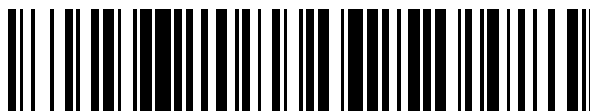


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 424**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

C07H 19/01 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09801603 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2376513**

54 Título: **Derivados de dímeros de avermectina y de milbemicina**

30 Prioridad:

04.12.2008 US 119761 P

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

08.06.2015

73 Titular/es:

**MERIAL LIMITED (100.0%)
3239 Satellite Blvd.
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

MENG, CHARLES Q.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 537 424 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de dímeros de avermectina y de milbemicina

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

10 [0001] La presente invención proporciona nuevos derivados antiparasitarios de las familias de avermectina y milbemicina en la que dos moléculas de avermectina o milbemicina están unidas por un enlazador químico. Los compuestos resultantes se pueden usar en formulaciones veterinarias orales, parentales o tópicas para el tratamiento, control y prevención de las infecciones/infestaciones de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos, tales como caballos, vacas, ovejas, cerdos, perros, gatos y seres humanos, así como aves y peces.

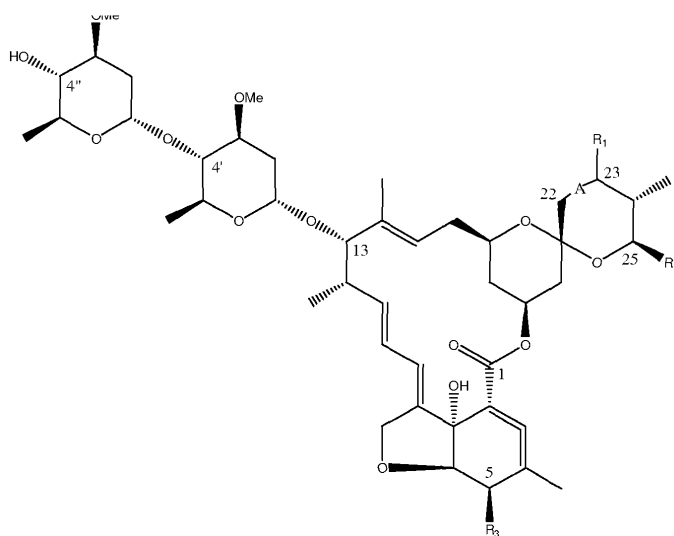
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] Los animales y los seres humanos sufren de infecciones endoparasitarias incluyendo, por ejemplo, la helmintiasis que es causada más frecuentemente por un grupo de gusanos parásitos descritos como nematodos o gusanos redondos. Estos parásitos causan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, así como las aves de corral. Los parásitos que se producen en el tracto gastrointestinal de animales y seres humanos incluyen los de los géneros *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Tuchinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascapus*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Ostergagia*, *Trichostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Strongylus*, *Cyathostomum* y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos tales como *Dirofilaria*, *Onchocerca*, *Dictyocaulus*.

25 [0003] Se pueden usar compuestos macrólidos antihelmínticos para el tratamiento de infecciones e infestaciones de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos y aves. Los compuestos que pertenecen a esta clase incluyen la serie de avermectina y milbemicina de los macrólidos. Estos compuestos son agentes antiparasitarios muy potentes que son eficaces contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Las avermectinas y milbemicinas comparten el mismo anillo de lactona macrocíclico de 16 miembros; sin embargo, las milbemicinas no poseen el sustituyente disacárido en la posición 13 del anillo de lactona. Además de tratar insectos parásitos, garrapatas y ácaros, las avermectinas y milbemicinas se utilizan para tratar infecciones de endoparásitos en animales de sangre caliente.

35 [0004] Las avermectinas se pueden aislar del caldo de fermentación de una cepa productora de avermectina de *Streptomyces avermitilis* y derivados de los mismos. La producción, aislamiento y determinación estructural de las avermectinas se documentan en Albers-Schonberg, et. a, J. Am. Chem.Soc. 1981, 103, 4216-4221 y las referencias citadas en el mismo. La descripción de las características morfológicas del cultivo se describe en la Patente US No. 4.310.519.

[0005] Los ocho avermectinas de origen natural diferentes tienen las siguientes estructuras:



en las que A en la posición 22,23 indica un enlace simple o un doble enlace; R₁ es hidrógeno o hidroxilo; R₂ es isopropilo o sec-butilo; y R₃ es hidroxi o metoxi. La diferenciación convencional de los congéneres de origen natural se indica de la siguiente manera:

65

congénere	(A)	R ₁	R ₂	R ₃
A1a	doble enlace	-H	sec-butilo	-OCH ₃
A1b	doble enlace	-H	iso-propilo	-OCH ₃
A2a	enlace simple	-OH	sec-butilo	-OCH ₃
A2b	enlace simple	-OH	iso-propilo	-OCH ₃
B1a	doble enlace	-H	sec-butilo	-OH
B1b	doble enlace	-H	iso-propilo	-OH
B2a	enlace simple	-OH	sec-butilo	-OH
B2b	enlace simple	-OH	iso-propilo	-OH

- 5 [0006] El aislamiento de las avermectinas en general proporciona una mezcla de los componentes "a" y "b" en una proporción de 4:1, respectivamente. La separación de los componentes "a" y "b" se puede lograr a través de técnicas cromatográficas estándar, sin embargo, esto raramente se hace en la práctica ya que las diferencias mínimas en los sustituyentes de R₂ de estos derivados confieren poco efecto sobre la reactividad química o la actividad biológica de los compuestos. Así, la presencia de la mezcla se indica por referencia a los congéneres como A1, A2, B1, B2, omitiendo la designación de "a" y "b".
- 10 [0007] Las milbemicinas son los derivados de aglicona de las avermectinas, tales como las descritas, por ejemplo, en las patentes US nº 4.144.352; 4.791.134; y 6.653.342. Entre los antihelmínticos particularmente importantes de esta familia se incluyen moxidectina, tal como se describe, por ejemplo, en las patentes US nº 7.348.417; y 4.916.154.
- 15 [0008] La serie de compuestos de avermectina y milbemicina o bien son productos naturales o son derivados semisintéticos. Las avermectinas de productos naturales se describen en la patente de Estados Unidos Nº 4.310.519, y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en la patente de Estados Unidos No. 4.199.569.
- 20 [0009] La síntesis de avermectinas se ha documentado (J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2967; J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 2776) y la investigación sobre desconjugación y epimerización de los derivados de avermectina también se ha descrito en Hanessian, et al (J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 7063) y Fraser-Reid, et al (J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 933). Para una discusión general de las avermectinas, que incluye una discusión de sus usos en humanos y animales, véase "Ivermectin and Abamectin," WC Campbell, ed., Springer-Verlag, Nueva York (1989).
- 25 Las milbemicinas de origen natural se describen en Aoki et al., patente de Estados Unidos 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996).
- 30 [0010] Los ejemplos de avermectinas incluyen abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina y selamectina. Los ejemplos de milbemicinas incluyen milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los 5-oxo y 5-oxima derivados de dichas avermectinas y milbemicinas, respectivamente.
- 35 [0011] Los compuestos de lactonas macrocíclicas son conocidos en la técnica y pueden fácilmente obtenerse comercialmente o por medio de técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace referencia a literatura técnica y comercial ampliamente disponibles. Para avermectinas, tales como ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por MH Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schonberg et al. (1981), "Avermectins structure determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para la doramectina, puede consultarse "veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, julio de 1993, 5 a 15. Para milbemicinas, se puede hacer referencia, entre otros, a HG Davies et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, H. Mrozik et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5.336, patente de Estados Unidos Nº 4.134.973 y EP 0 677 054.
- 40 [0012] Las avermectinas y milbemicinas demuestran una actividad antiparasitaria potente a la vez que son relativamente no tóxicos para la mayoría de las especies de mamíferos. Como resultado, la familia de las avermectinas/milbemicinas ha sido el foco de extensos estudios de modificación química, que se describen, por ejemplo, en las patentes US 4.199.569; 4.310.519; 4.423.209; 4.427.663; 4.457.920, 4.806.527; 4.831.016; 4.855.317; 4.859.657; 4.871.719; 4.873.224; 4.874.749; 4.895.837; 4.906.619, 4.920.148; 4.963.582; 4.973.711; 4.978.677; 5.015.630, 5.023.241, 5.030.622; 5.055.454; 5.055.596; 5.057.499; 5.077.308; 5.162.363; 5.169.839; 5.208.222; 5.244.879; 5.262.400; 5.830.875; y 7.250.402. Las modificaciones químicas también se han inducido a través de la adición al caldo de fermentación de ácidos, que se incorporan posteriormente en la posición C-25 de las avermectinas (EP 0 214 731, y Arch. Biochem. Biophys 1989, 269, 544-547). JP10017568 describe especies diméricas obtenidas por reacción de dos moléculas de 5-oxomilbemicina con hidrazina para proporcionar un puente de azina en el grupo 5-cetona. Estos dímeros tienen actividad parasiticida.
- 55 [0013] A pesar de los excelentes progresos en la investigación antiparasitaria, las preocupaciones siguen siendo referentes a los informes cada vez más frecuentes de la resistencia entre los parásitos veterinarios (Parasitology

2005, 131, S179-190). Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad continua de nuevos endectocidas y tratamientos antihelmínticos en la medicina veterinaria. Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos y formulaciones endectocidas y antihelmínticos, así como procedimientos de tratamiento usando dichos compuestos. Lo que la invención realiza tal como se describe en este documento es sorprendente, inesperado y no evidente.

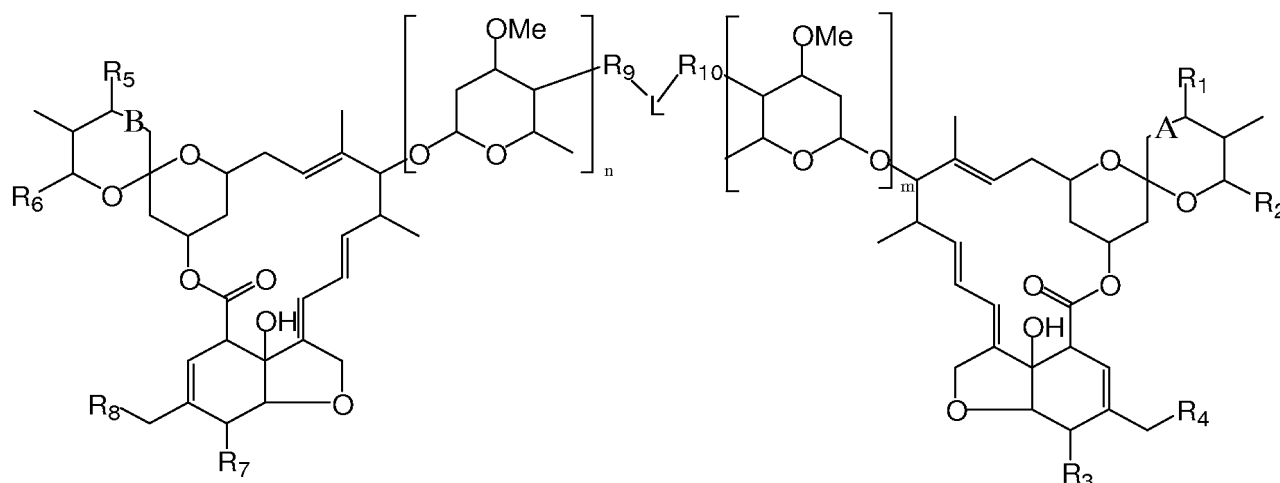
[0014] Todos los documentos citados o mencionados en el presente documento ("documentos citados en el presente documento"), y todos los documentos citados o mencionados en los documentos citados en el presente documento, junto con cualquier instrucción del fabricante, descripciones, especificaciones de productos, y fichas de productos para cualquier producto mencionado en este documento o en cualquier documento incorporado por referencia en el presente documento, se incorporan en el presente documento por referencia, y se pueden emplear en la práctica de la invención.

[0015] La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no constituye una admisión de que dicho documento pertenece a la técnica anterior disponible a la presente invención.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0016] La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos nuevos de avermectina/milbemicina dimérica, composiciones y usos de los mismos, en los que las posiciones 13-, 4'- o 4"- de dos derivados monoméricos de avermectina o milbemicina pueden estar unidos a través de un enlazador químico. Estos compuestos pueden estar sustituidos adicionalmente en las posiciones 4-, 5-, 23-, y 25-. Por lo tanto, es un objeto de la invención describir dichos compuestos.

[0017] Un objeto de la invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

A es un enlace simple o doble;

B es un enlace simple o doble;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, oxo, oximino o alcoxiimino, a condición de que R₁ es hidroxilo solamente cuando A es un enlace simple, y que R₅ es hidroxilo solamente cuando B es un enlace simple;

R₂ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi, oxo, hidroxiimino, o alcoxiimino;

R₄ y R₈ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁-C₈, benzoiloxi, di-alquil C₁-C₈amino benzoiloxi, (alcoxi C₁-C₈)_p, C₁-C₈ alquiltio, C₁-C₈ alquiltioalcoxi o oleandrosiloxi;

R₉ y R₁₀ son independientemente grupos dirradicales seleccionados entre un enlace, O, NR₁₁, -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=S)-, -NR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -OC(=O)O-, -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)-, -N(R₁₁)C(=S)N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -N(R₁₁)SON(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)-, -C(=NR₁₁)-, -C(=O)-, -C(=O)N(R₁₁)-, y -C(=S)N(R₁₁)-;

R₁₁ es H o R₂;

L es un enlazador dirradical seleccionado entre un enlace, alquileno C₁-C₂₀, alquenileno C₂-C₂₀, alquilileno C₂-C₂₀, cicloalquileno C₃-C₈, arileno, ariloxi arileno, heteroarileno, o cualquier combinación de los mismos, que pueden contener opcionalmente un átomo de N, O, S, P, o Si; y en la que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre ciano, nitro, hidroxilo, halógeno, O, N, S, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, oxo, oximino, y alcoxiimino; m y n son independientemente 0, 1, ó 2; y p es 1-3. El enlazador L en los compuestos de fórmula (I) puede conectar los dos monómeros de lactona macrocíclica en cualquier átomo de carbono en la cadena o a través de cualquiera de dos átomos en un anillo

anular. Por ejemplo, cuando el enlazador es un grupo fenileno, los dos monómeros pueden sustituir en el enlazador fenileno en una relación orto-, meta- o para- entre sí. Del mismo modo, cuando el enlazador es una cadena de alquileno, los dos monómeros de lactona macrocíclica pueden conectarse a cualquiera de los dos átomos de la cadena del enlazador, incluyendo átomos internos, así como los átomos terminales en la cadena de alquileno.

5 [0018] Además, la presente invención proporciona composiciones antiparasitarias que comprenden los compuestos de fórmula (I), ejemplos no limitativos de los cuales pueden incluir formulaciones spot-on y pour-on y formulaciones para la administración oral e inyectable. Por lo tanto, un segundo objeto de la presente invención es proporcionar composiciones antiparasitarias que comprenden los compuestos de fórmula (I) para la prevención y tratamiento de infecciones e infestaciones parasitarias en un animal.

10 [0019] Otro objeto de la invención es proporcionar composiciones para combatir plagas que son perjudiciales para las plantas, material de propagación vegetal o materiales derivados de la madera.

15 [0020] Un tercer objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de fórmula (I) para utilizar en el tratamiento y prevención de infecciones o infestaciones parasitarias de los animales.

20 [0021] Un cuarto objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para combatir plagas en las plantas, material de propagación vegetal o material derivado de la madera, que comprende tratar la planta infectada, o la tierra en la que crece la planta infectada, o el material derivado de la madera con una cantidad plaguicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

25 [0022] Cabe indicar que la invención no tiene la intención de abarcar dentro del alcance de la invención cualquier compuesto, producto, proceso de elaboración del producto o procedimiento de utilización del producto descrito previamente, que cumple con los requisitos de descripción escrita y capacidad de realización de la USPTO (35 U.S.C. 112, párrafo primero) o la OEP (artículo 83 de la CPE), de manera que el solicitante o solicitantes se reservan el derecho y por la presente dan a conocer un "disclaimer" de cualquier producto, procedimiento de fabricación del producto o proceso de utilización del producto descritos previamente. Es por tanto un propósito de la invención no cubrir explícitamente compuestos, productos, procesos de fabricación de productos o compuestos, o procedimientos de uso de los productos o compuestos que se describen explícitamente en la técnica anterior o cuya novedad es destruida por la técnica anterior, incluyendo, sin limitación, cualquier estado de la técnica mencionado en este documento; y el solicitante o solicitantes se reserva expresamente el derecho de introducir en cualquier reivindicación un "disclaimer" con respecto a cualquier compuesto, producto, proceso de fabricación del producto o procedimiento de uso el producto descritos previamente. Específicamente, los compuestos de la invención no están destinados a abarcar avermectina/milbemicina o derivados de avermectina/milbemicina descritos previamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

40 [0023] Los compuestos de la invención y composiciones que comprenden los compuestos son altamente efectivos para el tratamiento o prevención de infecciones o infestaciones parasitarias en o sobre mamíferos, peces y aves, y, en particular, seres humanos, gatos, perros, caballos, pollos, cerdos, ovejas y ganado, con el objetivo de librar a estos huéspedes de todos los parásitos encontrados habitualmente por los mamíferos, peces y aves.

45 [0024] Los compuestos y composiciones de la invención también son activos contra las plagas que dañan el material agrícola, y se pueden utilizar con eficacia para tratar y proteger plantas, cultivos, material de propagación vegetal, la propiedad que contiene madera o derivados de la madera, de las plagas dañinas.

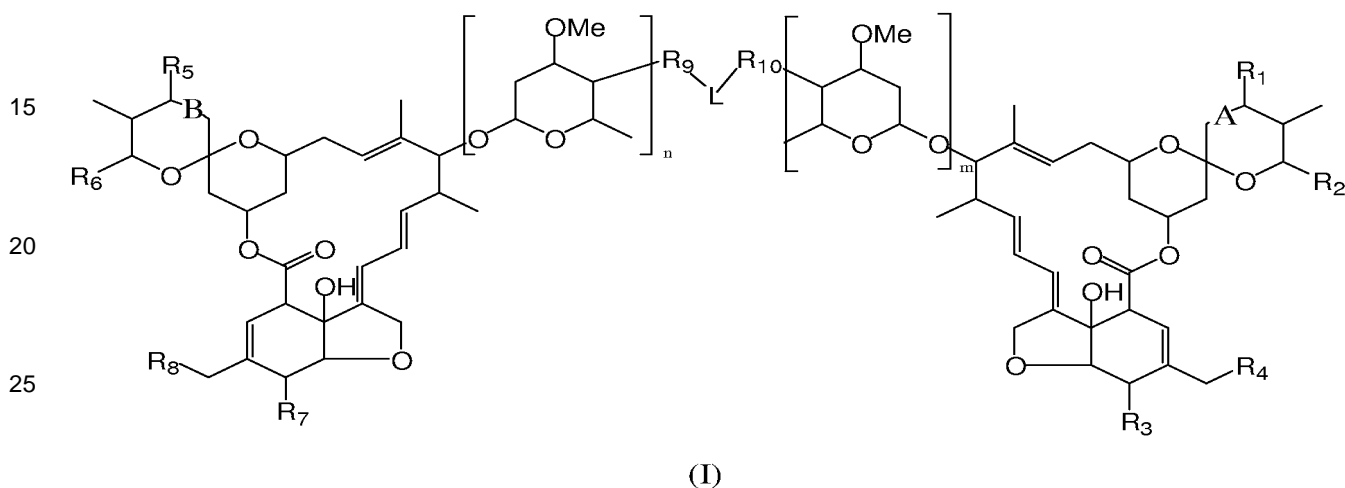
50 [0025] Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en la prevención y el tratamiento de parásitos en o sobre animales. La invención también proporciona un procedimiento para combatir o controlar plagas y proteger cultivos, plantas en crecimiento, material de propagación vegetal, y material que contiene madera, o materiales derivados de la madera, de la infestación por plagas, que comprende poner en contacto las plagas, cultivos, plantas, material de propagación vegetal, o el suelo o el agua en el que las plantas están creciendo, o el material que contiene madera o material derivado de la madera, con una cantidad plaguicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal agrícolamente aceptable del mismo.

55 [0026] Tal como se utiliza en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuye a menos que se especifique lo contrario. En esta descripción y en las reivindicaciones, los términos tales como "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos y pueden significar "incluye", "que incluye", y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente en" así mismo tienen el significado atribuido en la ley de patentes de Estados Unidos y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de lo que se indica siempre que las características básicas o novedosas de lo que se indica no se cambie por la presencia de más de lo que se indica, sino que excluye realizaciones de la técnica anterior.

[0027] A menos que se indique específicamente lo contrario o sea aparente por el contexto, "agente activo" o "principio activo" o "agente terapéutico" tal como se usa en esta memoria descriptiva, significa una avermectina dimérica o milbemicina dimérica, compuesto de la invención.

5 [0028] Cabe indicar también que en esta descripción y las reivindicaciones y/o párrafos adjuntos, el término "avermectina dimérica", "milbemicina dimérica", o "avermectina/milbemicina dimérica" tal como se utiliza para describir la invención pretende incluir todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluyen formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas) de los mismos.

