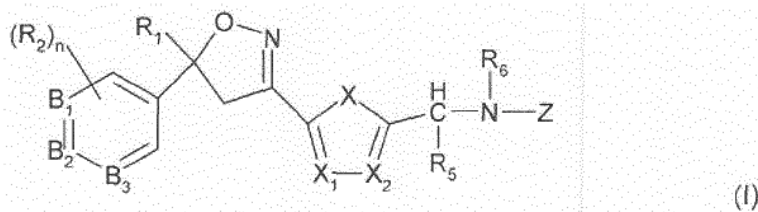
1. Actividad *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* (pulga de gato).

- 5 Una población mixta de pulgas adultas se coloca en una placa de 96 pozos formateada apropiadamente permitiendo que las pulgas accedan y se alimenten de sangre tratada a través de un sistema de alimentación artificial. Las

- 5 pulgas se alimentan de sangre tratada durante 24 horas, después de lo cual se registra el efecto del compuesto. La actividad insecticida se determina sobre la base del número de pulgas muertas recuperadas del sistema de alimentación. Los compuestos 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11, 1.13, 1.14, 1.15, 1.17, 1.18, 1.19, 1.22, 1.23, 1.24, 1.26, 1.27, 1.28, 1.29, 1.30, 1.31, 1.34, 1.35, 1.36, 1.37, 1.38, 1.43, 1.44, 1.47, 1.49, 1.50, 1.53, 1.54, 1.55, 1.56, 1.57, 2.1, 2.2, 3.1 y 3.5 mostraron más del 80% (EC₈₀) de eficacia a 100 ppm.
2. Actividad *in vitro* contra *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata del perro).
- 10 Una población de garrapatas adultas limpias se utiliza para sembrar una placa de 96 pozos formateada apropiadamente que contiene las sustancias de prueba a ser evaluadas para actividad antiparasitaria. Cada compuesto es probado por dilución en serie con el fin de 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 humedad relativa del 80% durante 7 días, durante los cuales se monitorea el efecto de compuesto de prueba. La actividad acaricida se confirma si se mueren las garrapatas adultas.
- 15 En esta prueba los siguientes ejemplos mostraron más del 80% de eficacia (EC₈₀) a 640 ppm: 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.8, 1.9, 1.10, 1.13, 1.14, 1.22, 1.25, 1.26, 1.28, 1.29, 1.30, 1.31, 1.34, 1.36, 1.37, 1.38, 1.39, 1.40, 1.41, 1.44, 1.47, 1.49, 1.50, 1.53, 1.54, 1.55, 1.56, 1.57, 2.1, 2.2, 3.1 y 3.5.
3. Actividad *in vivo* contra ninfas de *Rhipicephalus sanguineus* en jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (por aplicación oral)
- 20 Un día antes del tratamiento, los jerbos son infestados con ninfas de *R. sanguineus*. En el día 0, los animales son tratados por vía oral por sonda con el compuesto de prueba formulado a una dosis dada. 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 ahítas. La eficacia para matar se expresa como una reducción de número de garrapatas en comparación con un grupo tratado con placebo, con la fórmula de Abbot. En esta prueba los siguientes ejemplos mostraron más de 90% de eficacia (EC₉₀) a 100 mg / kg: 1.1, 1.5, 1.10, 1.22.
- 25 4. Actividad *in vivo* contra ninfas de *Rhipicephalus sanguineus* en jerbos de Mongolia (*Meriones unquiculatus*) (aplicación con atomizador)
- 30 En el día 0, los jerbos se tratan con el compuesto de prueba a una dosis dada por aplicación por pulverización. En el día +1 (+2), los animales son infestados 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 ahítas. La eficacia para matar se expresa como una reducción del número de garrapatas en comparación con un grupo tratado con placebo, con la fórmula de Abbot.
- 35 En esta prueba los siguientes ejemplos mostraron más de 80% de eficacia (EC₈₀) a 100 mg/kg: 1.1, 1.5, 1.10, 1.14, 1.22, 1.28, 1.38, 1.44, 1.49, 1.50, 1.53, 1.54, 1.57, 2.1 y 2.2.
5. Actividad *in vivo* contra *Ctenocephalides felis* (pulga del gato) en jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (por aplicación oral)
- 40 En el día 0, los jerbos se tratan por vía oral por sonda con el compuesto de prueba formulado a una dosis dada. Inmediatamente después del tratamiento, son infestados con una población mixta de adultos de pulgas de los gatos. Evaluación de la eficacia se realiza 48 h de la infestación contando el número de pulgas vivas recuperadas de los jerbos. La eficacia se expresa como la comparación con un grupo tratado con placebo usando la fórmula de Abbot.
- En esta prueba los siguientes ejemplos mostraron más de 90% de eficacia (EC₉₀) a 100 mg/kg: 1.1, 1.5, 1.10, 1.22 y 1.57.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



que incluye todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, S-óxidos y sales de los mismos, en donde

- 5 X, es S(O)_m, S o NR₅' y X₁ y X₂ son cada uno independientemente del otro CR₃' o N,
n es un entero de 0 a 4; m es un entero de 0 a 2;
R₅' es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo o C₁-C₆-alcoxycarbonilo;
B₁, B₂ y B₃ son seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de CR₂' y N;
cada R₂' es independientemente del otro H o R₂;
- 10 cada R₃' es independientemente del otro H o R₃;
R₁ es C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino, C₃-C₆-cicloalquilo, C₄-C₇-alquilcicloalquilo o C₄-C₇-cicloalquiloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₄;
R₄ es halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquil-sulfonilo, ciano o nitro;
- 15 cada R₂ es independientemente halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-haloalquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-haloalquilsulfonilo, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, ciano (-CN) o nitro (-NO₂);
cada R₃' es independientemente H, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-halocicloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquil-sulfinilo, C₁-C₆-haloalquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-haloalquilsulfonilo, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, ciano, nitro o no sustituido o halógeno-, C₁-C₆-alquilo-, C₁-C₆-haloalquilo-, C₁-C₆-alcoxi-, C₁-C₆-haloalcoxi-, amino-, ciano- o fenilo, piridilo o pirimidilo sustituido por nitro;
- 20 R₅ es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, halógeno o ciano; o R₅ y X₂ junto con los átomos de carbono intermediarios forman un anillo carboxíclico de 5 o 6 miembros;
- 25 R₆ es H; C₁-C₆-alquilo, el cual es no sustituido o sustituido por C₁-C₄-alcoxi, ciano, fenilo, etenilo o etinilo;
C₂-C₇-alquilcarbonilo; C₂-C₇-haloalquilcarbonilo; C₂-C₇-alcoxycarbonilo;
Z es C₁-C₆-alquilo, un grupo -C(O)-Q, un grupo -C(S)-Q o un grupo -S(O)_t-Q;
t es 1 o 2;
- 30 Q es C₁-C₆-alcoxi; C₁-C₆-haloalcoxi; C₁-C₆-alquiltio; C₁-C₆-haloalquiltio; NR₇R₈: CO₂R₇; COR₇; C₁-C₆-alquilo el cual es no sustituido o sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-haloalquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-haloalquilsulfonilo, NHCOR₇, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, CONR₇R₈, C₂-C₆-alcanoilo, no sustituido o C₁-C₂-alquilo-, C₁-C₂-haloalquilo-, C₁-C₂-alcoxi-, C₁-C₂-haloalcoxi-, halógeno-, ciano- o C₆-C₁₀-arilo sustituido por C₁-C₄-alcoxycarbonilo, o no sustituido o C₁-C₂-alquilo-, C₁-C₂-haloalquilo-, C₁-C₂-alcoxi-, C₁-C₂-haloalcoxi-, halógeno-, ciano- o heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido por C₁-C₄-alcoxycarbonilo; C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino; C₃-C₆-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-haloalquilo; C₆-C₁₀-arilo no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, halógeno, ciano o C₁-C₄-alcoxycarbonilo; o heterociclilo de 4 a 6

miembros no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, halógeno, ciano o C₁-C₄-alcoxycarbonilo; y

R₇ y R₈ son cada uno independientemente del otro H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo o C₃-C₆-cicloalquilo, alquilocicloalquilo, C₂-C₁-alquenilo o C₂-C₆-alquinilo.