10 [0029] Los compuestos de la presente invención tienen la siguiente fórmula estructural (I):



30 en la que:
A es un enlace simple o doble;
B es un enlace simple o doble;
R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, oxo, oximino o alcoxiimino, a condición de que R₁ es hidroxilo
35 solamente cuando A es un enlace simple, y que R₅ es hidroxilo solamente cuando B es un enlace simple;
R₂ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈;
R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi, oxo, hidroxiiimino, o alcoxiimino;
R₄ y R₈ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁-C₈, benzoiloxi, di-alquil C₁-C₈amino benzoiloxi,
40 (alcoxi C₁-C₈)_p, C₁-C₈ alquiltio, C₁-C₈ alquiltioalcoxi o oleandrosiloxi;
R₉ y R₁₀ son independientemente grupos dirradicales seleccionados entre un enlace, O, NR₁₁, -NR₁₁C(=O)-, -
NR₁₁C(=S)-, -NR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -OC(=O)O-, -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)-, -
N(R₁₁)C(=S)N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -N(R₁₁)SON(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)-, -C(=NR₁₁)-, -C(=O)-, -
C(=O)N(R₁₁)-, y -C(=S)N(R₁₁)-;
R₁₁ es H o R₂;
45 L es un enlazador dirradical seleccionado entre un enlace, alquileno C₁-C₂₀, alquenileno C₂-C₂₀, alquinileno C₂-C₂₀,
cicloalquileno C₃-C₈, arileno, ariloxi arileno, heteroarileno, y cualquier combinación de los mismos, que pueden
contener opcionalmente un átomo de N, O, S, P, o Si;
en la que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más entre ciano, nitro, hidroxilo, halógeno,
O, N, S, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, oxo, oximino, y alcoxiimino;
50 m y n son independientemente 0, 1, ó 2; y
p es 1-3;
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en la que R₉ y R₁₀ pueden estar conectados a cualquiera de los
dos átomos del enlazador L.

55 [0030] En una realización de fórmula (I), L es alquileno C₁-C₁₂ o arileno.

[0031] En otra realización de fórmula (I), L es alquileno C₂-C₆.

[0032] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

60 R₉ y R₁₀ son independientemente nitrógeno u oxígeno y R₁, R₅, R₂, R₆, R₃, R₄, R₇, R₈, L, A, B, n y m son como se definen anteriormente.

[0033] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R₉ y R₁₀ son independientemente oxígeno o nitrógeno; L es un enlazador de alquileno C₂-C₂₀; y R₁, R₅, R₂, R₆, R₃, R₄, R₇, R₈, A, B, n y m son como se definen anteriormente.

65

[0034] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R₉ y R₁₀ son, independientemente, -OC(=O)O-, -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O- o -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-; L es un enlazador de alquileo C₂-C₈; y R₁, R₅, R₂, R₆, R₃, R₄, R₇, R₈, A, B, n y m son como se definen anteriormente.

5 **[0035]** En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;
 R₃ y R₇ son independientemente de hidroxilo, metoxi o hidroxiiimino;
 10 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente oxígeno, NR₁₁, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -ONR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, -NR₁₁C(=O)O-, -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₂₀; y
 m y n son 2.

15 **[0036]** En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;
 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroxiiimino;
 20 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -ONR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -NR_nC(=O)O-;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₂₀; y
 m y n son 2.

25 **[0037]** En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;
 R₃ y R₇ son independientemente de hidroxilo, metoxi o hidroxiiimino;
 30 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₂₀; y
 m y n son 2.

35 **[0038]** Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 A es un enlace simple;
 B es un enlace simple;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son ciclohexilo;
 40 R₃ y R₇ son hidroxiiimino;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son oxígeno o NR₁₁;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₂₀; y
 m y n son 1.

45 **[0039]** En otra forma de realización proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 A es un enlace simple;
 B es un enlace simple;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son ciclohexilo;
 R₃ y R₇ son hidroxiiimino;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 50 R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR_nC(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -ONR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -NR₁₁C(=O)O-;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₂₀; y
 m y n son 1.

[0040] Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 A es un enlace simple;
 60 B es un enlace simple;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son ciclohexilo;
 R₃ y R₇ son hidroxiiimino;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 65 R₉ y R₁₀ son independientemente -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-;

L es un enlazador de alquileo C₂-C₂₀; y
m y n son 1.

[0041] Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 5 A es un enlace simple;
B es un enlace simple;
R₁ y R₅ son independientemente H, OH o alcoxiimino;
R₂ y R₆ son alquileo C₂-C₈ ramificado;
R₃ y R₇ son hidroxilo;
10 R₄ y R₈ son hidrógeno;
R₉ y R₁₀ son independientemente oxígeno o NR₁₁;
L es un enlazador de alquileo C₂-C₂₀; y
m y n son 0.

15 **[0042]** En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- A es un enlace simple;
B es un enlace simple;
R₁ y R₅ son independientemente H, OH o alcoxiimino;
R₂ y R₆ son alquileo C₂-C₈ ramificado;
20 R₃ y R₇ son hidroxilo;
R₄ y R₈ son hidrógeno;
R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -ONR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -
NR₁₁C(=O)O-;
L es un enlazador de alquileo C₂-C₂₀; y
25 m y n son 0.

[0043] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- A es un enlace simple;
B es un enlace simple;
30 R₁ y R₅ son independientemente H, OH o alcoxiimino;
R₂ y R₆ son alquileo C₂-C₈ ramificado;
R₃ y R₇ son hidroxilo;
R₄ y R₈ son hidrógeno;
R₉ y R₁₀ son independientemente -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-;
35 L es un enlazador de alquileo C₂-C₂₀; y
m y n son 0.

[0044] Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- R₂ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alquileo C₂-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈;
40 R₃ y R₇ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, metoxi, oxo, hidroximino, o alcoxiimino;
R₄ y R₈ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁-C₈, benzoiloxi, di-alquil C₁-C₈ amino benzoiloxi,
(alcoxi C₁-C₈)_p, C₁-C₈ alquiltio, C₁-C₈ alquiltioalcoxi o oleandrosiloxi;
R₉ y R₁₀ son oxígeno, NR₁₁, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -ONR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, -NR₁₁C(=O)O-, -
N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-; y
45 L es un enlazador de arileno;
en el que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre ciano,
nitro, hidroxilo, y halógeno.

[0045] Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 50 R₁ y R₅ son hidrógeno;
R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;
R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroximino;
R₄ y R₈ son hidrógeno;
R₉ y R₁₀ son oxígeno o NR₁₁;
55 L es un enlazador de arileno;
en el que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre ciano,
nitro, hidroxilo, y halógeno; y
m y n son 2.

60 **[0046]** En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- R₁ y R₅ son hidrógeno;
R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;
R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroximino;
R₄ y R₈ son hidrógeno;
65 R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -ONR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -
NR₁₁C(=O)O-;

L es un enlazador de arileno;
 en el que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre ciano, nitro, hidroxilo, y halógeno ; y
 m y n son 2.

5
[0047] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;
 R₃ y R₇ son independientemente de hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;
 10 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-;
 L es un enlazador de arileno;
 en el que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre ciano, nitro, hidroxilo, y halógeno; y
 15 m y n son 2

[0048] Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 A es un enlace simple;
 B es un enlace simple;
 20 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son ciclohexilo;
 R₃ y R₇ son hidroxiimino;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente oxígeno o NR₁₁;
 25 L es un enlazador de arileno;
 en el que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre ciano, nitro, hidroxilo, y halógeno; y
 m y n son 1.

30 **[0049]** Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 A es un enlace simple;
 B es un enlace simple;
 R₁ y R₅ son alcoxiimino;
 R₂ y R₆ son alqueno C₂-C₈ ramificado;
 35 R₃ y R₇ son hidroxilo;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente oxígeno o NR₁₁;
 L es un enlazador de arileno;
 en el que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre ciano, nitro, hidroxilo, y halógeno; y
 40 m y n son 0.

[0050] Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, -ONR₁₁C(=O)-, -
 45 ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-;
 R₁₁ es H o R₂;
 L es un enlazador seleccionado entre alqueno C₂-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, cicloalqueno C₃-C₈, arileno, arileno arilo, heteroarileno, o cualquier combinación de los mismos, que puede contener opcionalmente un átomo de N, O, S, P, o Si; y
 50 en el que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre ciano, nitro, hidroxilo, halógeno, O, N, S, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, oxo, oximino, y alcoxiimino.

[0051] Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -ONR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, -
 55 NR₁₁C(=O)O-, -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-;
 R₁₁ es H o R₂;
 L es un enlazador de alqueno C₁-C₂₀.

60 **[0052]** Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:
 A es un enlace simple o doble;
 B es un enlace simple o doble;
 R₁ y R₅ son hidrógeno o hidroxilo;
 R₂ y R₆ son, independientemente, isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;
 65 R₃ y R₇ son hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -NR₁₁C(=O)O-;
 R₁₁ es hidrógeno;
 L es un enlazador de alquileo C₁-C₂₀; y
 m y n son 2;

5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0053] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple o doble;

B es un enlace simple o doble;

10 R₁ y R₅ son hidrógeno o hidroxilo;

R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroxiiimino;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

15 R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁- o -ONR₁₁C(=O)O-;

R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₂₀; y

m y n son 2.

[0054] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

20 A es un enlace simple o doble;

B es un enlace simple o doble;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;

R₂ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de isopropilo, sec-butilo y ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroxiiimino;

25 R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-;

R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₂₀; y

m y n son 2.

30

[0055] Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple;

B es un enlace simple;

35 R₁ y R₅ son hidrógeno;

R₂ y R₆ son ciclohexilo ;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxiiimino, hidroxii o metoxi;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -NR₁₁C(=O)O- ;

R₁₁ es hidrógeno;

40 L es un enlazador de alquileo C₁-C₂₀; y

m y n son 1;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0056] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

45 A es un enlace simple;

B es un enlace simple;

R₁ y R₅ son hidrógeno;

R₂ y R₆ son ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxiiimino, hidroxii o metoxi;

50 R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁- o -ONR₁₁C(=O)O-;

R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₂₀; y

m y n son 1.

55

[0057] En otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple;

B es un enlace simple;

R₁ y R₅ son hidrógeno;

60 R₂ y R₆ son ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxiiimino, hidroxii o metoxi;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -NR₁₁C(=O)- o -OC(=O)O-;

R₁₁ es hidrógeno;

65 L es un enlazador de alquileo C₁-C₂₀; y

m y n son 1.

[0058] Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple;

B es un enlace simple;

5 R₁ y R₅ son alcoxiimino;

R₂ y R₆ son alqueno C₂-C₈ ramificado;

R₃ y R₇ son hidroxilo;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son NR₁₁;

10 R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alqueno C₁-C₂₀; y

m y n son 0;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 **[0059]** Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple o doble;

B es un enlace simple o doble;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, oxo, oximino o alcoxiimino, a condición de que R₁ es hidroxilo solamente cuando A es un enlace simple, y que R₅ es hidroxilo solamente cuando B es un enlace simple;

20 R₂ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi, oxo, hidroxiimino, y alcoxiimino;

R₄ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcaniloxi C₁-C₈, benzoiloxi, di-alquil C₁-C₈ amino benzoiloxi, (alcoxi C₁-C₈)_p, C₁-C₈ alquiltio, C₁-C₈ alquiltioalcoxi o oleandrosiloxi;

R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)-;

25 R₁₁ es H o R₂;

L es un enlazador de alqueno C₁-C₂₀;

m y n son independientemente 0, 1, ó 2; y

p es 1-3;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

[0060] Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple o doble;

B es un enlace simple o doble;

R₁ y R₅ son hidrógeno o hidroxilo;

35 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)-;

R₁₁ es hidrógeno;

40 L es un enlazador de alqueno C₁-C₂₀; y

m y n son 2;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 **[0061]** Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple;

B es un enlace simple;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;

R₂ y R₆ son ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;

50 R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)-;

R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alqueno C₁-C₂₀; y

m y n son 1;

55 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0062] Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple;

B es un enlace simple;

60 R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidroxilo o alcoxiimino;

R₂ y R₆ son independientemente alqueno C₂-C₈ ramificado, sec-butilo o iso-propilo;

R₃ y R₇ son hidroxilo;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)-;

65 R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₂₀; y
m y n son 0;
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 **[0063]** Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple o doble;

B es un enlace simple o doble;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, oxo, oximino o alcoxiimino, a condición de que R₁ es hidroxilo solamente cuando A es un enlace simple, y que R₅ es hidroxilo solamente cuando B es un enlace simple;

10 R₂ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi, oxo, hidroxiimino, o alcoxiimino;

R₄ y R₈ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcanoiolo C₁-C₈, benzoilo, di-alquilo C₁-C₈ amino benzoilo, (alcoxi C₁-C₈)_p, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ alquiloalcoxi o oleandrosilo;

R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)O -;

15 R₁₁ es H o R₂;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀;

m y n son independientemente 0, 1, ó 2; y

p es 1-3;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

[0064] Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple o doble;

B es un enlace simple o doble;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;

25 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)O-;

R₁₁ es hidrógeno;

30 L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀; y

m y n son 2;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 **[0065]** Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple;

B es un enlace simple;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;

R₂ y R₆ son ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi, o hidroxiimino;

40 R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)O-;

R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀; y

m y n son 1;

45 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0066] Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple;

B es un enlace simple;

50 R₁ y R₅ son alcoxiimino;

R₂ y R₆ son alqueno C₂-C₈ ramificado;

R₃ y R₇ son hidroxilo;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)O-;

55 R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀; y

m y n son 0;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

60 **[0067]** Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple o doble;

B es un enlace simple o doble;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, oxo, oximino o alcoxiimino, a condición de que R₁ es hidroxilo solamente cuando A es un enlace simple, y que R₅ es hidroxilo solamente cuando B es un enlace simple;

65 R₂ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi, oxo, hidroxiimino, o alcoxiimino;

R₄ y R₈ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁-C₈, benzoiloxi, di-alquil C₁-C₈ amino benzoiloxi, (alcoxi C₁-C₈)_p, C₁-C₈ alquiltio, C₁-C₈ alquiltioalcoxi o oleandrosiloxi;

R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)NR₁₁-;

R₁₁ es H o R₂;

- 5 L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀;
 m y n son independientemente 0, 1, ó 2; y
 p es 1-3;
 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 **[0068]** Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple o doble;

B es un enlace simple o doble;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;

R₂ y R₆ son independientemente isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;

15 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son NR₁₁C(=O)NR₁₁;

R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀; y

- 20 m y n son 2;
 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0069] Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple;

25 B es un enlace simple;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;

R₂ y R₆ son ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

30 R₉ y R₁₀ son NR₁₁C(=O)NR₁₁;

11 R es hidrógeno;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀; y

m y n son 1;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35

[0070] Otra realización del primer objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un enlace simple;

B es un enlace simple;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidroxilo o alcoxiimino;

40 R₂ y R₆ son alqueno C₂-C₈ ramificado;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son NR₁₁C(=O)NR₁₁;

R₁₁ es hidrógeno;

45 L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀; y

m y n son 0;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0071] Otra realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

50 A es un doble enlace;

B es un doble enlace;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;

R₂ y R₆ son independientemente isopropílico, sec-butilo o ciclohexilo;

R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi;

55 R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -ONR₁₁C(=O)O-; R₁₁ es hidrógeno;

L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀; y

m y n son 2.

60 **[0072]** En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un doble enlace;

B es un doble enlace;

R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;

R₂ y R₆ son independientemente de isopropilo, sec-butilo o ciclohexilo;

65 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi;

R₄ y R₈ son hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -NR₁₁C(=O)O-;
 R₁₁ es hidrógeno;
 L es un enlazador de alquileo C₁-C₁₀; y
 m y n son 2.

5

[0073] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un doble enlace;
 B es un doble enlace;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo o sec-butilo;
 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -ONR₁₁C(=O)O-; R₁₁ es hidrógeno;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₈; y
 m y n son 2.

10

15

[0074] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un doble enlace;
 B es un doble enlace;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo o sec-butilo;
 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)NR₁₁- o -NR₁₁C(=O)O- ;
 R₁₁ es hidrógeno;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₈; y
 m y n son 2.

20

25

[0075] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un doble enlace;
 B es un doble enlace;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo o sec-butilo;
 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -ONR₁₁C(=O)O-; R₁₁ es hidrógeno;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₈; y
 m y n son 1.

30

35

[0076] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un doble enlace;
 B es un doble enlace;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo o sec-butilo;
 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)NR₁₁- o -NR₁₁C(=O)O-;
 R₁₁ es hidrógeno;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₈; y
 m y n son 1.

40

45

50

[0077] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un doble enlace;
 B es un doble enlace;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente isopropilo o sec-butilo;
 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -ONR₁₁C(=O)O-; R₁₁ es hidrógeno;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₈; y
 m y n son 0.

55

60

[0078] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es un doble enlace;
 B es un doble enlace;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;

65

R₂ y R₆ son independientemente isopropilo o sec-butilo;
 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)NR₁₁- o -NR₁₁C(=O)O-;
 R₁₁ es hidrógeno;
 L es un enlazador de alquileo C₂-C₈; y
 m y n son 0.

[0079] En varias realizaciones, la invención proporciona compuestos dímeros de lactonas macrocíclicas mostrados en las tablas 1, 2 y 3 a continuación, en las que el monómero es avermectina B1. El primer número en el número de compuesto (es decir, 1-B1-1 de la tabla 1) corresponde a los grupos R₉ y R₁₀ y el último número (es decir, 1-B1-1) se refiere al número de carbonos del grupo alquileo. Por ejemplo, 1-B1-5 corresponde a un compuesto de fórmula (I) donde R₉ y R₁₀ son NR₁₁ y el enlazador L es un grupo alquileo C₅. Los compuestos de las tablas 1 y 2 incluyen todos los estereoisómeros. La estructura mostrada en la tercera columna de la tabla 3 es la parte de sacárido de la molécula que incluye grupos R₉, R₁₀ y L unidos a la posición 4' del residuo avermectina B1.

[0080] La tabla 1 siguiente muestra varios compuestos de fórmula (I) derivados de avermectina B1a en los que A y B son ambos dobles enlaces, R₁ y R₅ son hidrógeno, R₂ y R₆ son sec-butilo, R₄ y R₈ son hidrógeno, R₃ y R₇ son OH; R₉, R₁₀, y el enlazador L son como se definen en la tabla, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y m y n son cada uno 2.

Tabla 1

Compuesto	R ₉	R ₁₀	L
1-B1a-1 a 1-B1a-10	NR ₁₁	NR ₁₁	alquileo C ₁ -C ₁₀
2-B1a-1 a 2-B1a-10	-NR ₁₁ C(=O)-	-NR ₁₁ C(=O)-	alquileo C ₁ -C ₁₀
3-B1a-1 a 3-B1a-10	-NR ₁₁ C(=O)O-	-NR ₁₁ C(=O)O-	alquileo C ₁ -C ₁₀
4-B1a-1 a 4-B1a-10	-N(R ₁₁)C(=O)N(R ₁₁) -	-N(R ₁₁)C(=O)N(R ₁₁) -	alquileo C ₁ -C ₁₀
5-B1a-1 a 5-B1a-10	-N(R ₁₁)S(O) ₂ -	-N(R ₁₁)S(O) ₂ -	alquileo C ₁ -C ₁₀
6-B1a-1 a 6-B1a-10	-ONR ₁₁ C(=O)NR ₁₁ -	-ONR ₁₁ C(=O)NR ₁₁ -	alquileo C ₁ -C ₁₀
7-B1a-1 a 7-B1a-10	-ONR ₁₁ C(=O)O-	-ONR ₁₁ C(=O)O-	alquileo C ₁ -C ₁₀
8-B1a-1 a 8-B1a-10	-NR ₁₁ C(=O)O-	-NR ₁₁ C(=O)O-	alquileo C ₁ -C ₁₀
9-B1a-1 a 9-B1a-10	-ONR ₁₁ C(=O)O-	-ONR ₁₁ C(=O)O-	alquileo C ₁ -C ₁₀
10-B1a	NR ₁₁	NR ₁₁	fenileno
11-B1a	-NR ₁₁ C(=O)-	-NR ₁₁ C(=O)-	fenileno
12-B1a	-NR ₁₁ C(=O)O-	-NR ₁₁ C(=O)O-	fenileno
13-B1a	-N(R ₁₁)C(=O)N(R ₁₁) -	-N(R ₁₁)C(=O)N(R ₁₁) -	fenileno
14-B1a	-N(R ₁₁)S(O) ₂ -	-N(R ₁₁)S(O) ₂ -	fenileno
15-B1a	-ONR ₁₁ C(=O)NR ₁₁ -	-ONR ₁₁ C(=O)NR ₁₁ -	fenileno
16-B1a	-ONR ₁₁ C(=O)O-	-ONR ₁₁ C(=O)O-	fenileno
17-B1a	-NR ₁₁ C(=O)O-	-NR ₁₁ C(=O)O-	fenileno
18-B1a	-ONR ₁₁ C(=O)O-	-ONR ₁₁ C(=O)O-	fenileno

La tabla 2 siguiente muestra varios compuestos de fórmula (I) derivados de avermectina B1b en los que A y B son ambos dobles enlaces, R₁ y R₅ son hidrógeno, R₂ y R₆ son iso-propilo, R₄ y R₈ son hidrógeno, R₃ y R₇ son OH; R₉, R₁₀, y el enlazador L son como se definen en la tabla, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y m y n son cada uno 2.