- 5 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es C₁-C₆-alcoxi; C₁-C₆-haloalcoxi; C₁-C₆-alquiltio; C₁-C₆-haloalquiltio; NR₇R₈; CO₂R₇; COR₇; C₁-C₆-alquilo el cual es no sustituido o sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-haloalquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-haloalquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, C₁-C₆-haloalquilcarbonilamino, C₁-C₃-alcoxycarbonilo, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-haloalquilaminocarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, no sustituido o C₁-C₂-alquilo-, C₁-C₂-haloalquilo-, C₁-C₂-alcoxi-, C₁-C₂-haloalcoxi-, halógeno-, ciano- o C₆-C₁₀-arilo sustituido por C₁-C₄-alcoxycarbonilo, o no sustituido o C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi-C₁-C₂-haloalcoxi-, halógeno, ciano o heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido por C₁-C₄-alcoxycarbonilo; C₂-C₆-alquenilo; C₂-C₆-alquinilo; C₃-C₆-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-haloalquilo; C₆-C₁₀-arilo no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, halógeno, ciano o C₁-C₄-alcoxycarbonilo; o heterociclilo de 4 a 6 miembros no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, halógeno, ciano o C₁-C₄-alcoxycarbonilo;

R₇ y R₈ son cada uno independientemente del otro H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo o C₃-C₆-cicloalquilo;

- 20 y B₁, B₂, B₃, R₁, R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₅, R₅', R₆, X, X₁, X₂, Z, m, n y t son cada uno tal como es definido en la reivindicación 1.

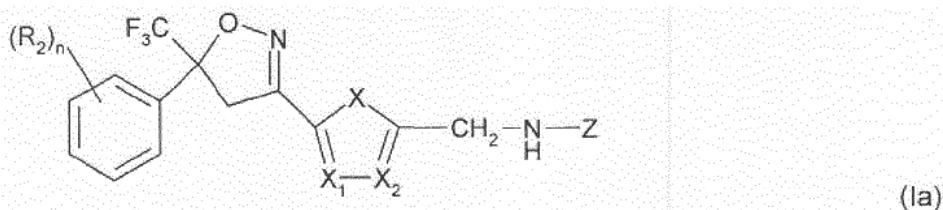
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde B₁, B₂ y B₃ son cada uno CR₂'.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es S(O)_m, uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃', en donde R₃' es cada uno independientemente H o C₁-C₂-alquilo, y m es un entero de 0 a 2

- 25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es O, uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃', en donde R₃' es cada uno independientemente H o C₁-C₂-alquilo

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₁ es C₁-C₃-haloalquilo, en particular CF₃

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



- 30 en donde R₂, X, X₁, X₂, Z y n son como se define en la reivindicación 1.

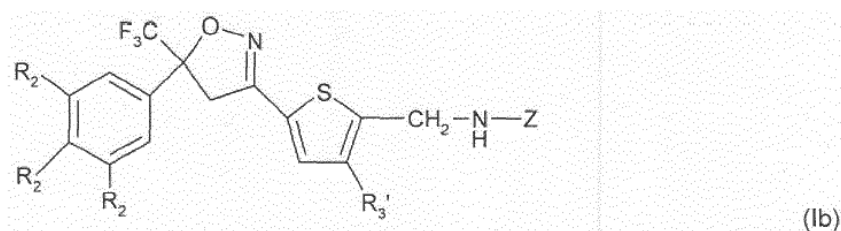
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Z es un grupo -C(O)-Q.