Tabla 2

Compuesto	R ₉	R ₁₀	L
1-B1b-1 a 1-B1b-10	NR ₁₁	NR ₁₁	alquileo C ₁ -C ₁₀
2-B1b-1 a 2-B1b-10	-NR ₁₁ C(=O)-	-NR ₁₁ C(=O)-	alquileo C ₁ -C ₁₀
3-B1b-1 a 3-B1b-10	-NR ₁₁ C(=O)O-	-NR ₁₁ C(=O)O-	alquileo C ₁ -C ₁₀
4-B1b-1 a 4-B1b-10	-N(R ₁₁)C(=O)N(R ₁₁) -	-N(R ₁₁)C(=O)N(R ₁₁) -	alquileo C ₁ -C ₁₀
5-B1b-1 a 5-B1b-10	-N(R ₁₁)S(O) ₂ -	-N(R ₁₁)S(O) ₂ -	alquileo C ₁ -C ₁₀
6-B1b-1 a 6-B1b-10	-ONR ₁₁ C(=O)NR ₁₁ -	-ONR ₁₁ C(=O)NR ₁₁ -	alquileo C ₁ -C ₁₀
7-B1b-1 a 7-B1b-10	-ONR ₁₁ C(=O)O-	-ONR ₁₁ C(=O)O-	alquileo C ₁ -C ₁₀
8-B1b-1 a 8-B1b-10	-NR ₁₁ C(=O)O-	-NR ₁₁ C(=O)O-	alquileo C ₁ -C ₁₀
9-B1b-1 a 9-B1b-10	-ONR ₁₁ C(=O)O-	-ONR ₁₁ C(=O)O-	alquileo C ₁ -C ₁₀
10-B1b	NR ₁₁	NR ₁₁	fenileno
11-B1b	-NR ₁₁ C(=O)-	-NR ₁₁ C(=O)-	fenileno
12-B1b	-NR ₁₁ C(=O)O-	-NR ₁₁ C(=O)O-	fenileno
13-B1b	-N(R ₁₁)C(=O)N(R ₁₁) -	-N(R ₁₁)C(=O)N(R ₁₁) -	fenileno
14-B1b	-N(R ₁₁)S(O) ₂ -	-N(R ₁₁)S(O) ₂ -	fenileno
15-B1b	-ONR ₁₁ C(=O)NR ₁₁ -	-ONR ₁₁ C(=O)NR ₁₁ -	fenileno

16-B1b	-ONR ₁₁ C(=O)O-	-ONR ₁₁ C(=O)O-	fenileno
17-B1b	-NR ₁₁ C(=O)O-	-NR ₁₁ C(=O)O-	fenileno
18-B1b	-ONR ₁₁ C(=O)O-	-ONR ₁₁ C(=O)O-	fenileno

5 [0081] En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de dímeros de lactonas macrocíclicas 1-B2a-1 a 18-B2a derivados de avermectina B2a en los que A y B son ambos enlaces simples, R₁ y R₅ son OH, R₂ y R₆ son sec-butilo, R₄ y R₈ son hidrógeno, R₃ y R₇ son OH; R₉, R₁₀, y el enlazador L son como se definen en la tabla 1 anterior para los números de compuesto correspondientes, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y m y n son cada uno 2.

10 [0082] En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de dímeros de lactonas macrocíclicas 1-B2b a 18-B2b derivados de avermectina B2b en los que A y B son ambos enlaces simples, R₁ y R₅ son OH, R₂ y R₆ son iso-propilo, R₄ y R₈ son hidrógeno, R₃ y R₇ son OH; R₉, R₁₀, y el enlazador L son como se definen en la tabla 1 anterior para los números de compuesto correspondientes, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y m y n son cada uno 2.

15 [0083] En aún otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de dímeros de lactonas macrocíclicas 1-A1a-1 a 18-A1a derivados de avermectina A1a en los que A y B son ambos dobles enlaces, R₁ y R₅ son hidrógeno, R₂ y R₆ son sec-butilo, R₄ y R₈ son hidrógeno, R₃ y R₇ son metoxi; R₉, R₁₀, y el enlazador L son como se definen en la tabla 1 anterior para los números de compuesto correspondientes, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y m y n son cada uno 2.

20 [0084] En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de dímeros de lactonas macrocíclicas 1-A1b-1 a 18-A1b derivados de avermectina A1b en los que A y B son ambos dobles enlaces, R₁ y R₅ son hidrógeno, R₂ y R₆ son iso-propilo, R₄ y R₈ son hidrógeno, R₃ y R₇ son metoxi; R₉, R₁₀, y el enlazador L son como se definen en la tabla 1 anterior para los números de compuesto correspondientes, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y m y n son cada uno 2.

25 [0085] En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de dímeros de lactonas macrocíclicas 1-A2a-1 a 18-A2a derivados de avermectina A2a en los que A y B son ambos enlaces simples, R₁ y R₅ son OH, R₂ y R₆ son sec-butilo, R₄ y R₈ son hidrógeno, R₃ y R₇ son metoxi; R₉, R₁₀, y el enlazador L son como se definen en la tabla 1 anterior para los números de compuesto correspondientes, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y m y n son cada uno 2.

30 [0086] En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de dímeros de lactonas macrocíclicas 1-A2b-1 a 18-A2b derivados de avermectina A2b en los que A y B son ambos enlaces simples, R₁ y R₅ son OH, R₂ y R₆ son iso-propilo, R₄ y R₈ son hidrógeno, R₃ y R₇ son metoxi; R₉, R₁₀, y el enlazador L son como se definen en la tabla 1 anterior para los números de compuesto correspondientes, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y m y n son cada uno 2.

35 [0087] En aún otras realizaciones de la invención, se proporcionan compuestos de dímeros de lactonas macrocíclicas en los que R₉, R₁₀ y L son como se definen para los correspondientes compuestos numerados 1-BLb-1 a 18-BLb en la tabla 1 para los números de compuesto correspondientes, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y las variables A, B, R₁, R₅, R₂, R₆, R₄, R₈, R₃, R₇ m y n corresponden a los sustituyentes de las lactonas macrocíclicas dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina o selamectina.

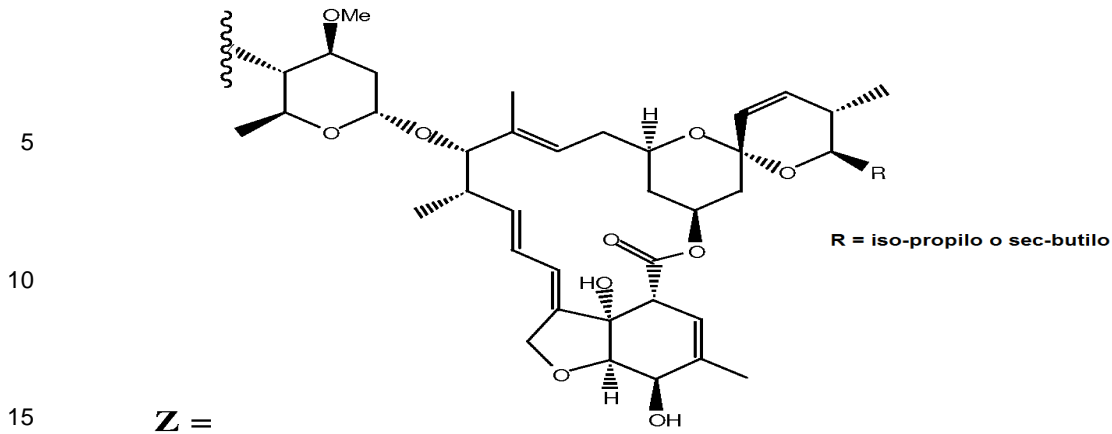
40 [0088] En aún otras realizaciones de la invención, se proporcionan compuestos dímeros de lactonas macrocíclicas en los que R₉, R₁₀ y L son como se definen para los correspondientes compuestos numerados 1-BLb-1 a 18-BLb en la tabla 1 para los números de compuesto correspondientes, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y las variables A, B, R₁, R₅, R₂, R₆, R₄, R₈, R₃, R₇ m y n corresponden a los sustituyentes de los compuestos de milbemicina milbemectina, milbemicina D, moxidectina o nemadectina.

45 [0089] En aún otras realizaciones de la invención, se proporcionan compuestos dímeros de lactonas macrocíclicas en los que R₉, R₁₀ y L son como se definen para los correspondientes compuestos numerados 1-BLb-1 a 18-BLb en la tabla 1, R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, y el monómero de lactona del ácido macrocíclico es un derivado 5-oxo o 5-oxima de un compuesto de avermectina o milbemicina.

50 [0090] En diversas realizaciones, la invención proporciona compuestos de dímeros de lactonas macrocíclicas mostrados en la tabla 3 a continuación, en los que el monómero es avermectina B1a. La estructura mostrada en la tercera columna es la parte de sacárido de la molécula que incluye grupos R₉, R₁₀ y L unidos a la posición 4', y en los que Z es un residuo de avermectina B1a que tiene la siguiente estructura:

55

60

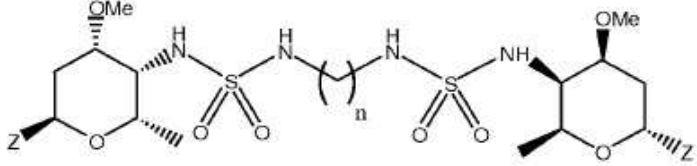
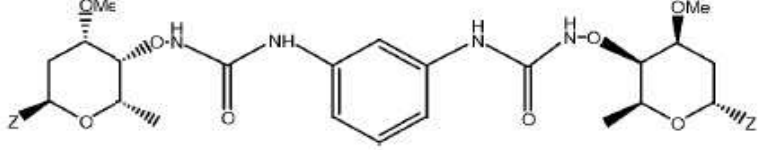
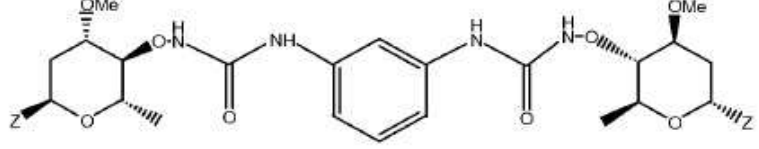
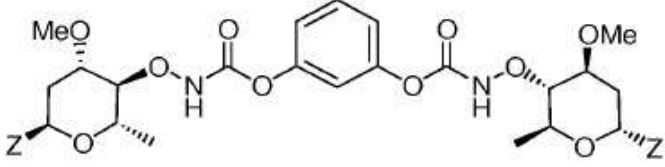
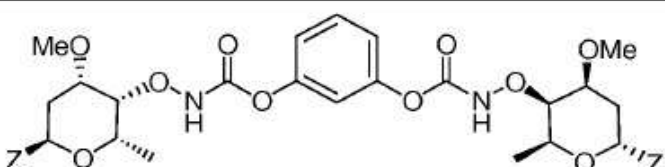
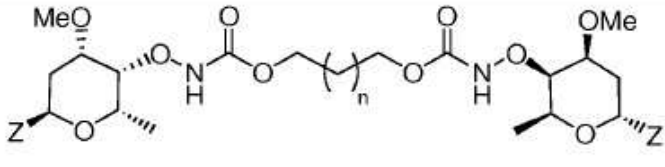
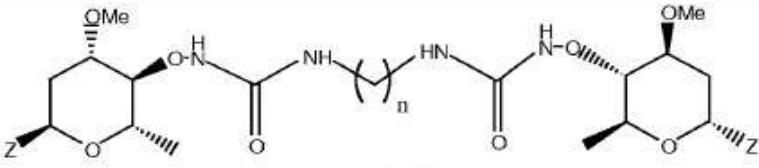
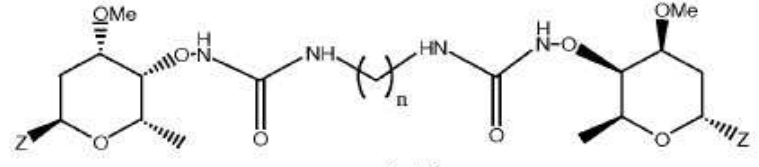


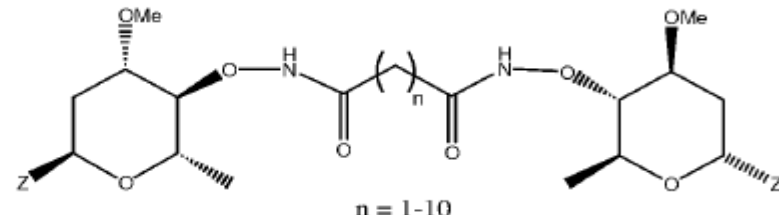
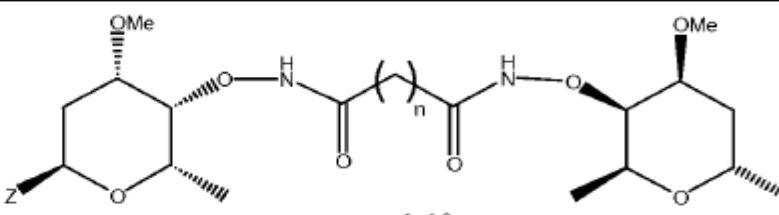
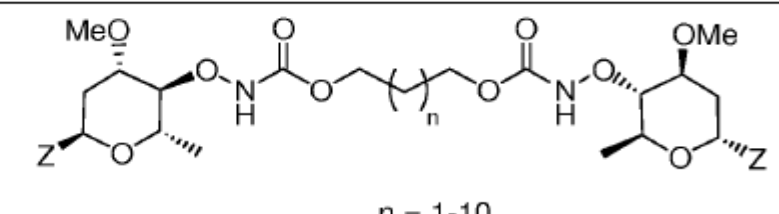
20

La numeración del compuesto en la tabla 3 es consistente con la metodología descrita anteriormente para las tablas 1 y 2, en las que el último número corresponde a los diferentes compuestos que tienen diversas cadenas de carbono de alqueno. Por ejemplo, el compuesto 19-B1-2 se refiere a un compuesto de la estructura mostrado en la segunda columna que tiene un enlazador L de alqueno C2, 19-B1-3 se refiere a un compuesto que tiene la estructura mostrada con una cadena de alqueno C3 para el enlazador L, etcétera.

Tabla 3: Compuestos de dímeros de Avermectina B1

Compuesto	Estructura del dímero
19-B1-1 a 19-B1-10	<p style="text-align: center;">$n = 1-10$</p>
20-B1-1 a 20-B1-10	<p style="text-align: center;">$n = 1-10$</p>
21-B1-1 a 21-B1-10	<p style="text-align: center;">$n = 1-10$</p>
22-B1-1 a 22-B1-10	<p style="text-align: center;">$n = 1-10$</p>

Compuesto	Estructura de dímero
23-B1-1 a 23-B1-10	 <p style="text-align: center;">n = 1-10</p>
24-B1	
25-B1	
26-B1	
27-B1	
28-B1-1 a 28-B1-10	 <p style="text-align: center;">n = 1-10</p>
29-B1-1 a 29-B1-10	 <p style="text-align: center;">n = 1-10</p>
30-B1-2 a 30-B1-10	 <p style="text-align: center;">n = 1-10</p>

Compuesto	Estructura del dímero
31-B1-1 ^a 31-B1-10	 <p style="text-align: center;">n = 1-10</p>
32-B1-1 ^a 32-B1-10	 <p style="text-align: center;">n = 1-10</p>
33-B1-1 ^a 33-B1-10	 <p style="text-align: center;">n = 1-10</p>

[0091] Una realización del segundo objeto de la invención proporciona una composición para utilizar en el tratamiento o prevención de una infección parasitaria en un animal que comprende un portador inerte y una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

[0092] La invención también proporciona composiciones útiles para combatir o controlar plagas y para proteger cultivos, plantas en crecimiento, material de propagación vegetal, y material que contiene madera, o material derivado de la madera de la infestación por plagas, que comprende una cantidad plaguicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal agrícolamente aceptable del mismo, en combinación con un portador agrícolamente aceptable.

[0093] Una realización del tercer objeto de la invención proporciona compuestos de fórmula (I) para utilizar en el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre un animal.

[0094] Una realización del cuarto objeto de la invención proporciona un procedimiento para controlar plagas en plantas o material de propagación vegetal, que comprende tratar la planta o el material de propagación vegetal, o el suelo en el que crece la planta infectada, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

[0095] En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para compuestos de fórmula (I) para utilizar en el tratamiento o prevención de una infestación parasitaria en un locus. Con respecto a aplicaciones de salud animal, "locus" se entiende que significa un hábitat, caldo de cultivo, área, material o ambiente en el cual un parásito está creciendo o puede crecer, incluyendo en o sobre un animal.

[0096] Los compuestos de fórmula (I) se preparan mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (es decir, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química); o procedimientos descritos en una o más de las patentes US 4.199.569; 4.310.519; 4.423.209; 4.427.663; 4.457.920, 4.806.527; 4.831.016; 4.855.317; 4.859.657; 4.871.719; 4.873.224; 4.874.749; 4.895.837; 4.906.619, 4.920.148; 4.963.582; 4.973.711; 4.978.677; 5.015.630, 5.023.241, 5.030.622; 5.055.454; 5.055.596; 5.057.499; 5.077.308; 5.089.490; 5.162.363; 5.169.839; 5.208.222; 5.244.879; 5.262.400; 5.830.875; 7.250.402; y EP 0 214 731.

[0097] Se entenderá por las personas expertas en la técnica que el orden de las transformaciones sintéticas empleadas puede variarse y dependerá de factores, tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave, y la estrategia de grupo protector que se adoptará.

5 **[0098]** En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en los que R_9 y R_{10} son oxígeno o NR_{11} , y L es un enlazador de alqueno se puede preparar según el procedimiento descrito en el Esquema 1.

Esquema 1

10

15

20

25

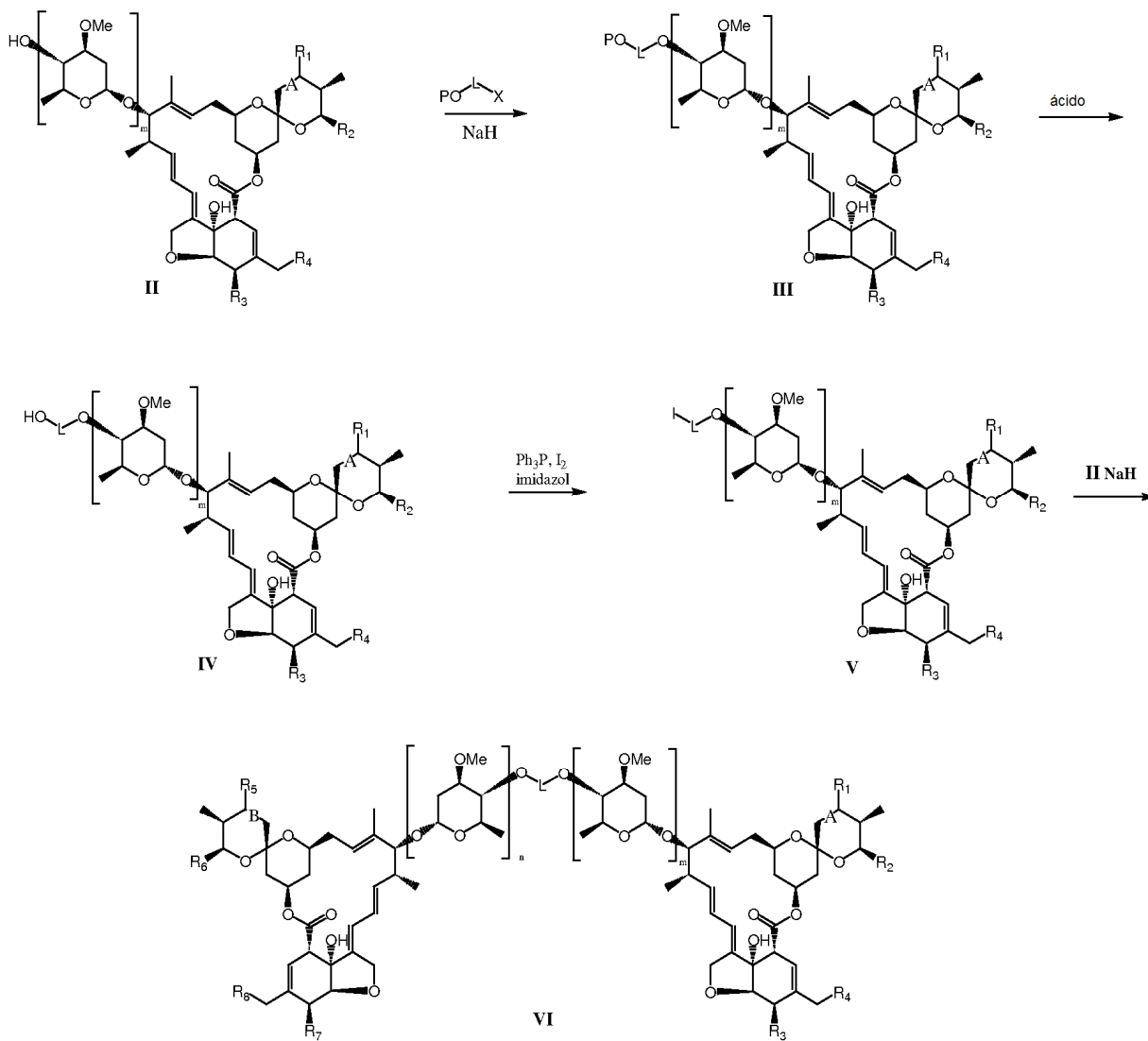
30

35

40

45

50



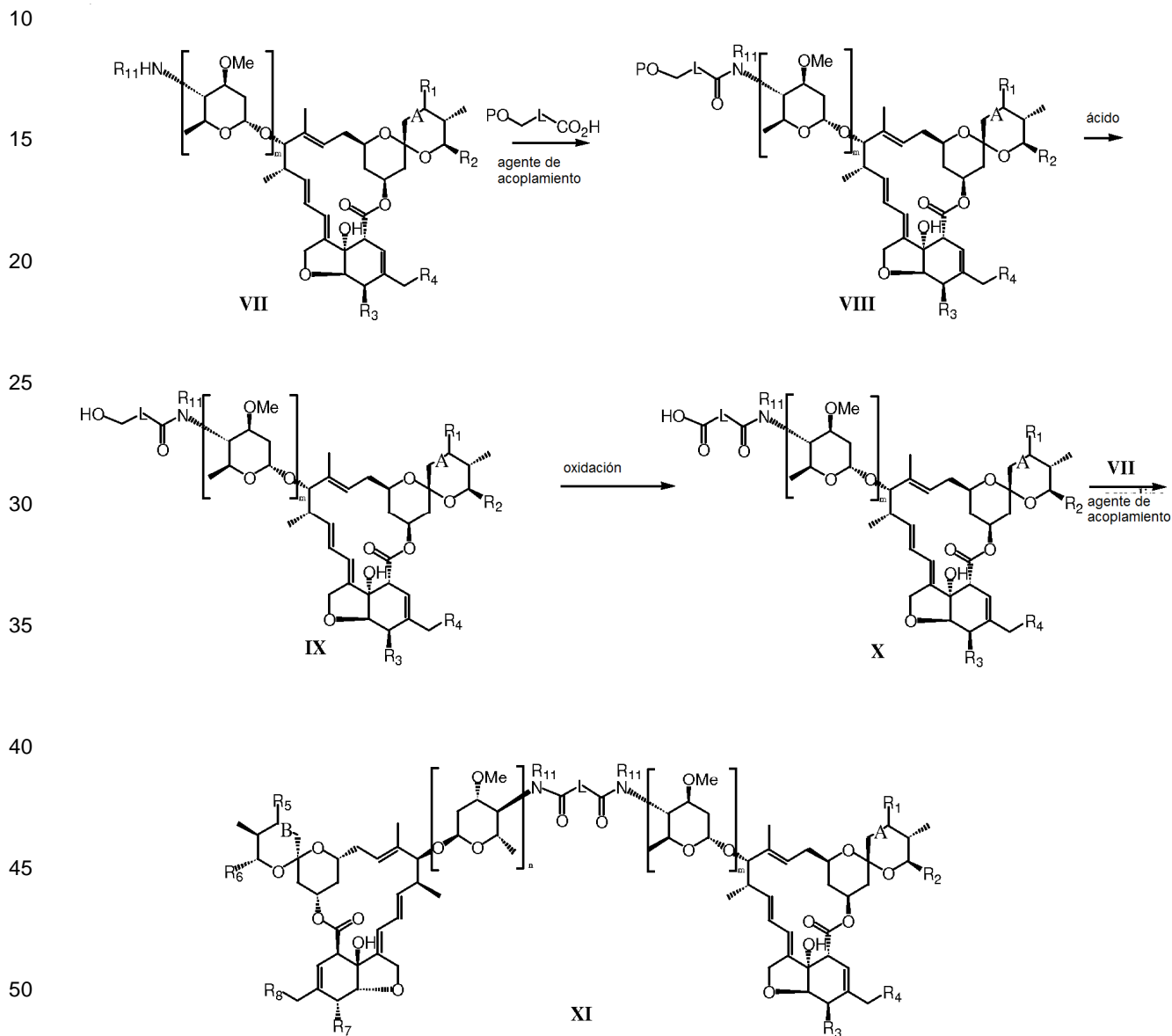
55 **[0099]** Los derivados de avermectina y milbemectina pueden alquilarse, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto (II) 13, 4'- o 4"-hidroxi avermectina con una base, tal como un hidruro metálico en un disolvente apropiado, seguido de la adición de una molécula enlazadora con un grupo saliente apropiado (X), donde P es un grupo protector.

60 **[0100]** La eliminación del grupo protector terminal P puede ser seguido por la conversión del alcohol resultante en un grupo saliente apropiado, tal como un éster de haluro o sulfonato. El desplazamiento del grupo saliente se puede lograr a través de un tratamiento con un segundo derivado (II) de 13-, 4'- o 4"-hidroxi avermectina/milbemectina en presencia de una base, tal como un hidruro de metal, para proporcionar el derivado (VI) de avermectino/milbemectina dimérico.

65

[0101] En otra realización del primer objeto de la invención, los compuestos de fórmula (I) en los que R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(O)-, y L es un enlazador de alqueno se pueden preparar según el procedimiento descrito en el esquema 2.

5 Esquema 2

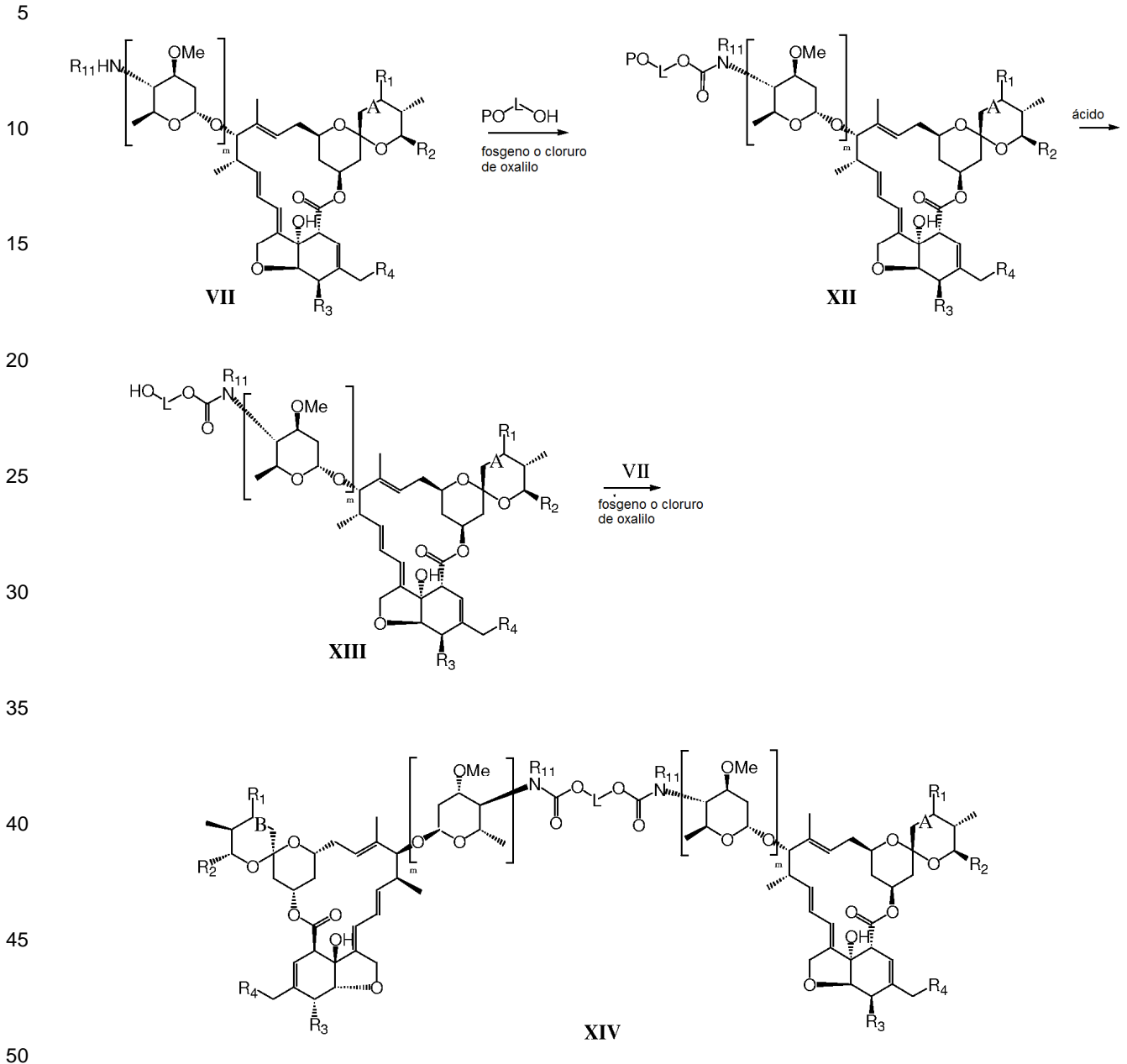


55 [0102] Los derivados de avermectina/milbemicina se pueden acilar, por ejemplo, mediante tratamiento del 13-, 4'- o 4''-amino compuesto (VII) con una cadena enlazadora L que termina con un haluro de ácido o un ácido, junto con un agente de activación apropiado, tal como un agente de acoplamiento de péptido conocido incluyendo, pero sin limitación, un agente de acoplamiento de carbodiimida, agentes de acoplamiento de fosfonio o uronio y similares, para generar (VIII).

60 [0103] La eliminación del grupo protector terminal P puede ser seguido por la oxidación del alcohol a un ácido carboxílico. El acoplamiento del ácido (X) con un segundo 13-, 4'- o 4''-amino derivado (VII) se puede realizar usando un agente activante apropiado para proporcionar el derivado (XI) de avermectina/milbemicina dimérico deseado.

65 [0104] En otra realización del primer objeto de la invención, los compuestos de fórmula (I) en los que R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(O)O-, y L es un enlazador de alqueno se pueden preparar según el procedimiento descrito en el esquema 3.

Esquema 3



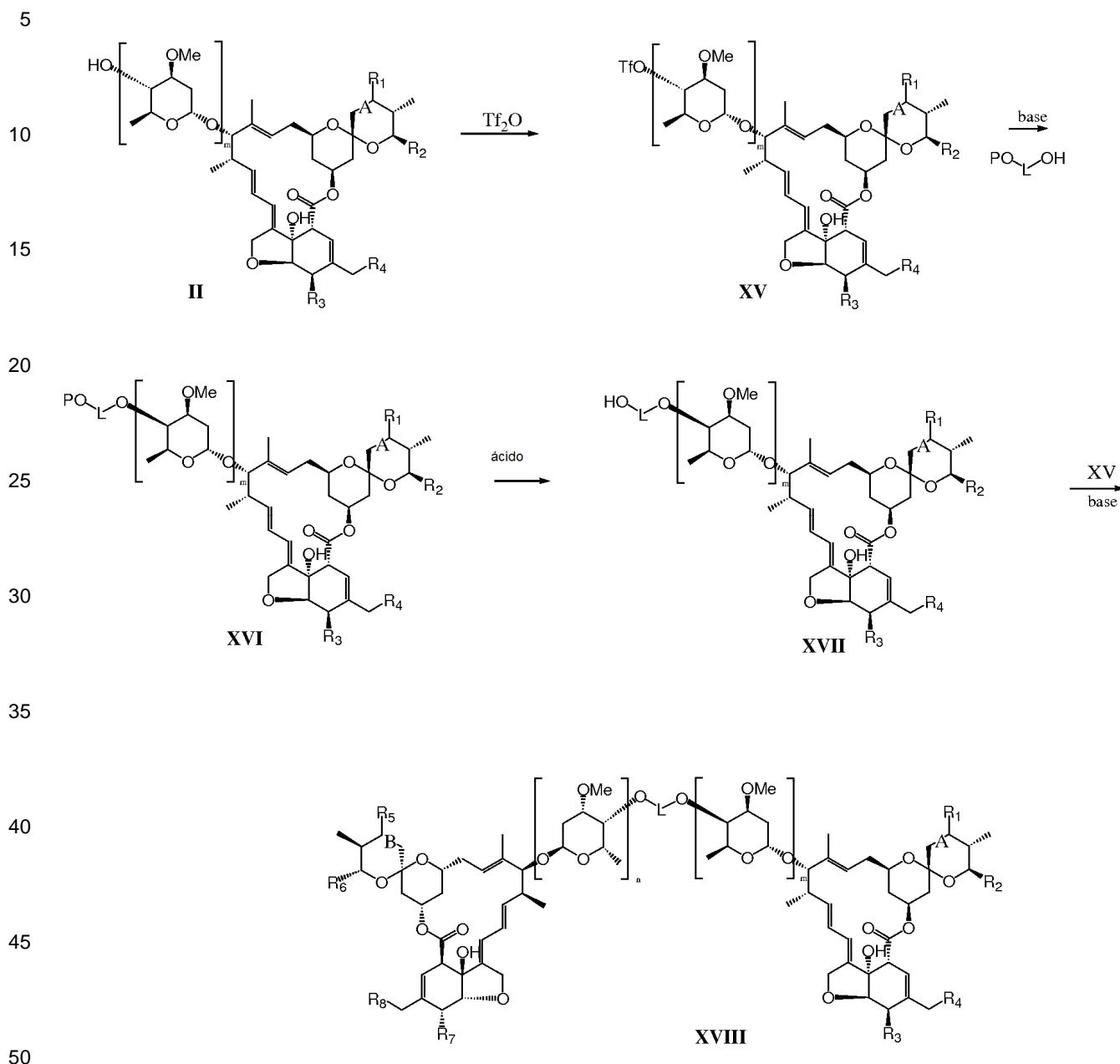
[0105] Los derivados de avermectina/milbemicina se pueden convertir en sus correspondientes carbamatos, por ejemplo, mediante tratamiento del 13-, 4'- o 4''-amino compuesto (VII) con un agente, tal como trifosgeno o cloruro de oxalilo, en presencia de una molécula enlazadora apropiada que contiene una funcionalidad alcohol para generar un carbamato (XII).

[0106] La eliminación del grupo protector P puede ser seguido por el tratamiento del alcohol con un segundo 13-, 4'- o 4''-amino derivado (VII) en presencia de trifosgeno o cloruro de oxalilo para proporcionar el derivado (XIV) de avermectina/milbemicina dimérico deseado.

[0107] En otra realización del primer objeto de la invención, los compuestos de fórmula (I) en los que R₉ y R₁₀ son oxígeno, y L es un enlazador de arileno pueden prepararse según el procedimiento descrito en el esquema 4.

65

Esquema 4

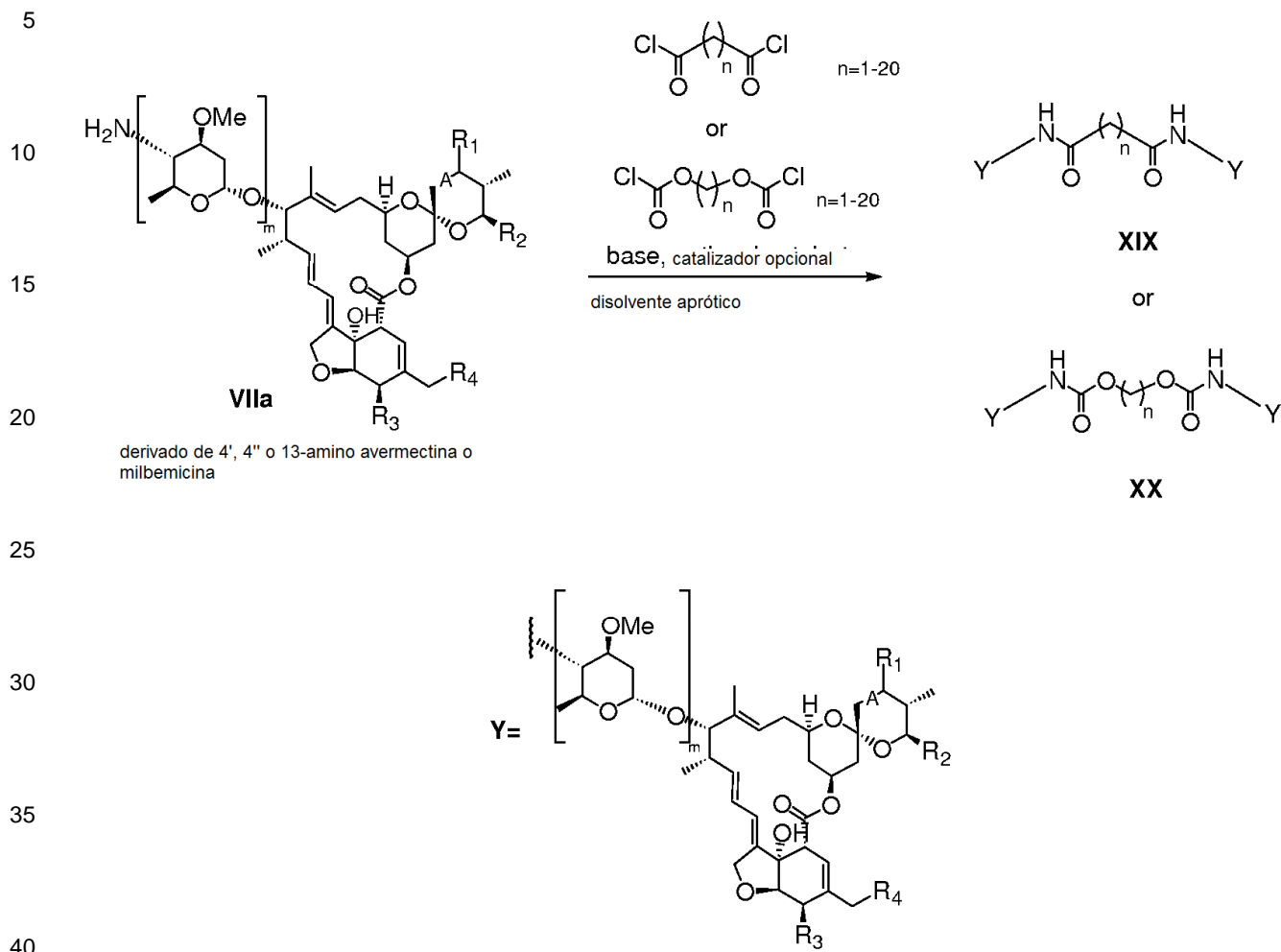


[0108] Los derivados de avermectina/milbemicina se pueden convertir en sus correspondientes triflatos (XV), por ejemplo, mediante tratamiento de la compuesto (II) de 13-, 4'- o 4''-hidroxi avermectina con un agente, tal como anhídrido trifluorometanosulfónico. El triflato intermedio (XV) puede tratarse a continuación con una molécula enlazadora de arilo apropiado que contiene una funcionalidad de fenol en presencia de una base para generar un éter de arilo (XVI).

[0109] La eliminación del grupo protector puede generar un fenol terminal (XVII), que a su vez puede estar acoplado a un segundo 13-, 4'- o 4''-O-triflato-avermectina/milbemicina (XV) para proporcionar el "derivado de avermectina/milbemicina (XVIII)" deseado.

[0110] El Esquema 5 muestra otra realización de la invención para la preparación de compuestos de fórmula (I), en los que R_9 y R_{10} son $-NHC(O)-$ o $-NHC(=O)O-$, A, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente para la fórmula (I), y L es un enlazador de alqueno C_{1-20} .

Esquema 5



[0111] El derivado VIIa de 4', 4''- o 13-amino avermectina o milbemicina se hace reaccionar con un haluro de bis-acilo o bis-cloroformiato en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina y opcionalmente con un catalizador (por ejemplo, dimetilaminopiridina) en un disolvente aprótico adecuado, tal como tetrahidrofurano, para proporcionar los compuestos de dímeros XIX y XX deseado. En la realización en la que R₃ es un grupo hidroxilo, la protección del hidroxilo con un grupo protector adecuado puede ser necesaria. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden utilizar reactivos/disolventes alternativos conocidos en la técnica para la reacción de nucleófilos de aminas con compuestos de cloroformiato y haluro de acilo. Además, será evidente para los expertos en la técnica que se puede utilizar una variedad de grupos protectores de hidroxilo tal como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, tercera edición, 1999.

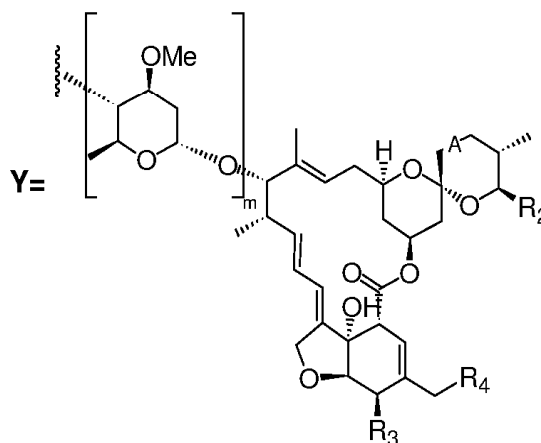
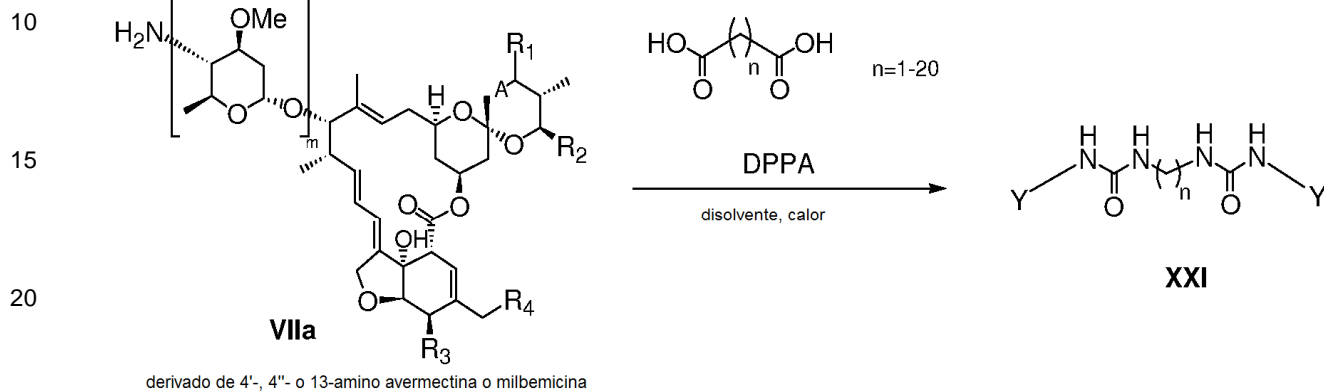
[0112] El esquema 6 muestra a continuación otra realización de la invención para la preparación de compuestos de dímeros de fórmula (I) en los que R₉ y R₁₀ son -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, A, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definieron para la fórmula (I) anterior, y L es un enlazador de alqueno C₁-C₂₀.