- 35 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Q es C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, el cual es cada uno no sustituido o sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquiltio, C₁-C₄-alquilsulfinilo, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₂-alquilcarboniloamino o C₁-C₂-haloalquilcarboniloamino; C₃-C₆-cicloalquilo no sustituido o sustituido por metilo; fenilo, el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano o C₁-C₄-alcoxycarbonilo; tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, los cuales son cada uno no sustituidos o sustituidos por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxycarbonilo; o pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tianilo los cuales son cada uno no sustituidos o sustituidos por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxycarbonilo.

- 40 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Q es C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, C₁-C₃-haloalquilo, ciclopropilmetilo, ciano-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alquiltio-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alquilsulfinilo-C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-alquilsulfonilo-C₁-C₂-alquilo

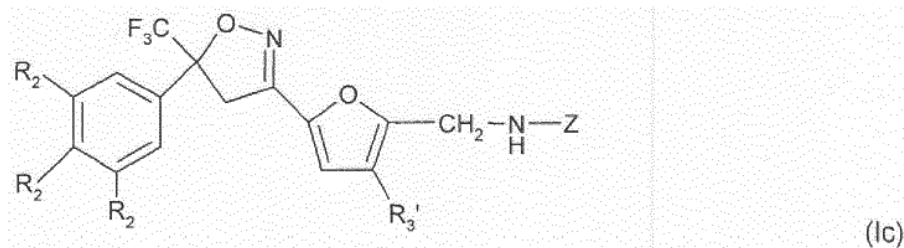
11. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 7, en donde n es un entero de 1 a 3; cada R₂ es seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi y ciano; X es S(O)_m, O o NR₅'; m es un entero de 0 a 2; R₅' es H o C₁-C₂-alquilo; uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃'; R₃' es H o C₁-C₂-alquilo; Z es un grupo -S(O)₂-C₁-C₂-alquilo o un grupo -C(O)-Q; y Q es C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, el cual es cada uno no sustituido o sustituido por C₃-C₆-cicloalquilo, halógeno, ciano, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₂-haloalquiltio, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₂-alquilcarboniloamino o C₁-C₂-haloalquilcarboniloamino; C₃-C₆-cicloalquilo no sustituido o sustituido por metilo; fenilo, el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano o C₁-C₄-alcoxicarbonilo; tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, los cuales son cada uno no sustituidos o sustituidos por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxicarbonilo; o pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropirranilo o tianilo el cual es cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo o C₁-C₄-alcoxicarbonilo.

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



15 que incluye todos los isómeros geométricos o estereoisómeros, N-óxidos, y sales de los mismos, en donde los radicales R₂ son cada uno independientemente del otro H, halógeno o trifluorometilo; R₃' es hidrógeno o metilo; Z es un radical -C(O)-Q; y Q es C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, C₁-C₃-haloalquilo, ciclopropilmetilo, ciano-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alquiltio-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alquilsulfonilo-C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-alquilsulfonilo-C₁-C₂-alquilo.

20 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



25 que incluye todos los isómeros geométricos o estereoisómeros, N-óxidos, y sales de los mismos, en donde los radicales R₂ son cada uno independientemente del otro H, halógeno o trifluorometilo; R₃' es hidrógeno o metilo; Z es un radical -C(O)-Q; y Q es C₁-C₄-alquilo de cadena recta o ramificada, C₁-C₃-haloalquilo, ciclopropilmetilo, ciano-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alcoxi-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alquiltio-C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-alquilsulfonilo-C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-alquilsulfonilo-C₁-C₂-alquilo.

14. Composición que comprende una cantidad efectiva de parasiticida de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, además de un vehículo y/o un dispersante.

30 15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el control de parásitos.

16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el control de ectoparásitos en animales de sangre caliente, en particular perros y gatos.