60

65

Esquema 6

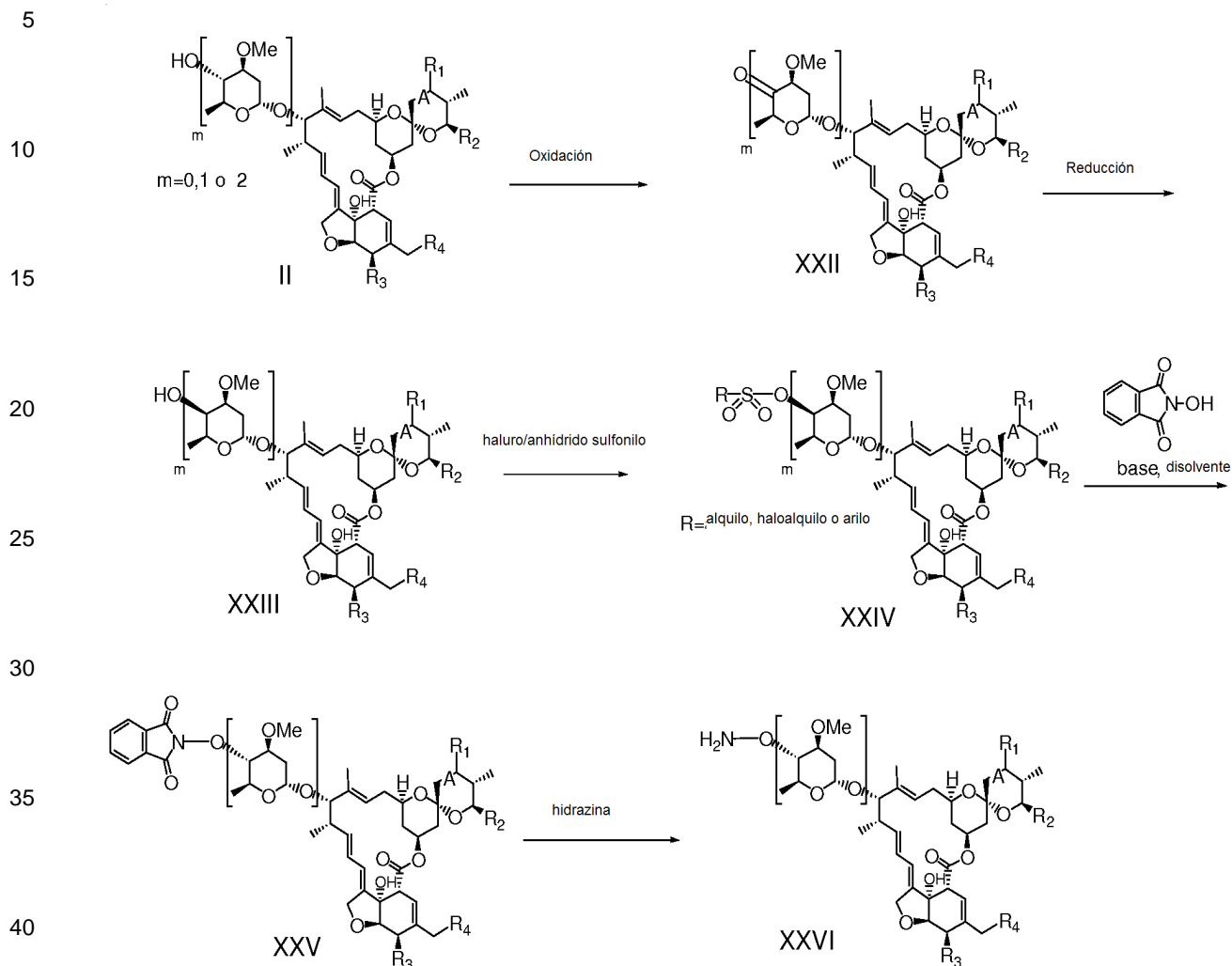
5



[0113] La reacción del derivado VIIa de avermectina o milbemicina derivado VIIa con un ácido bis-carboxílico en presencia de difenilfosforilazida (DPPA) produce el dímero XXI unido a urea protegido a través de un intermedio bis-isocianato para proporcionar la funcionalidad urea. Si es necesario en realizaciones en las que R_3 es un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo puede estar protegido antes de la reacción. Será evidente para los expertos en la técnica que puede utilizarse una variedad de grupos protectores de hidroxilo adecuados tal como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999. Además, pueden optimizarse los disolventes y condiciones de reacción para obtener el mejor rendimiento y pureza del producto.

[0114] El Esquema 7 siguiente muestra la formación de un derivado de avermectina sustituido con 4''-hidroxilamina que se puede utilizar para la preparación de diversos compuestos de dímero de fórmula (I), en los que R_9 y R_{10} son -ONHC(O)O- o -ONHC(O)NH-.

Esquema 7



45 [0115] El compuesto II se convierte en el compuesto XXII mediante oxidación del grupo 4'-, 4"- o 13-hidroxi usando condiciones de oxidación adecuadas incluyendo, pero sin limitación, cloruro de oxalilo/DMSO. El intermedio cetona XXII se reduce al alcohol XXIII que tiene la configuración estereoquímica opuesta usando condiciones de reducción adecuadas, tales como borohidruro de sodio en metanol, y similares. El alcohol se convierte a continuación en un grupo saliente adecuado, tal como un éster de ácido sulfónico como en el compuesto XXIV, en el que R es alquilo, haloalquilo, o arilo. El compuesto XXIV se hace reaccionar con N-hidroxifalimida en presencia de una base adecuada para proporcionar el ftalimido éster XXV, que se hace reaccionar posteriormente con hidrazina para proporcionar el derivado XXVI 4'-, 4"- o 13-aminooxi. En realizaciones en las que R₃ es un grupo hidroxilo, el grupo 5-hidroxilo puede protegerse con un grupo protector adecuado para evitar la reacción en esta posición. La eliminación del grupo protector en el extremo de la secuencia proporciona el compuesto dímero deseado con un sustituyente 5-OH.

60 [0116] El esquema 8 muestra a continuación la formación de un compuesto dímero de avermectina o milbemicina de fórmula (I) en el que R₉ y R₁₀ son -ONHC(O)O-, A, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido para el compuesto de fórmula (I), y L es un enlazador de fenileno.

65

Esquema 8

5

10

15

20

25

30

35

40

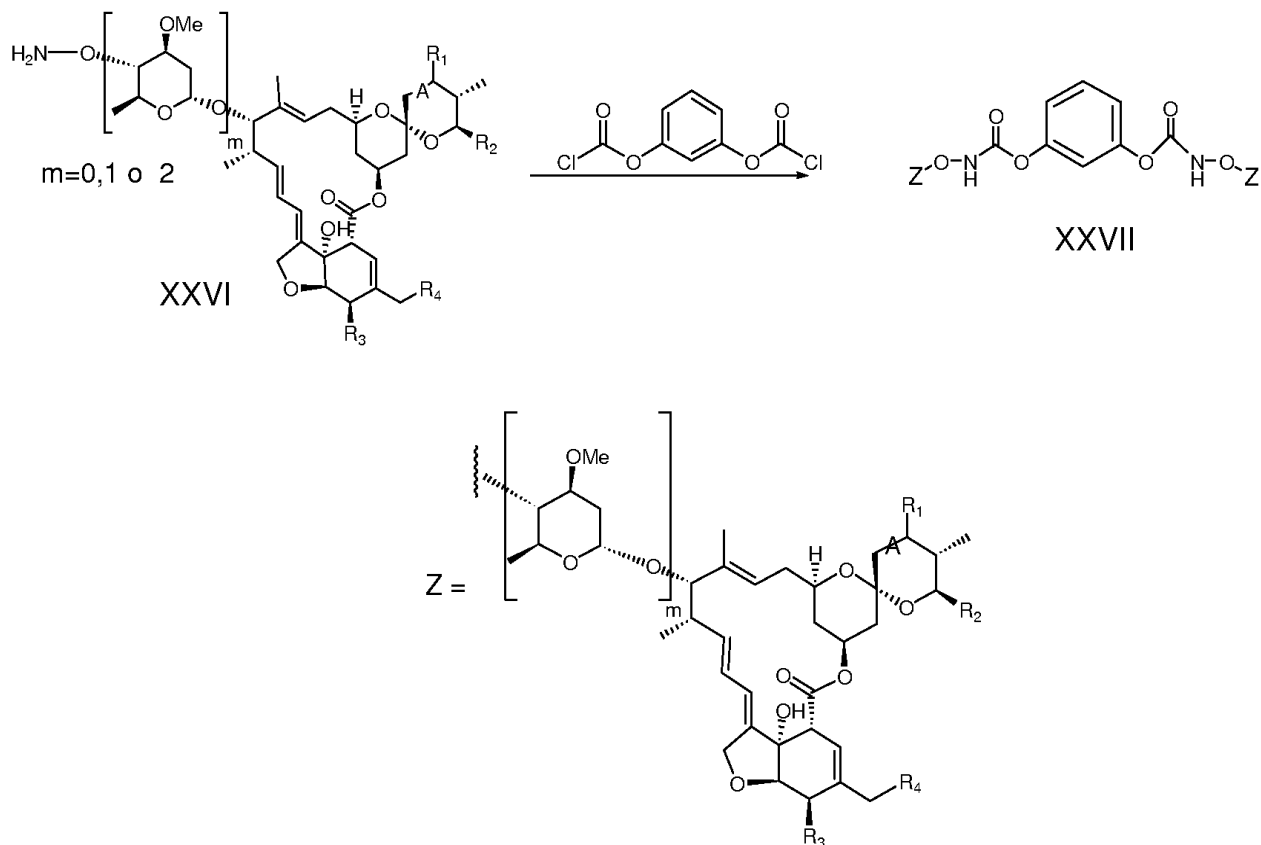
45

50

55

60

65



[0117] La reacción del derivado XXVI de 4'-, 4''- o 13-aminooxi con un reactivo de bis-cloroformiato de fenilo proporciona el compuesto XXVII dímero deseado. Tal como se describió anteriormente para el esquema 7, en algunas realizaciones en las que R_3 es un grupo hidroxilo, este grupo hidroxilo puede protegerse adecuadamente para evitar la reacción en esta posición. Será evidente para los expertos en la técnica que la sustitución del reactivo de cloroformiato por un reactivo diferente, tal como un reactivo de bis-acilcloruro de fenilo o bis-isocianato de fenilo, proporcionará los compuestos dímeros correspondientes en los que R_9 y R_{10} son $-\text{ONHC(O)}-$ o $-\text{ONHC(O)NH}-$.

[0118] El esquema 9 representa la formación de un compuesto de avermectina o milbemicina de fórmula (I), en el que R_9 y R_{10} son $-\text{ONHC(O)NH}-$ y L es un enlazador de alquileo que tiene la estereoquímica opuesta en la posición 4'-, 4''- o 13. En este esquema, el compuesto II se convierte en el derivado XXVIII de éster de sulfonilo directamente con un reactivo adecuado de haluro de sulfonilo o anhídrido de sulfonilo. La reacción con ftalamida en presencia de una base adecuada proporciona el compuesto XXIX, que se convierte en el derivado de hidroxilamina después de la reacción con hidracina. La reacción del derivado de 4'-, 4''- o 13-hidroxilamina con un compuesto de bis-isocianato proporciona el compuesto de dímero XXXI deseado. Será evidente para un experto en la técnica que la sustitución del compuesto bis-isocianato por otro reactivo enlazador reactivo dará lugar a los correspondientes compuestos de dímero que tienen la estereoquímica deseada en la posición 4'-, 4''- o 13. Por ejemplo, la utilización de un reactivo de bis-cloroformiato o bis-acilhaluro proporcionará compuestos de dímeros en los que R_9 y R_{10} son $-\text{ONHC(O)O}-$ o $-\text{ONHC(O)NH}-$.

Esquema 9

5

10

15

20

25

30

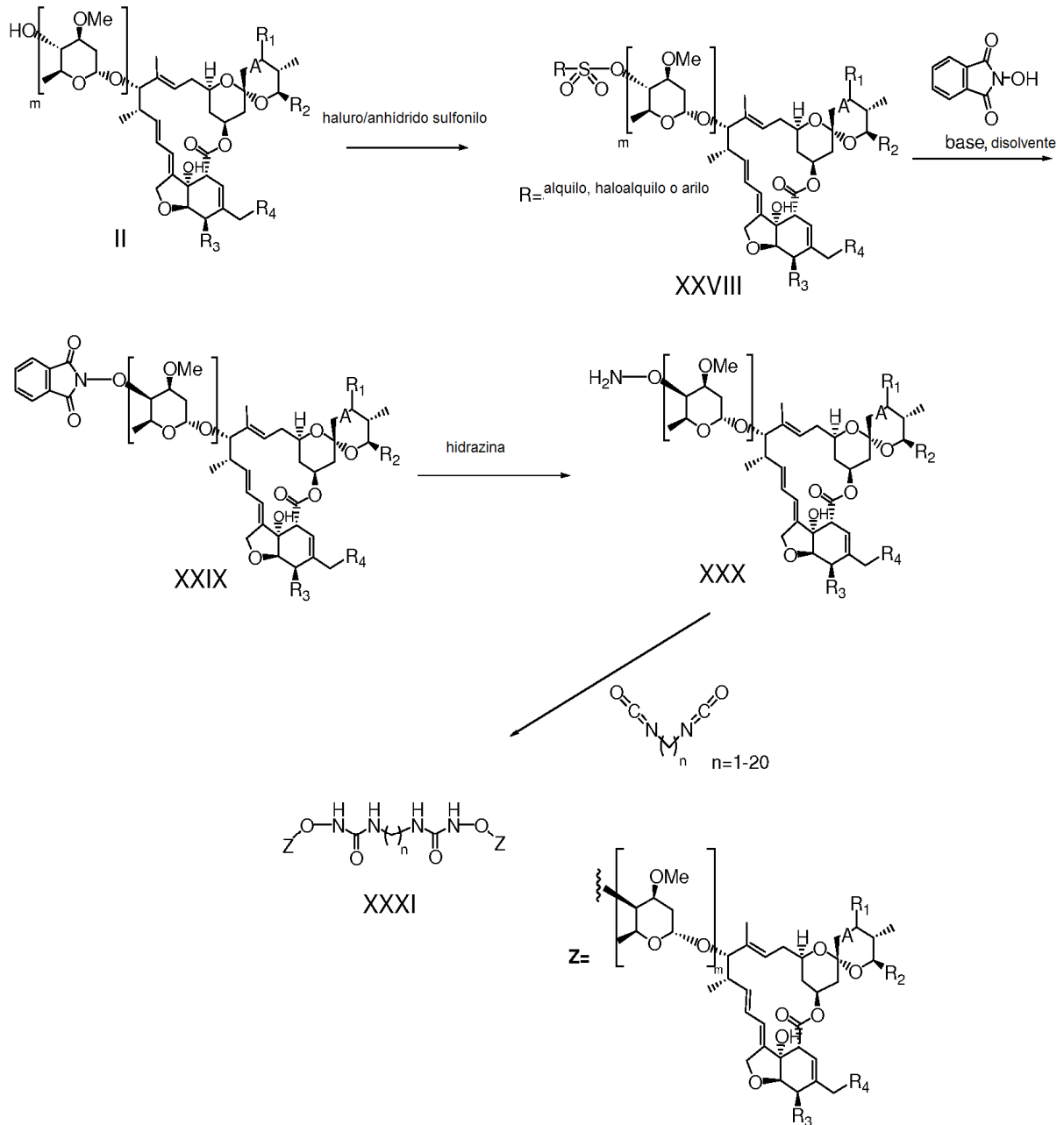
35

40

45

50

55



60

[0119] Los términos utilizados en el presente documento tendrán su significado habitual en la técnica a menos que se especifique lo contrario. Los restos orgánicos mencionados en las definiciones de las variables de la fórmula (I) son - al igual que el término halógeno - términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

65

[0120] El término "animal" se utiliza en el presente documento para incluir todos los mamíferos, aves y peces, y también incluyen todos los animales vertebrados, incluidos los seres humanos. También incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo etapas embrionarias y fetales.

65

[0121] El término "material de propagación vegetal" se refiere a cualquier parte de una planta que sea propagable. En general, un material de propagación vegetal incluye el producto del óvulo madurado de plantas gimnospermas y angiospermas que se produce después de la fertilización y algo de crecimiento dentro de la planta madre e incluye semillas, frutas, frutas espurias, infrutescencias y también rizomas (portainjertos), bulbos, tubérculos, y vástagos.

El término "material de propagación vegetal" se debe entender que indica todas las partes generativas de la planta, tales como semillas y material vegetativo de la planta, tales como esquejes y tubérculos (por ejemplo patatas), que pueden utilizarse para la multiplicación de la planta. Esto incluye semillas, raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas, tallos, brotes y otras partes de plantas. Las plántulas y plantas jóvenes, que son para ser trasplantados después de la germinación o después de la salida de la tierra, también pueden incluirse. Estos materiales de propagación vegetal pueden tratarse profilácticamente con un compuesto de protección de las plantas, ya sea en o antes de la siembra o trasplante.

[0122] El término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados lineales, ramificados, cíclicos, primarios secundarios o terciarios, incluyendo los que tienen de 1 a 20 átomos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluirán grupo alquilo C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ o C₁-C₄. Ejemplos de alquilo C₁-C₁₀ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1, 2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₄ significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

[0123] Los grupos alquilo cíclicos, que están abarcados por alquilo, pueden referirse como "cicloalquilo" e incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos condensados individuales o múltiples. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos C₄-C₇ o C₃-C₄. Los ejemplos de grupos cicloalquilo no limitantes incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Los grupos alquilo y cicloalquilo descritos en este documento puede estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidracina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sea sin protección, o protegido según sea necesario, tal como se conoce para los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999, que se incorpora por referencia.

[0124] El término "alquenilo" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo pueden incluir grupos alquenilo C₂-C₂₀. En otras realizaciones, alquenilo incluye grupos alquenilo C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₁-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄. En una realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es 1-3, en otra realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es uno o dos. Otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbono también se contemplan dependiendo de la ubicación del resto alquenilo en la molécula. Los grupos "alquenilo C₂-C₁₀" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1, 2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

[0125] "Alquinilo" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es uno o dos. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo C₂-C₂₀. En otras realizaciones, los grupos alquinilo pueden incluir grupos alquinilo C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄. Otros rangos de enlaces triples carbono-carbono y el número de carbonos también se contemplan dependiendo de la ubicación del resto alquenilo en la molécula. Por ejemplo, el término "alquinilo C₁-C₁₀" tal como se utiliza en este documento se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-

in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex 1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.

5 **[0126]** "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas realizaciones, los grupos ariilo incluyen grupos ariilo C₆-C₁₀. Los grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y fenilciclopropilo. Los grupos ariilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, halocicloalquilo, halocicloalqueno, alcoxi, alquenoxi, alquinoxilo, haloalcoxi, haloalquenoxi, haloalquinoxilo, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, halocicloalcoxi, halocicloalquenoxi, alquilitio, haloalquilitio, cicloalquilitio, halocicloalquilitio, alquilsulfino, alquensulfino, alquino-sulfino, haloalquilsulfino, haloalquensulfino, haloalquinoxilsulfino, alquilsulfonilo, alquensulfonilo, alquinoxilsulfonilo, haloalquilo-sulfonilo, haloalquensulfonilo, haloalquinoxilsulfonilo, alquilamino, alquenamino, alquinoxamino, di(alquil)amino, di(alqueno)amino, di(alquino)amino, o trialquilsililo.

10 **[0127]** "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos, o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo de anillo heteroarilo. Los anillos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos tal como se describe para ariilo anteriormente. Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

20 **[0128]** Los grupos heteroarilo bicíclicos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, cromonilo, cumarino, benzopirano, indazolilo, pirrolopiridilo, quinolino, isoquinolino, quinazolinilo, quinoxalino, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo benzofuranilo, y benzotiofenilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo), y similares.

30 **[0129]** Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, carbazolilo, bencidolilo, fenantrolino, acridino, fenantridino, xantenilo y similares.

35 **[0130]** Alcoxi se refiere a -O-alquilo, en el que alquilo es como se define anteriormente; alcanóilo se refiere a formilo (-C(=O)H) y -C(=O)-alquilo, en el que alquilo es como se define anteriormente; alcanóilo se refiere a -O-alcanoilo, en el que alcanóilo se define anteriormente; ciclo como un prefijo (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino) se refiere a una estructura de anillo cíclico saturado o insaturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, el alcance del cual pretende ser separado y distinto de la definición de ariilo anterior. En una realización de ciclo, el rango de tamaños del anillo es de 4-7 átomos de carbono; en otra realización de ciclo el rango de tamaños de anillo es 3-4. También se contemplan otros rangos de números de carbono dependiendo de la ubicación del resto de ciclo en la molécula; halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, tal como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones de una sola sustitución hasta una sustitución perhalo (por ejemplo, tal como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH₂Cl), diclorometilo (-CHCl₂), triclorometilo (-CCl₃); oxo se refiere a grupos carbonilo tales como O.

40 **[0131]** Imino se refiere a -C=NH, -C=N-alquilo, -C=N-alqueno, -C=N-alquino, -C=N-cicloalquilo, -C=N-ariilo, o -C=N-heteroarilo, en el que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, ariilo y heteroarilo son como se definen anteriormente.

50 **[0132]** Alcoxiimino se refiere a grupos imino que contienen un grupo alcoxi, como se indica en (5) anterior, en el que el átomo de oxígeno del grupo alcoxi está unido al átomo de nitrógeno del grupo imino.

60 **[0133]** Hidroxiimino se refiere a grupos imino que contienen un grupo hidroxilo (-OH), en el que el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo está unido al átomo de nitrógeno del grupo imino.

Estereoisómeros y formas polimórficas

65 **[0134]** Dentro del alcance de la presente invención se contemplan todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales y solvatos de

los compuestos), tales como los que pueden existir debido a centros asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas, formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, así como mezclas de diferentes formas estereoisoméricas que poseen las propiedades útiles descritas en este documento. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante, por ejemplo, la resolución de las formas racémicas mediante técnicas de cristalización selectiva, mediante síntesis a partir de precursores ópticamente activos, mediante síntesis quirál, mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quirál o mediante resolución enzimática.

[0135] Los compuestos dentro de las composiciones de la presente invención también pueden estar presentes en diferentes formas sólidas, tales como diferentes formas cristalinas o en forma de un sólido amorfo. La presente invención abarca diferentes formas cristalinas, así como formas amorfas de los compuestos de la invención.

[0136] Además, los compuestos dentro de las composiciones de la presente invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los que una cierta cantidad estequiométrica de agua o un disolvente está asociado con la molécula en la forma cristalina. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la invención son también objeto de la invención.

[0137] Cuando se considera que un grupo funcional en un compuesto está "protegido", esto indica que el grupo está en una forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica así como por referencia a libros de texto estándar, tales como, por ejemplo, TW Greene et al, Protective Groups in Organic Syhthesis, tercera ed, (1999), Wiley, Nueva York, Nueva York.

[0138] Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heteroarilo, R₁, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula, la definición del mismo en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

[0139] Esta solicitud contempla todas las formas de sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos antihelmínticos que pueden formarse por combinación de los compuestos de la invención con un ácido o base adecuados, cuando sea aplicable. El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos halogenados, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéutica o veterinariamente aceptables, ácidos dicarboxílicos ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos C 1-C 20 de cadena lineal o ramificados, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C-6 C 12. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, ácidos α -hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos, alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, farmacéutica o veterinariamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicohéptico, y ácido lactobiónico.

[0140] El término "base" contempla todas las bases inorgánicos u orgánicos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales habituales de hidrocarbilo y amina heterocíclica, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfolina y piperidina.

[0141] Se selecciona un portador farmacéuticamente aceptable en base a la forma de la composición que incluye cebos, suplementos dietéticos, polvos, champús, pastas, solución concentrada, suspensión, microemulsión y emulsión. Las composiciones destinadas al uso farmacéutico pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Remington - The Science and Practice of Phamacy (21a edición) (2005), Goodman & Gilman's The Phamacological Basis of Therapeutics (11^a edición) (2005) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (octava edición), editado por Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

[0142] La composición de la invención puede estar en una variedad de formas que incluyen, pero sin limitación, formulaciones orales, formulaciones inyectables, y formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas.

[0143] En algunas realizaciones, la composición de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como cebos (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N^o 4.564.631 incorporada aquí por referencia), suplementos dietéticos, trociscos, pastillas para chupar, tabletas masticables, compimidos, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones de poción oral, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires, formulaciones o pastas entérico. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la

fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entrel grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.

5 [0144] Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco, los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en las patentes US nº 4.256.108.; 4.166.452; y 4.265.874.

10 [0145] Las formulaciones para uso oral pueden ser cápsulas duras de gelatina, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o disolventes miscibles, tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

15 [0146] Las composiciones de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua o agua-en-aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes, y/o conservantes.

20 [0147] En una realización de la formulación, la composición de la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son muy adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos translúcidos e isotrópicos. Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o por el contrario de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es habitualmente menor de 200 nm (1000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta de una alternancia de moléculas de superficie activa (SA) y co-tensioactivos (Co-SA) que, mediante la reducción de la tensión interfacial, permite que se forme la microemulsión espontáneamente.

25 [0148] En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa puede estar formada de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o, alternativamente, de mezclas de dichos compuestos. En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa comprende triglicéridos. En otra realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido de caprílico/cáprico C₈-C₁₀. Otra realización de la fase oleosa representará un intervalo en % v/v seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%; y de aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión. La fase acuosa incluye, por ejemplo agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados de glicol, el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monoetil éter y mezclas de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión. Los tensoactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o poligliceril-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

30 [0149] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, fase acuosa, tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro del nivel de capacidad del técnico usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación. En una realización para la cantidad de tensioactivo/cotensioactivo, la proporción de co-tensioactivo con respecto a tensioactivo será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra realización para la cantidad de co-tensioactivo, la proporción será de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de co-tensioactivo en la microemulsión.

35 [0150] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo, agentes amargantes, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas

composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico, u otros conservantes conocidos.

5 **[0151]** Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la
 fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo,
 carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de
 10 tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfáido de origen natural, por
 ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de
 polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por
 15 ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales
 derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de
 condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por
 ejemplo monooleato de sorbitan de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más
 conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes
 aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes amargantes, tales como los expuestos anteriormente.

20 **[0152]** Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la
 adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de
 suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados se
 ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes,
 amargantes, aromatizantes y colorantes, pueden también estar presentes. Los jarabes y elixires pueden formularse
 con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también
 pueden contener un demulcente, un conservante, un agente o agentes aromatizantes y/o un agente o agentes
 25 colorantes.

[0153] En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de pasta. Los ejemplos de
 realizaciones en forma de pasta incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes US Nos. 6.787.342 y
 7.001.889,

30 **[0154]** Además de que el agente activo de la invención, la pasta también puede contener sílice pirógena; un
 modificador de la viscosidad; un portador; opcionalmente, un absorbente; y, opcionalmente, un colorante,
 estabilizante, tensioactivo, o conservante.

[0155] El procedimiento para preparar una formulación de pasta comprende habitualmente las etapas de:
 35 (a) disolver o dispersar el agente activo en el portador mediante mezcla;
 (b) añadir la sílice pirógena al portador que contiene el compuesto de agente activo disuelto y mezclar hasta que la
 sílice se dispersa en el portador;
 (c) permitir que el intermedio formado en (b) repose con un tiempo suficiente para permitir que el aire atrapado
 durante la etapa (b) pueda escapar; y
 40 (d) añadir el modificador de la viscosidad en el intermedio con mezclado para producir una pasta uniforme.

[0156] Las etapas anteriores son ilustrativas, pero no limitantes. Por ejemplo, la etapa (a) puede ser la última etapa.

45 **[0157]** En una realización de la formulación, la formulación es una pasta que contiene el compuesto de agente
 activo, sílice pirógena, un modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante; y un portador hidrófilo que es
 un triacetina, un monoglicérido, un diglicérido, o un triglicérido.

50 **[0158]** La pasta también puede incluir un modificador de la viscosidad, incluyendo, pero sin limitación,
 polietilenglicoles (PEG), tales como PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600; monoetanolamina, trietanolamina,
 glicerol, propilenglicol, monooleato de sorbitán polioxietileno (20) (polisorbato 80 o Tween 80), y polioxámeros (por
 ejemplo, Pluronic L81); un absorbente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato de
 calcio, almidón, y celulosa y sus derivados.

55 **[0159]** Los colorantes se pueden añadir a las formulaciones de la invención. Los colorantes contemplados por la
 presente invención son los conocidos habitualmente en la técnica. Los colorantes específicos incluyen, por ejemplo,
 colorantes de tinción, FD & C Blue # 1 Aluminium Lake, caramelo, colorante basado en óxido de hierro o una mezcla
 de cualquiera de los anteriores. Especialmente preferidos son los colorantes orgánicos y dióxido de titanio. Los
 intervalos preferidos incluyen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25%.

60 **[0160]** En algunas realizaciones, las composiciones pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa
 inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o
 humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable
 estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente
 65 aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables
 que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. También se pueden

usar codisolventes, tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicoles. Se pueden usar conservantes, tales como fenol o alcohol bencílico.

5 **[0161]** Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, se usan en la preparación de inyectables.

10 **[0162]** Las formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones para verter (pour-on), formulaciones listas para su uso, soluciones y suspensiones spot-on. La aplicación tópica de un compuesto de la invención o de una composición que incluye al menos un compuesto de la invención entre el agente o agentes activos en el mismo, en forma de una composición spot-on, puede permitir al compuesto de la invención distribuirse a través de las glándulas (por ejemplo glándulas sebáceas) del animal y/o permitir al agente o agentes activos lograr un efecto sistémico (concentración en plasma) o en todo el pelaje. Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas, las glándulas pueden actuar como un depósito, por lo que puede haber un efecto de larga duración, por ejemplo, 1-2 meses. Las formulaciones spot-on se aplican habitualmente en una región localizada que se refiere a un área que no es todo el animal. En una realización de una región localizada, la ubicación es entre los hombros. En otra realización, la región localizada es una banda, por ejemplo una banda de la cabeza a la cola del animal.

20 **[0163]** Las formulaciones pour-on se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos No. 6.010.710. Algunas formulaciones pour-on conocidas en la técnica son ventajosamente oleosas, y generalmente comprenden un diluyente o vehículo y también un disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico) para el principio activo si este último no es soluble en el diluyente. Otras formulaciones pour-on conocidas en la técnica no son oleosas y comprenden una base de alcohol.

25 **[0164]** Los disolventes orgánicos que se pueden utilizar en la invención incluyen los descritos anteriormente, e incluyen, pero sin limitación: citrato de acetiltributilo, ácido oleico, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), cetonas que incluyen acetona, metilisobutilcetona (MIK) y metil etil cetona y similares, acetonitrilo, alcohol bencílico, metanol, alcohol etílico, isopropanol, butanol, éteres aromáticos, tales como anisol, butil diglicol, amidas incluyendo dimetilacetamida y dimetilformamida, dimetil sulfóxido, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dietilenglicol monortil éter, etilenglicol, triacetina, ésteres C₁-C₁₀ de ácidos carboxílicos, tales como acetato de butilo u octilo, acetato de bencilo, ésteres de arilo, incluyendo benzoato de bencilo, benzoato de etilo y similares, carbonato de propileno, carbonato de butileno, y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

35 **[0165]** Como vehículo o diluyente, se pueden citar los aceites vegetales, tales como, pero sin limitación, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales, tales como, pero sin limitación, vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o, alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tales como C8 a C12).

40 **[0166]** En otra realización de la invención, se añadirán un agente emoliente y/o de difusión y/o de formación de película. Una realización del agente emoliente y/o de difusión y/o de formación de películas son aquellos agentes seleccionados del grupo que consiste en:

45 (a) polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenado; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo aquellos que contienen funcionalidades silanol, o un aceite 45V2,

50 (b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio); dodecibencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, los derivados de aceite de coco),

55 (c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula N⁺R'R''R'''R''''⁺, en las que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y⁻ es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden utilizarse,

60 (d) sales de amina de fórmula N⁺R'R''R'''⁺, en las que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden utilizarse,

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

- (f) tensioactivos anfóteros tales como los compuestos sustituidos con lauril de betaína, y
 (g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

[0167] El disolvente se utilizará en proporción con la concentración del compuesto de agente activo y su solubilidad en este disolvente. Habitualmente, se buscará que tenga el volumen más bajo posible. El vehículo compone la diferencia hasta 100%.

[0168] En una realización de la cantidad de emoliente, el emoliente puede utilizarse en una proporción de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, y de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5%, en volumen.

[0169] En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de una solución lista para su uso tal como se describe, por ejemplo, en la patente US No. 6.395.765, que se incorpora en el presente documento por referencia. Además del compuesto de agente activo, la solución lista para su uso puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

[0170] En algunas realizaciones, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (p/v). Habitualmente, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (p/v) o de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/v). Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición a la formulación inhibe la formación de cristales cuando se aplica la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir compuestos que funcionan como inhibidores de la cristalización diferentes a los mencionados en el presente documento. En estas realizaciones, la idoneidad de un inhibidor de la cristalización se puede determinar probando si inhibirá suficientemente la formación de cristales de manera que una muestra que contiene 10% (p/v) del agente activo en un disolvente tal como se describió anteriormente con 10% (p/v) del inhibidor de la cristalización dará lugar a menos de 20, preferiblemente menos de 10 cristales cuando se coloca sobre un portaobjetos de vidrio a 20°C durante 24 horas.

[0171] Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen, pero sin limitación:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y polímeros derivados de monómeros acrílicos, un disolvente tal como se describe en el presente documento que inhibe la cristalización del agente activo, y otros;

(b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen, pero sin limitación, lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecilsulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco),

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

(d) sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, en las que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados iguales o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden utilizarse,

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

(f) tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos sustituidos con lauril de betaína, y

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

[0172] En una realización del inhibidor de la cristalización, se utilizará una pareja de inhibidores de la cristalización. Dichas parejas incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de películas de tipo polimérico y de un agente tensioactivo. Estos agentes pueden seleccionarse entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidor de la cristalización.

[0173] En una realización del agente formador de película, los agentes son del tipo polimérico, que incluyen, pero sin limitación, los diversos grados de polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

[0174] En una realización de agentes tensioactivos, los agentes incluyen, pero sin limitación, aquellos formados de tensioactivos no iónicos. En otra realización de los agentes activos de superficie o tensioactivos, el agente es un éster de sorbitán polioxietilenado. En aún otra realización del agente activo de superficie, los agentes incluyen los diversos grados de polisorbato, por ejemplo polisorbato 80.

[0175] En otra realización de la invención, el agente formador de película y el agente activo de superficie se pueden incorporar en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionados anteriormente.

5 **[0176]** La pareja así constituida asegura, de manera notable, los objetivos de la ausencia de cristalización en el recubrimiento y mantenimiento de la apariencia estética de la piel o pelaje, es decir sin tendencia a la adherencia o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

10 **[0177]** Los adyuvantes de formulación son bien conocidos por el técnico en la materia y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante la simple mezcla de los constituyentes tal como se define anteriormente. Ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y a continuación se añaden los otros ingredientes o adyuvantes.

15 **[0178]** El volumen aplicado no está restringido, siempre y cuando la cantidad de sustancia administrada se muestre segura y eficaz. Habitualmente, el volumen aplicado depende del tamaño y el peso del animal, así como de la concentración de activo, la extensión de la infestación por parásitos y el tipo de administración. El volumen aplicado es habitualmente del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml, o de aproximadamente 0,3 ml a aproximadamente 5 ml, o de aproximadamente 0,3 ml a aproximadamente 10 ml. En otras realizaciones, el volumen puede ser de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 7 ml. Para animales más grandes, el volumen puede ser superior incluyendo, pero sin limitación, hasta 10 ml, hasta 20 ml o hasta 30 ml, o superior. En una realización del volumen, el volumen está en el orden de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1 ml para los gatos, y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml o 4 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

25 **[0179]** En otra realización de la invención, la aplicación de un formulación spot-on según la presente invención también puede proporcionar una eficacia de larga duración y de amplio espectro cuando se aplica la solución al mamífero o ave. Las formulaciones spot-on proporcionan para la administración tópica una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente de un punto en el animal, por lo general entre los dos hombros (solución de tipo spot-on).

30 **[0180]** Los portadores líquidos para formulaciones spot-on incluyen los disolventes orgánicos, y mezclas de los mismos, descritos anteriormente, entre otros disolventes conocidos en la técnica. El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización, tal como los inhibidores de la cristalización descritos anteriormente, o mezclas de los mismos.

35 **[0181]** Las formulaciones spot-on se pueden preparar disolviendo los principios activos en el vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la formulación spot-on se puede preparar mediante la encapsulación del principio activo para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped.

45 **[0182]** Además, las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes, tales como antioxidantes, conservantes, o estabilizadores del pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de la formulación. A las formulaciones se puede añadir antioxidantes, tales como un alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, n-propil galato, BHA (hidroxi anisol butilado), BHT (hidroxi tolueno butilado) monotioglicerol y similares, o una combinación de los mismos. Los antioxidantes se añaden generalmente a la formulación en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0%, basado en el peso total de la formulación, siendo especialmente preferido de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0%. Los conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), se usan adecuadamente en la formulación en cantidades que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0%, siendo especialmente preferido de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0%. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, y similares. Los intervalos preferidos para estos compuestos incluyen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%.

60 **[0183]** Los compuestos que estabilizan el pH de la formulación también se contemplan. Una vez más, dichos compuestos son bien conocidos para un técnico, así como cómo usar estos compuestos. Los sistemas tampón incluyen, por ejemplo, los sistemas seleccionados del grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio. Los intervalos preferidos para pH incluyen de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5.

65 **[0184]** En una realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 40% (p/v). En otra realización de la invención, el agente activo está

presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v). En aún otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v). En todavía otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 10% (p/v), aproximadamente 20% (p/v) o aproximadamente 30% (p/v).

[0185] En otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,05 a 10% peso/volumen. En otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 0,1 a 2% peso/volumen. En aún otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5% peso/volumen. En todavía otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 1% peso/volumen.

[0186] La composición que contiene el agente activo de la invención se puede administrar de forma continua, para el tratamiento o la profilaxis, mediante procedimientos conocidos. Generalmente, una dosis de aproximadamente de 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal administrada en una sola dosis o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria pero, por supuesto, puede haber casos en los que se indican intervalos de dosificación más altos o más bajos, y éstos están dentro del alcance de la presente invención. Está dentro de la experiencia del técnico determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específicos.

[0187] En una realización, el tratamiento se lleva a cabo con el fin de administrar al animal, en una sola ocasión, una dosis que contiene entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg del agente activo.

[0188] En otra realización, el tratamiento es a través de una administración tópica directa, tal como una formulación de tipo pasta, pour-on, lista para usar, spot-on, etc. Se pueden disponer cantidades más elevadas para una liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. En otra realización, la cantidad de principio activo para aves y animales que son de pequeño tamaño es mayor de aproximadamente 0,001 mg/kg. En otras realizaciones, la cantidad de principio activo es de 0,001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg de peso del animal. En todavía otras realizaciones, la dosis de principio activo es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,01 mg/kg de peso del animal. En otras realizaciones para animales más grandes, la dosis de los compuestos activos puede ser de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso del animal.

[0189] En una realización, una formulación directa pour-on para la piel según la presente invención puede proporcionar una eficacia de larga duración y de amplio espectro cuando la solución se aplica a la espalda del animal, por ejemplo, a lo largo de la línea de la espalda en uno o más puntos. Según una primera realización para la administración de formulaciones directas pour-on, el proceso comprende aplicar la solución a los animales, repitiendo la aplicación cada mes o cada dos meses. Según una segunda realización para la administración de formulaciones directas pour-on, el proceso comprende aplicar la solución a animales de ganado antes del engorde a corral, siendo posible que esta aplicación sea la última antes de sacrificar los animales. Obviamente, el proceso también puede consistir en combinar estas dos realizaciones, a saber, la primera seguida por la segunda. Las soluciones según la invención pueden aplicarse utilizando cualquier medio conocido per se, por ejemplo, utilizando una pistola de aplicación o un matraz de medición.

[0190] En otra realización, los compuestos de la invención se administran en formulaciones spot-on. La aplicación de formulaciones spot-on según la presente invención también puede obtener una eficacia de larga duración y de amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o ave. La administración de la formulación spot-on puede ser intermitente en el tiempo y puede administrarse de forma diaria, semanal, quincenal, mensual, bimensual, trimestral, semestral o incluso durante períodos más largos de tiempo. El período de tiempo entre los tratamientos depende de factores, tales como el parásito o parásitos que está siendo tratado, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave y el medio donde se encuentra. Está dentro del nivel del técnico determinar un periodo de administración específico para una situación particular. La presente invención contempla un procedimiento para combatir de forma permanente un parásito en un entorno en el que el animal se somete a una fuerte presión parasitaria, donde la administración es en una frecuencia muy por debajo de la administración diaria en este caso. Por ejemplo, es preferible para el tratamiento según la invención que se lleve a cabo mensualmente en perros y en gatos.

[0191] Si bien no se desea estar ligado por la teoría, se cree que estas formulaciones funcionan mediante la disolución de la dosis en los aceites naturales de la piel, pelaje o plumas del huésped. A partir de ahí, el agente o agentes activos se distribuyen alrededor del cuerpo del huésped a través de las glándulas sebáceas de la piel. El agente terapéutico también se mantiene en las glándulas sebáceas. Por lo tanto, las glándulas proporcionan un depósito natural para el agente activo que permite que el agente sea drenado de vuelta a los folículos para volverse aplicar a la piel y el cabello. Esto, a su vez, proporciona períodos de tiempo más largos entre aplicaciones, así como la eliminación de la necesidad de volver a administrar la dosis después de que el huésped se moje debido a la lluvia,

baños, etc. La formulación de la invención tiene la ventaja adicional de no depositarse directamente en la piel o el pelaje, donde los animales de auto-aseo podrían ingerir por vía oral el agente terapéutico, enfermando así o posiblemente interactuando con otro agente terapéutico que se administra por vía oral.

5 **[0192]** En una realización de la ubicación de la administración, una única formulación que contiene el agente activo en un portador sustancialmente líquido y en una forma que hace posible una única aplicación, o una aplicación repetida un pequeño número de veces, se administrará al animal sobre una región localizada del animal, por ejemplo, entre los dos hombros. En una realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial de aproximadamente 10 cm² o más grandes. En otra realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 cm².

[0193] Otras rutas de administración incluyen la formulación de pasta, la formulación de poción oral, la formulación masticable, parche o líquido transdérmico o transmucosa, gel o pasta, solución para la inhalación y formulación inyectable.

15 **[0194]** En un aspecto de la invención, los compuestos y formulaciones de la invención pueden usarse para el tratamiento o prevención de infestaciones o infecciones parasitarias en cultivos, plantas, material de propagación vegetal o material derivado de la madera. Los compuestos de la invención o sus sales se pueden emplear como tales o en forma de sus preparaciones (formulaciones) como combinaciones con otras sustancias plaguicidamente activas, tales como, por ejemplo, insecticidas, atractores, esterilizantes, acaricidas, nematocidas, herbicidas, fungicidas, y con fitoprotectores, fertilizantes y/o reguladores del crecimiento, por ejemplo como una mezcla previa/mezcla lista.

25 **[0195]** Las clasificaciones de los fungicidas son bien conocidas en la técnica e incluyen las clasificaciones por FRAC (Comité de Acción de Resistencia Fungicida). Los fungicidas que opcionalmente se pueden mezclar incluyen, pero sin limitación, carbamatos de metil benzimidazol, tales como benzimidazoles y tiofanatos; dicarboximidias; inhibidores de desmetilación, tales como imidazoles, piperazinas, piridina, pirimidinas, y triazoles; fenilamidas, tales como acilalaninas, oxazolindionas, y butirolactonas; aminas, tales como morfollinas, piperidinas, y espirocetalaminas; fosforotiolatos; ditiolanos; carboxamidias; hidroxí-(2-amino) pirimidinas; anilino-pirimidinas; N-fenil carbamatos; inhibidores fuera de quinona; fenilpirroles; quinolinas; hidrocarburos aromáticos; heteroaromáticos; inhibidores reductasa de la biosíntesis de melanina; inhibidores deshidratasa de la biosíntesis de melanina; hidroxianilidas (SBI clase III), tales como fenhexamida; SBI clase IV, tales como tiocarbamatos y allaminas; polioxinas; fenilureas; inhibidores dentro de quinona; benzamidias; antibiótico de ácido enopiranurónico; antibiótico hexopiranosilo; antibiótico glucopiranosilo; antibiótico glucopiranosilo; cianoacetamidaoximes; carbamatos; desacoplador de la fosforilación oxidativa; compuestos de organoestaño; ácidos carboxílicos; heteroaromáticos; fosfonatos; ácidos ftalámicos; benzotriazinas; bencenosulfonamidias; piridazinonas; amidas de ácidos carboxílicos; antibiótico de tetraciclina; tiocarbamato; BTH benzo-tiadiazol; benzisotiazol; tiadiazolcarboxamida; tiazolcarboxamidias; benzamidoxima; quinazolinonea; benzofenona; acilpicolide; compuestos inorgánicos, tales como sales de cobre y azufre; ditiocarbamatos y relacionados; ftalimidias; cloronitrilos; sulfamidias; guanidinas; triazinas; quinonas. Otros fungicidas que opcionalmente se pueden mezclar también pueden ser de las clases de compuestos descritos en las patentes US Nos. 7.001.903 y 7.420.062, ambas incorporadas por referencia en el presente documento.

45 **[0196]** Los herbicidas que son conocidos de la literatura y están clasificados por HRAC (Comité de Acción de Resistencia a herbicidas) y se pueden combinar con los compuestos de la invención son, por ejemplo: ariloxifenoxi-propionato; ciclohexanodiona; fenilpirazolina; sulfonilurea; imidazolinona, tales como imazapic e imazetapir; triazolopirimidina; pirimidinil(tio)benzoato; sulfonilaminocarbonil-triazolinona; triazina, tal como atrazina; triazinona; triazolinona; uracilo; piridazinona; fenil-carbamato; urea; amida; nitrilo; benzotiadiazinona; fenil-piridazina; bipyridilio, tal como paraquat; difenil éter; fenilpirazol; N-fenilftalimida; tiadiazol; tiadiazol; triazolinona; oxazolindionona; pirimidindionona; piridazinona; piridincarboxamida; tricetona; isoxazol; pirazol; triazol; isoxazolindionona; urea, tal como linuron; difenil éter; glicina, tal como glifosato; ácido fosfínico, tal como glufosinato-amonio; carbamato; dinitroanilina, tal como pendimetalina; fosforoamidato; piridina; benzamida; ácido benzoico; cloroacetamida; metolacolor; acetamida; oxiacetamida; tetrazolinona; nitrilo; benzamida; triazolocarboxamida; ácido quinolincarboxílico; dinitrofenol; tiocarbamato; fosforoditioato; benzofurano; ácido clorocarbónico; ácido fenoxicarboxílico, tal como 2,4-D; ácido benzoico, tal como dicamba; ácido piridincarboxílico, tal como clopiralid, triclopir, fluroxipir y picloram; ácido quinolincarboxílico; semicarbazona de ftalamato; ácido crilaminopropiónico; ácido crilaminopropiónico; organoarsénico. Otros herbicidas que opcionalmente se pueden mezclar son compuestos descritos en las patentes US nº. 7.432.226, 7.012.041, y 7.365.082, todas ellas se incorporan aquí por referencia.

60 **[0197]** Los fitoprotectores de herbicidas adecuados incluyen, pero sin limitación, benoxacor, cloquintocet, ciometrinilo, ciprosulfamida, dicloromid, diciclonon, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen, mefenpir, mefenato, anhídrido naftálico y oxabetrinilo.

65 **[0198]** Los bactericidas incluyen, pero sin limitación, bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilina, ácido furancarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomycin, teclotalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

- 5 **[0199]** Los insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen aquellos compuestos mencionados en las patentes US Nos. 7.420.062 y 7.001.903, publicación de patente US 2008/0234331, las cuales se incorporan aquí por referencia, la literatura conocida por la persona experta en la técnica, y los compuestos clasificados por IRAC (Comité de Acción de Resistencia Insecticida). Los ejemplos de insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen, pero se limitan a, carbamatos; triazemato; organofosfatos; organoclorados de ciclodieno; fenilpirazoles; DDT; metoxicloro; piretroides; piretrinas; neonicotinoides; nicotina; bensultap; clorhidrato de cartap; análogos de nereistoxina; espinosinas; avermectinas y milbemicinas; análogos de la hormona juvenil; fenoxicarb; fenoxicarb; haluros de alquilo; cloropicrina; fluoruro de sulfurilo; criolita; pimetrozina; flonicamid; clofentezina; hexitiazox; etoxazol; *Bacillus sphaericus*; diafentiurón; miticidas orgánicos de estaño; propargita; tetradifón; clorfenapir; DNOC; benzoilureas; buprofezina; 10 ciromazina; diacilhidrazinas; azadiractina; amitraz; hidrametilnon; acequinocilo; fluacripirim; acaricidas METI; rotenona; indoxacarb; metaflumizona; derivados del ácido tetrónico; fosfuro de aluminio; cianuro; fosfina; bifenazato; fluoroacetato; inhibidores de monooxigenasa dependiente de P450; inhibidores de esterasa; diamidas; benzoximato; quinometionato; dicofol; piridilil; bórax; tártaro emético; fumigantes, tales como bromuro de metilo; ditera;clandosan; sincocin.
- 15 **[0200]** Los compuestos de la invención se pueden formular de diversas maneras, dependiendo de los parámetros biológicos y/o químico-físicos prevalentes. Los ejemplos de posibles formulaciones son: polvos humectables (WP), polvos solubles en agua (SP), concentrados solubles en agua, concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW), tales como emulsiones aceite-en-agua y agua-en-aceite, soluciones atomizables, concentrados en suspensión (SC), 20 dispersiones sobre una base de aceite o agua, soluciones que son miscibles con aceite, suspensiones en cápsula (CS), polvos (DP), productos de recubrimiento de semillas, gránulos para la dispersión y aplicación en el suelo, gránulos (GR) en forma de microgránulos, gránulos de pulverización, gránulos recubiertos y gránulos de adsorción, gránulos dispersables en agua (WG), gránulos solubles en agua (SG), formulaciones ULV, microcápsulas y ceras.
- 25 **[0201]** Las formulaciones anteriormente mencionadas se pueden preparar de una manera conocida, por ejemplo mezclando los compuestos activos con al menos un disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o fijador, repelente al agua y, opcionalmente, uno o más de un desecante, estabilizador de UV, un colorante, un pigmento y otros agentes auxiliares de procesamiento.
- 30 **[0202]** Estos tipos de formulaciones individuales son conocidos en principio y se describen, por ejemplo, en: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnología Química], Volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª edición 1986; Wade Van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, Nueva York, 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3ª Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. Londres.
- 35 **[0203]** Los agentes auxiliares de formulación necesarios, tales como materiales inertes, agentes tensioactivos, disolventes y otros aditivos también son conocidos y se describen, por ejemplo, en: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", segunda Ed, Darland Books, Caldwell N.J.; Hv Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2ª edición, J. Wiley & Sons, Nueva York; C. Marsden, "Solvents Guide", 2ª edición, Interscience, Nueva York 1963; "Detergents and Emulsifiers Annual" de McCutcheon, MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley y Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., Nueva York 1964; Schönfeldt "Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte" [aductos de óxido de etileno-tensioactivo], Wiss. Verlagsgesell, Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnología Química], Volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª ed. 1986.
- 40 **[0204]** Los polvos humectables son preparaciones que son uniformemente dispersables en agua y que, además de los compuestos de la invención, comprenden también tensioactivos iónicos y/o no iónicos (agentes humectantes, dispersantes), por ejemplo, alquiflenoles polioxietilados, alcoholes grasos polioxietilados, aminas grasas polioxietiladas, sulfatos de éter poliglicólico de alcohol graso, alcanosulfonatos o alquilbencenosulfonatos, lignosulfonatos de sodio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato de sodio, dibutilnaftalenosulfonato de sodio o también oleoilmetiltaurinato de sodio, además de un diluyente o sustancia inerte. Para preparar los polvos humectables, los 45 compuestos de la invención, por ejemplo, se muelen finamente en aparatos convencionales, tales como molinos de martillos, molinos soplantes y molinos de chorro de aire y se mezclan con los agentes auxiliares de formulación, ya sea concomitantemente o posteriormente.
- 50 **[0205]** Los concentrados emulsionables se preparan, por ejemplo, disolviendo los compuestos de la invención en un disolvente orgánico, por ejemplo, butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno o también compuestos aromáticos o hidrocarburos o una mezcla de éstos de elevado punto de ebullición, con adición de uno o más tensioactivos iónicos y/o no iónicos (emulsionantes). Los emulsionantes que pueden utilizarse son, por ejemplo, sales de calcio de ácidos alquilarilsulfónicos, tales como dodecibencenosulfonato de calcio, o emulsionantes no 55 iónicos, tales como ésteres de poliglicol de ácidos grasos, éteres de poliglicol de alquilarilo, éteres de poliglicol de alcohol graso, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, poliéteres de alquilo, ésteres de sorbitán, tales como ésteres de sorbitán de ácidos grasos, o ésteres de sorbitán de polioxietileno, tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno.
- 60 **[0206]** Los polvos se obtienen mediante molienda de la sustancia activa con sustancias sólidas finamente divididas, por ejemplo, talco o arcillas naturales, tales como caolín, bentonita o pirofilita, o tierra de diatomeas.
- 65

- 5 [0207] Los concentrados en suspensión pueden ser de base agua o aceite. Se pueden preparar, por ejemplo, por molienda en húmedo mediante molinos de bolas comercialmente disponibles, si es apropiado con adición de agentes tensioactivos, como los que ya se han mencionado anteriormente, por ejemplo, en el caso de los otros tipos de formulaciones.
- 10 [0208] Las emulsiones, por ejemplo emulsiones de aceite-en-agua (EW), se pueden preparar por medio de agitadores, molinos de coloides y/o mezclas estáticas utilizando disolventes orgánicos acuosos y, si es apropiado, agentes tensioactivos, tal como se han mencionado anteriormente, por ejemplo, en el caso de los otros tipos de formulaciones.
- 15 [0209] Los gránulos se pueden preparar por pulverización de los compuestos de la invención sobre un material inerte granulado de adsorción, o por aplicación de concentrados de sustancia activa sobre la superficie de portadores, tales como arena, caolinitas o de material inerte granulado, mediante aglutinantes, por ejemplo alcohol de polivinilo, poliacrilato de sodio o alternativamente aceites minerales. Las sustancias activas apropiadas también se pueden granular de la manera que es convencional para la producción de gránulos de fertilizante, si se desea, en una mezcla con fertilizantes.
- 20 [0210] Los gránulos dispersables en agua se preparan, por regla general, mediante los procedimientos usuales, tales como secado por pulverización, granulación en lecho fluidizado, granulación en discos, mezclado en mezcladores de alta velocidad y extrusión sin ningún material inerte sólido. Para preparar los gránulos en disco, en lecho fluidizado, en extrusor y por pulverización, véase, por ejemplo, los procesos de "Spray-Drying Handbook" 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd., Londres; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, pág. 147 y posteriores; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5ª ed., McGraw-Hill, Nueva York 1973, pág. 8-57.
- 25 [0211] En general, las preparaciones agroquímicas comprenden un rango seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99% en peso y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 95% en peso, de los compuestos de la invención.
- 30 [0212] La concentración de los compuestos de la invención en forma de polvo humectable es, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso, el resto hasta 100% en peso consta de componentes de formulación habituales. En el caso de concentrados emulsionables, la concentración de compuestos de la invención puede ascender a un intervalo seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, y de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso. Las formulaciones en forma de polvos comprenden habitualmente un intervalo seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, y de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso de compuestos de la invención. Las soluciones atomizables comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 0,05% a aproximadamente 80%, y de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de compuestos de la invención. En el caso de gránulos dispersables en agua, el contenido de compuestos de la invención depende en parte de si los compuestos de la invención están en forma de líquido o sólido y de qué agentes auxiliares de granulación, materiales de carga y similares están siendo utilizados. Los gránulos dispersables en agua, por ejemplo, comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 1 y aproximadamente 95%, y entre aproximadamente 10% y aproximadamente 80% en peso.
- 45 [0213] Además, las formulaciones de compuestos de la invención mencionados comprenden, si es apropiado, los adhesivos, humectantes, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelantes, disolventes, materiales de carga, portadores, colorantes, antiespumantes, inhibidores de la evaporación, reguladores del pH y reguladores de la viscosidad que son convencionales en cada caso.
- 50 [0214] Las mezclas según la invención se pueden aplicar a través de la tierra, ya sea antes o después del brote. Las mezclas según la invención también se pueden aplicar a través de la hoja. Las mezclas según la invención se pueden emplear para el recubrimiento de semillas. También es posible aplicar las mezclas según la invención a través de un sistema de riego, por ejemplo, a través del agua para el riego.
- 55 [0215] Cuando se utilizan como insecticidas, los compuestos activos según la invención pueden presentarse además en sus formulaciones disponibles comercialmente y en las formas de aplicación, preparadas a partir de estas formulaciones, como una mezcla con sinérgicos. Los sinérgicos son compuestos que aumentan la acción de los compuestos activos sin que sea necesario que el agente sinérgico agregado tenga que ser activo en sí mismo.
- 60 [0216] Cuando se utilizan como insecticidas, los compuestos activos según la invención pueden presentarse además en sus formulaciones disponibles comercialmente y en las formas de aplicación, preparadas a partir de estas formulaciones, como una mezcla con inhibidores que reducen la degradación del compuesto activo después de su uso en el entorno de la planta, en la superficie de partes de plantas o en los tejidos vegetales.
- 65 [0217] El contenido de compuesto activo de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones comercialmente disponibles puede variar dentro de amplios límites. La concentración de compuesto activo de las

formas de aplicación puede ser de 0,00000001 a 95% en peso de compuesto activo, preferiblemente entre 0,00001 y 1% en peso.

5 **[0218]** Todas las plantas y partes de plantas pueden tratarse según la invención. Las plantas deben entenderse, en el presente contexto, como todas las plantas y poblaciones de plantas, tales como plantas silvestres o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo son las plantas obtenidas por procedimientos de fitomejoramiento y optimización convencionales, o por procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética, o por combinaciones de estos procedimientos, que incluyen plantas transgénicas y variedades vegetales protegibles o no protegibles por los derechos de obtentor. Las partes de la planta deben entenderse como
10 todas las partes y órganos de las plantas por encima y por debajo de la tierra, tales como brotes, hojas, flores y raíces, siendo los ejemplos que se pueden mencionar hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de la planta también incluyen material cosechado, y material de propagación vegetativo y generativo, por ejemplo, esquejes, tubérculos, rizomas, retoños y semillas.

15 **[0219]** El tratamiento según la invención de las plantas y partes de plantas con los compuestos activos se realiza directamente o permitiendo que los compuestos actúen sobre el entorno, hábitat o espacio de almacenamiento mediante los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, por inmersión, pulverización, evaporación, nebulización, dispersión, pintura, inyección y, en el caso de material de propagación, en particular en el caso de
20 semillas, también mediante la aplicación de una o más capas.

[0220] Los compuestos activos según la invención son particularmente adecuados para el tratamiento con semillas. Una gran parte de los daños a las plantas de cultivo que está causado por las plagas se produce tan pronto como la semilla es atacada durante el almacenamiento y después de introducir la semilla en el suelo, durante e inmediatamente después de la germinación de las plantas. Esta fase es especialmente crítica ya que las raíces y los
25 brotes de la planta en crecimiento son particularmente sensibles e incluso daños menores pueden conducir a la muerte de la planta entera. Por lo tanto, es particularmente de gran interés, la protección de la semilla y de la planta en germinación mediante el uso de compuestos activos adecuados.

[0221] El control de plagas mediante el tratamiento de las semillas de plantas se conoce desde hace mucho tiempo y es objeto de mejoras continuas. Sin embargo, el tratamiento de la semilla conlleva una serie de problemas que no siempre pueden resolverse de manera satisfactoria. Por lo tanto, es deseable desarrollar procedimientos para proteger la semilla y la planta en germinación que eviten la aplicación adicional de agentes de protección de cultivos después de la siembra o después de la aparición de las plantas. Además, es deseable optimizar la cantidad de compuesto activo empleado de una manera tal como para proporcionar la máxima protección para la semilla y la
30 planta en germinación del ataque por plagas, pero sin dañar la propia planta por el compuesto activo empleado. En particular, los procedimientos para el tratamiento de semillas también deben tener en cuenta las propiedades insecticidas intrínsecas de plantas transgénicas con el fin de lograr una protección óptima de la semilla y de la planta en germinación utilizando un mínimo de agentes de protección de cultivos.

40 **[0222]** La presente invención, por lo tanto, también se refiere a un procedimiento para la protección de las semillas y la plantas en germinación del ataque por plagas, mediante el tratamiento de la semilla con un compuesto activo según la invención. La invención se refiere igualmente a la utilización de los compuestos activos según la invención para el tratamiento de semillas para proteger la semilla y la planta resultante de las plagas. Además, la invención se refiere a una semilla que se ha tratado con un compuesto activo según la invención de modo que se proteje de las
45 plagas.

[0223] Una de las ventajas de la presente invención es que las propiedades sistémicas particular de los compuestos activos según la invención significan que el tratamiento de la semilla con estos compuestos activos no solamente protege la propia semilla, sino también las plantas resultantes después de la aparición, de las plagas. De esta manera, se puede prescindir del tratamiento inmediato del cultivo en el momento de la siembra o poco después.
50

[0224] Además, debe considerarse como ventajoso que los compuestos activos según la invención también se pueden emplear, en particular, en semilla transgénica, las plantas derivadas de la semilla que son capaces de expresar una proteína dirigida contra las plagas. Mediante el tratamiento de dicha semilla con los compuestos
55 activos según la invención, ciertas plagas pueden controlarse simplemente mediante la expresión de, por ejemplo, una proteína insecticida, y adicionalmente protegerse por los compuestos activos según la invención contra el daño.

[0225] Los compuestos activos según la invención son adecuados para la protección de semillas de cualquier variedad de planta tal como ya se mencionó anteriormente que se emplee en agricultura, en invernadero, en
60 bosques o en horticultura. En particular, esto se refiere a semillas de maíz, cacahuete, canola, colza oleaginosa, amapola, soja, algodón, remolacha (por ejemplo remolacha azucarera y remolacha forrajera), arroz, sorgo y mijo, trigo, cebada, avena, centeno, girasol, tabaco, patatas u hortalizas (por ejemplo tomates, plantas de col). Los compuestos activos según la invención son igualmente adecuados para el tratamiento de la semilla de plantas frutales y hortalizas como ya se mencionó anteriormente. El tratamiento de la semilla de maíz, soja, algodón, trigo y
65 canola o colza oleaginosa es de particular importancia.

[0226] Como ya se ha mencionado anteriormente, el tratamiento de la semilla transgénica con un compuesto activo según la invención también es de particular importancia. Esto se refiere a semillas de plantas que, por regla general, comprenden al menos un gen heterólogo que regula la expresión de un polipéptido con propiedades insecticidas particulares. En este contexto, los genes heterólogos en semilla transgénica pueden proceder de microorganismos, tales como *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. La presente invención es adecuada para el tratamiento de una semilla transgénica que comprende al menos un gen heterólogo procedente de *Bacillus* sp. y cuyo producto génico muestra actividad contra el barrenador europeo del maíz y/o el gusano de la raíz del maíz.

[0227] En el contexto de la presente invención, el compuesto activo según la invención se aplica a la semilla ya sea solo o en una formulación adecuada. Preferiblemente, la semilla es tratada en un estado que es lo suficientemente estable como para evitar daños durante el tratamiento. En general, la semilla puede ser tratada en cualquier punto en el tiempo entre la cosecha y la siembra. La semilla utilizada por lo general se ha separado de la planta y está libre de mazorcas, cáscaras, tallos, recubrimientos, pelos o la carne de los frutos.

[0228] En el tratamiento de la semilla, en general se debe tener cuidado que la cantidad del compuesto activo según la invención aplicado a la semilla y/o la cantidad de otros aditivos se elija de tal manera que la germinación de la semilla no se vea afectada negativamente, o que la planta resultante no resulte dañada. Esto debe tenerse en cuenta, en particular, en el caso de compuestos activos que pueden tener efectos fitotóxicos a determinadas cantidades de aplicación.

[0229] Como ya se ha mencionado anteriormente, es posible tratar todas las plantas y sus partes según la invención. En una realización, se tratan especies de plantas silvestres y variedades de plantas, o las obtenidas por procedimientos de mejoramiento biológicos convencionales, tal como el cruce o fusión de protoplastos, y sus partes. En otra realización, se tratan plantas transgénicas y variedades de plantas obtenidas por procedimientos de ingeniería genética, si es apropiado, en combinación con procedimientos convencionales, y partes de las mismas. En aún otra realización, las plantas de las variedades de plantas que están en cada caso comercialmente disponibles o en uso se tratan según la invención. Las variedades de plantas deben entenderse como plantas que tienen nuevas propiedades ("rasgos") que han sido obtenidos por cultivo convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Estos pueden ser bio o genotipos de variedad.

[0230] Dependiendo de la especie de planta o variedad de planta, su ubicación y las condiciones de crecimiento (suelos, clima, periodo vegetativo, dieta), el tratamiento según la invención también pueden dar lugar a efectos sinérgicos. De este modo, es posible, por ejemplo, lograr los efectos de las tasas de aplicación reducidas, una ampliación del espectro de la actividad, un aumento en la actividad de los compuestos activos y composiciones que pueden utilizarse según la invención, mejor crecimiento de las plantas, mayor tolerancia a altas o bajas temperaturas, aumento de la tolerancia a la sequía o alto contenido de sal del suelo, mejor rendimiento de floración, cosecha más fácil, maduración acelerada, mayores rendimientos de cosecha, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos recolectados, mejor estabilidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos cosechados.

[0231] Las plantas transgénicas o variedades de plantas (obtenidas por ingeniería genética) que son preferiblemente para ser tratadas según la invención incluyen todas las plantas que, en virtud de la modificación genética, recibieron material genético que imparte rasgos particularmente ventajosos, útiles para estas plantas. Ejemplos de tales rasgos son un mejor crecimiento de las plantas, una mayor tolerancia a temperaturas altas o bajas, un aumento de la tolerancia a la sequía o al alto contenido de sal del suelo, un aumento del rendimiento de la floración, una maduración acelerada, un rendimiento mayor de las cosecha, una mayor calidad y/o valor nutritivo de los productos recolectados, una mejor estabilidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos cosechados. Otros ejemplos particularmente enfatizados de tales rasgos son una mejor defensa de las plantas contra las plagas de animales y microbianas, tales como insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias y/o virus, y también una mayor tolerancia de las plantas a ciertos compuestos con actividad herbicida. Los ejemplos de plantas transgénicas que se pueden mencionar son las plantas de cultivo importantes, tales como cereales (trigo, arroz), maíz, soja, patatas, remolacha, tomates, guisantes y otras variedades vegetales, algodón, tabaco, colza oleaginosa y también plantas frutales (con los frutos manzanas, peras, frutas cítricas y uvas), y se da especial énfasis al maíz, soja, patatas, algodón, tabaco y colza oleaginosa. Los rasgos incluyen, pero sin limitación, el aumento de defensa de las plantas contra insectos, arácnidos, nematodos y caracoles y babosas debido a las toxinas formadas en las plantas, y las formadas en las plantas por el material genético de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, por los genes *CryIA(a)*, *CryIA(b)*, *CryIA(c)*, *CryIIA*, *CryIIIA*, *CryIIIB2*, *Cry9c*, *Cry2Ab*, *Cry3Bb* y *CryIF* y también combinaciones de los mismos) (denominado en adelante como "plantas Bt"). Los rasgos también incluyen, pero sin limitación, el aumento de la defensa de las plantas contra hongos, bacterias y virus por resistencia sistémica adquirida (SAR), sistemina, fitoalexinas, elicitores y genes de resistencia y las proteínas y toxinas correspondientemente expresadas. Los rasgos incluyen además, pero sin limitación, el aumento de la tolerancia de las plantas a ciertos compuestos con actividad herbicida, por ejemplo, imidazolinonas, sulfonilureas, glifosato o fosfinitricina (por ejemplo el gen de "PAT"). Los genes que confieren los rasgos deseados en cuestión también pueden estar presentes en combinación unos con otros en las plantas transgénicas. Los ejemplos de "plantas Bt" que se pueden mencionar son las variedades de maíz, variedades de algodón, variedades de soja y variedades de patata que se venden con los nombres

- comerciales YIELD GARD® (tal como maíz, algodón, soja), Knockout® (por ejemplo maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), Nucotn® (algodón) y NewLeaf® (patata). Los ejemplos de plantas tolerantes a los herbicidas que se pueden mencionar son variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja que se venden bajo los nombres comerciales Roundup Ready® (tolerancia al glifosato, por ejemplo, maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia a fosfinotricina, por ejemplo colza oleaginosa), IMI® (tolerancia a imidazolinonas) y STS® (tolerancia a sulfonilureas, por ejemplo maíz). Las plantas resistentes a los herbicidas (plantas criadas en una manera convencional para tolerancia a herbicidas) incluyen las variedades vendidas bajo el nombre Clearfield® (por ejemplo maíz).
- 5
- 10 **[0232]** En el campo de los insecticidas domésticos, los compuestos activos según la invención se utilizan solos o en combinación con otros compuestos activos adecuados, tales como ésteres del ácido fosfórico, carbamatos, piretroides, neonicotinoides, reguladores del crecimiento o principios activos de otras clases conocidas de insecticidas.
- 15 **[0233]** Se ha encontrado además que los compuestos activos según la invención también tienen una fuerte acción insecticida contra insectos que destruyen los materiales industriales.
- [0234]** Los siguientes insectos pueden mencionarse como ejemplos, pero sin limitación: escarabajos, himenópteros, termitas y "bustletails".
- 20 **[0235]** Los materiales industriales en el presente contexto deben entenderse como materiales no vivos, tales como, plásticos, adhesivos, colas, papeles y cartones, cuero, madera y productos de madera procesados y composiciones de recubrimiento.
- 25 **[0236]** Los compuestos activos según la invención se utilizan en aerosoles, productos de pulverización sin presión, por ejemplo aerosoles de bomba y atomizadores, sistemas automáticos de nebulizado, nebulizadores, espumas, geles, productos para evaporadores con plaquetas para los evaporadores de celulosa o polímero, evaporadores de líquido, evaporadores de gel y membrana, evaporadores de hélice, sistemas de evaporación sin energía o pasivos, papeles para polillas, bolsas para polillas, y geles para polillas, como gránulos o polvos, en cebos para la difusión o en estaciones de cebo.
- 30 **[0237]** Se pueden usar agentes activos farmacéuticos adicionales en las composiciones de la invención. Los agentes activos incluyen ingredientes plaguicida o veterinariamente activos, que incluyen, pero sin limitación, acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas, y también pueden añadirse a las composiciones de la invención. Los agentes antiparasitarios pueden incluir agentes ectoparasiticidas y agentes endoparasiticidas.
- 35 **[0238]** Pueden usarse otros agentes activos que son bien conocidos en la técnica en las composiciones de la invención (véase Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, novena edición, (enero de 2005)), incluyendo, pero sin limitación, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, amikacina, ácido aminocaproico, sulfato de hidrógeno de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitraz, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de amfotericina B, basado en lípidos de anfotericina B, ampicilina, amprolio, antiácidos (oral), antivenin, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazeprilo, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, salicilato de bismuto, bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budesonida, buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, salmón calcitonina, calcitriol, sales de calcio, captoprilo, indanilo carbenicilina de sodio, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sódica, cefotaxima de sodio, cefotetan disodio, cefoxitina de sodio, cefpodoxima cefpodoxima, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur, ceftioxona de sodio, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón vegetal (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina de sodio, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpanthenol, dexraazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenaco sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramide, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, EDTA disódico cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol,
- 65

ácido etacrínico/etacrinato de sodio, etanol (alcohol), etidronato de sodio, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fenbendazol, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasteride, fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (Oxyglobin®), heparina, hetalmidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humana), yoduro de (sodio/potasio), ipecacuana (jarabe), ipodato de sodio, hierro dextrano, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, HCl isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolaco trometamina, lactulosa, leuprolide, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína, lincomicina, liotironina de sodio, lisinapril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacin, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital de sodio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlone, oxima de milbemicina midazolam, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, tartrato morantel, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas de narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, nizatidina, novobiocina de sodio, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sodio, omeprazol, ondansetron, antidiarreicos opiáceos, orbifloxacino, oxacilina de sodio, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, oximorfona, oxitretetraciclina, oxitocina, pamidronato, pancrelipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, penicilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosan polisulfato de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenilpropranolamina, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/ vitamina K1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazurilo, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, praziquantel, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de propionibacterium acnes, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, psyllium muciloide hidrófila, pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampicina, s-adenosil-metionina (SAM), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina/1-deprenilo, sertralina, sevelamer, sevoflurano, cardo silimarina/leche, bicarbonato de sodio, poliestirensulfonato de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol, espectinomina, espirolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfacloropiridazina de sodio, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiabendazol, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotopina, tiamulina, ticarcilina de disodio, tiletamina/zolazepam, tilmocsin, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, acetónido de trimcinolona, trientina, trilostano, trimepraxina tartrato con prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina de sodio, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de zinc/sulfato de zinc, zonisamida y sus mezclas.

[0239] En una realización de la invención, los compuestos de arilpirazol, tales como fenilpirazoles, por ejemplo, fipronilo, son conocidos en la técnica y son adecuados para la combinación con los compuestos de la invención. Ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes US nº 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131 cada uno asignado a Merial, Ltd., Duluth, GA).

[0240] En otra realización de la invención, se pueden añadir a las composiciones de la invención una o más lactonas macrocíclicas como compuestos monómero que se describen anteriormente, que actúan como un acaricida, agente antihelmíntico e insecticida. Las lactonas macrocíclicas incluyen, pero sin limitación, avermectinas, tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1.694.554 y milbemicinas, tales como milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

[0241] En otra realización de la invención, la clase de acaricidas o insecticidas conocidas como reguladores del crecimiento de insectos (IGR) también se pueden añadir a las composiciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el experto y representan una amplia gama de diferentes clases químicas. Estos compuestos actúan todos interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en las Patentes US Nos. 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, EP 0 179 022 o UK 2 140 010, así como las Patentes US Nos. 6.096.329 y 6.685.954 (ambas asignadas a Merial Ltd, Duluth, GA). Los ejemplos de IGR adecuados para su uso

incluyen, pero sin limitación, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluzurón, lufenurón, novalurón, piretroides, formamidinas y 1-(2,6-difluorbenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenilurea).

[0242] En otra realización más de la invención, también se pueden añadir insecticidas y acaricidas adulticidas a la composición de la invención. Estos incluyen piretrinas (que incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de las mismas) y piretroides que incluyen, pero sin limitación, deltametrina, cipermetrina, ciflutrina, flumetrina, y similares; y carbamatos, que incluyen, pero sin limitación, benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofuran, methtiocarb, metolcarb, promacilo, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamilo, tiocarboxima, tiofanox, y similares.

[0243] En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antihelmínticos, incluyendo, pero sin limitación, agentes activos en las clases de compuestos de bencimidazol, imidazotiazol, tetrahidropirimidina, u organofosforados. En algunas realizaciones, se pueden incluir en las composiciones bencimidazoles, que incluyen, pero sin limitación, tiabendazol, cambendazol, parabendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, cicloabendazol, febantel, tiofanato y su análogo o,o-dimetilo.

[0244] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir un compuesto de imidazotiazol incluyendo, pero sin limitación, tetramisol, levamisol y butamisol. En todavía otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina incluyendo, pero sin limitación, pirantel, oxantel, y morantel. Los agentes activos organofosforados adecuados incluyen, pero sin limitación, cumafós, triclorfón, haloxon, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.

[0245] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematodos de fenotiazina, piperazina, como el compuesto neutro y en diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles, tales como disofenol, arsenicales, tales como arsenamida, etanolaminas, tales como befenio, closilato de tenio, y metiridina; colorantes de cianina, incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato pyrvinium y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos, incluyendo bitoscanato, suramina de sodio, ftalofina, y varios productos naturales incluyendo, pero sin limitación, higromicina B, α -santonina y ácido kaínico.

[0246] En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes antitrepatodos. Los agentes antitrepatodos adecuados incluyen, pero sin limitación, los miracilos, tales como miracilo D y mirasan; praziquantel, clonazepam y su derivado 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicanona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinilo, diversos compuestos de bisfenol conocidos en la técnica, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolan; diversos compuestos de salicilanilida, incluyendo tribromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotianida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetide, clorsulon, hetolin y emetina.

[0247] También pueden usarse ventajosamente compuestos anticéstodos en las composiciones de la invención incluyendo, pero sin limitación, arecolina en diversas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina, paromomicina II, y praziquantel.

[0248] En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que son eficaces contra los parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen, pero sin limitación, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxfos, citioato, diazinón, diclorention, diemtoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentiión, fospirato, iodofenos, malatión, naled, fosadona, fosmet, foxim, propetamfos, ronnel, stirofos, aletrina, cihalotrín, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrin, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, tiocianato acetato de isobornilo, metopreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, DEET, ftalato de dimetilo, y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridindicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

[0249] Un agente antiparasitario que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un péptido o proteína biológicamente activa, incluyendo, pero sin limitación, depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular por estimulación de los receptores presinápticos pertenecientes a la familia de receptores de secretina que da lugar a la parálisis y la muerte de los parásitos. En una realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodépsido (véase Willson et al, Parasitology, enero de 2003, 126 (Pt 1): 79-86).

[0250] Un agente insecticida que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser una espinosina (por ejemplo, espinosad) o un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido, tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen anteriormente, y por ejemplo, en la Patente US N° 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060, ambos se incorporan aquí por referencia. Estaría dentro del nivel de capacidad del profesional decidir qué compuesto individual se puede usar en la formulación de la invención para tratar una infección particular de un insecto.

[0251] En ciertas realizaciones, un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de la invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

[0252] En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente uno o más compuestos de la clase de compuestos de isoxazolina. Estos agentes activos se describen en el documento WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375.

[0253] En otra realización de la invención, se pueden añadir ácido nodulisporico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) a las composiciones de la invención. Estos compuestos se utilizan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales y se describen, por ejemplo, en la Patente US N° 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulisporico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los descritos en la literatura citada anteriormente.

[0254] En otra realización, se pueden añadir compuestos antihelmínticos de la clase aminoacetonitrilo (AAD) de compuestos, tales como monepantel (ZOLVIX) y similares a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/024704; Sager et al, Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., Nature vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181. Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino, tales como los descritos en el documento US 2008/0312272 de Soil et al. que se incorpora aquí en su totalidad, y derivados de tioamida de estos compuestos, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 12/582.486, presentada el 20 de octubre de 2009, que se incorpora aquí por referencia. En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir uno o más compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino, tal como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 12/618.308, presentada el 13 de noviembre de 2009.

[0255] Las composiciones de la invención también se pueden combinar con compuestos de parahercuamida y derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véase Östlind et al, Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; y Östlind et al, Medial and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de parahercuamida son una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol con actividad contra ciertos parásitos (véase Tet Lett 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380 y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Además, la familia de compuestos de marcfortina estructuralmente relacionada, tales como marcfortinas A-C, también es conocida y se puede combinar con las formulaciones de la invención (véase J. Chem Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 y Tet Lett. 1981, 22, 1977). Otras referencias a los derivados de parahercuamida se pueden encontrar, por ejemplo, en el documento WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, patente de Estados Unidos 5.703.078 y la patente de Estados Unidos 5.750.695.

[0256] En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para prevenir o tratar una infección o infestación parasitaria en el ganado que comprende administrar al ganado una formulación antiparasitaria tal como se describe en el presente documento.

[0257] La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un animal, ventajosamente un animal de granja, contra una infección por ectoparásitos administrando una cantidad ectoparasiticida eficaz de la composición de la invención. Los mamíferos que pueden tratarse incluyen pero sin limitación los seres humanos, gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. En una realización de la invención, los mamíferos tratados son seres humanos, gatos o perros.

[0258] En una realización para el tratamiento contra ectoparásitos, tales como garrapatas y pulgas, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos, incluyendo, pero sin limitación, aquellos de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma* sp., *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes* *Trichodectes* y *Felicola*.

[0259] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito incluye los de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen, pero sin limitación, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, pulgas en gatos y perros (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp y similares), garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyoma* sp. y similares), y ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Lignonathus* sp., y similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., y similares) y moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dematobia* sp., *Cochliomyia* sp., y similares).

[0260] Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen, pero sin limitación, el género de garrapata *Boophilus*, especialmente de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *annulatus*; miasis, tales como *Dermatobia hominis* (conocidas como *Berne in Brazil*) y *Cochliomyia hominivorax* (verde botella); miasis de oveja, tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como huelga de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Las moscas adecuadas, es decir, aquellas cuyo adulto constituye el parásito, como *Haematobia irritans*

(mosca de los cuernos); piojos, tales como *Linognathus vitulorum*, *Damalinia*, *Solenoptes*, etc.; y ácaros, tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser perjudiciales para animales y seres humanos. Estos incluyen, por ejemplo, larvas de dípteros migrantes.

5 [0261] Las composiciones de la invención también pueden usarse para tratar contra endoparásitos, incluyendo, pero sin limitación, *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, y *Trichostrongylus*. En otra realización de la invención, los compuestos y
10 composiciones de la invención son adecuados para el control de plagas incluyendo *Blattella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de las mismas.

15 [0262] Los nematodos fitoparasitaios incluyen, por ejemplo, *Anguina spp.*, *Aphelenchoides spp.*, *Belonoaimus spp.*, *Bursaphelenchus spp.*, *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera spp.*, *Helicotylenchus spp.*, *Heterodera spp.*, *Longidorus spp.*, *Meloidogyne spp.*, *Pratylenchus spp.*, *Radopholus similis*, *Rotylenchus spp.*, *Trichodorus spp.*, *Tylenchorhynchus spp.*, *Tylenchulus spp.*, *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema spp.*

[0263] Además, con o sin los otros agentes pesticidas añadidos a la composición, la invención también se puede utilizar para tratar otras plagas que incluyen, pero sin limitación, las plagas:

- 20 (1) del orden de Isopoda, por ejemplo *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* y *Porcellio scaber*;
 (2) del orden de Diplopoda, por ejemplo *Blaniulus guttulatus*;
 (3) del orden de Chilopoda, por ejemplo *Geophilus carpophagus* y *Scutigera spp.*;
 (4) del orden de Symphyla, por ejemplo *Scutigera immaculata*;
 (5) del orden de Thysanura, por ejemplo *Lepisma saccharin*;
 25 (6) del orden de Collembola, por ejemplo *Onychiurus armatus*;
 (7) del orden de Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;
 (8) del orden de Hymenoptera, por ejemplo *Diprion spp.*, *Hoplocampa spp.*, *Lasius spp.*, *Monomorium pharaonis* y *Vespa spp.*;
 30 (9) del orden de Siphonaptera, por ejemplo, *Xenopsylla cheopis*, *Ceratophyllus spp.*, y *Ctenocephalides spp.*;
 (10) del orden de Anoplura (Phthiraptera), por ejemplo, *Damalinia spp.*, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Trichodectes spp.*;
 (11) de la clase de Arachnida, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops spp.*, *Aculus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Argas spp.*, *Boophilus spp.*, *Brevipalpus spp.*, *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes spp.*, *Dermanyssus gallinae*,
 35 *Eotetranychus spp.*, *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus spp.*, *Eriophyes spp.*, *Hemitarsonemus spp.*, *Hyalomma spp.*, *Ixodes spp.*, *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus spp.*, *Oligonychus spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Panonychus spp.*, *Phyllocoptura oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Rhizoglyphus spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus spp.*, *Tarsonemus spp.*, *Tetranychus spp.*, *Vasates lycopersici*;
 (12) de la clase de Bivalva, por ejemplo, *Dreissena spp.*;
 40 (13) del orden de Coleoptera, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus spp.*, *Agelastica alni*, *Agriotes spp.*, *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora spp.*, *Anthonomus spp.*, *Anthrenus spp.*, *Apogonia spp.*, *Atomaria spp.*, *Attagenus spp.*, *Bruchidius obtectus*, *Bruchus spp.*, *Ceuthorhynchus spp.*, *Cleonus mendicus*, *Conoderus spp.*, *Cosmopolites spp.*, *Costelytra zealandica*, *Curculio spp.*, *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes spp.*, *Diabrotica spp.*, *Epilachna spp.*, *Faustino cubae*, *psylloiles Gibbium*, *Heteronychus arator*, *elegans Hylamorphia*,
 45 *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus spp.*, *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus spp.*, *Lyctus spp.*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus spp.*, *Monochamus spp.*, *xanthographus Naupactus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rinoceronte*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Fedón cochleariae*, *Phyllophaga spp.*, *Popillia japonica*, *Premnotrypes spp.*, *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus spp.*, *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus spp.*,
 50 *Sphenophorus spp.*, *Sternechus spp.*, *Symphyletes spp.*, *Tenebrio molitor*, *Tribolium spp.*, *Trogoderma spp.*, *Tychius spp.*, *Xylotrechus spp.*, *Zabrus spp.*;
 (14) del orden de Diptera, por ejemplo, *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia spp.*, *Cochliomyia spp.*, *Cordylobia antropofagia*, *Culex spp.*, *Cuterebra spp.*, *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila spp.*, *Fannia spp.*, *Gastrophilus spp.*, *Hylemyia spp.*, *Hyppobosca spp.*,
 55 *Hypoderma spp.*, *Liriomyza spp.*, *Lucilia spp.*, *Musca spp.*, *Nezara spp.*, *estro spp.*, *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia spp.*, *Stomoxys spp.*, *Tabanus spp.*, *Tannia spp.*, *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia spp.*;
 (15) de la clase de Gastropoda, por ejemplo, *Arion spp.*, *Biomphalaria spp.*, *Bulinus spp.*, *Deroceras spp.*, *Galba spp.*, *Lymnaea spp.*, *Oncomelania spp.*, *Succinea spp.*;
 60 (16) de la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma Ceylanicum*, *Acylostoma braziliensis*, *Ancylostoma spp.*, *Ascaris lubricoides*, *Ascaris spp.*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum spp.*, *Chabertia spp.*, *Clonorchis spp.*, *Coorho eria spp.*, *Dicrocoelium spp.*, *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllbothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus grantilosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola spp.*, *Haemonchus spp.*, *Heterakis spp.*, *Hymenolepis nana*, *Hyostrogylus spp.*, *Loa Loa*, *Nematodirus spp.*, *Oesophagostomum spp.*, *Opisthorchis spp.*, *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia spp.*, *Paragonimus spp.*, *Schistosomen spp.*, *Strongyloides fueleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides spp.*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*,
 65 *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudospiralis*,

Trichostrongylus spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*;

(17) del orden de Heteroptera, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocoris* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(18) del orden de Homoptera, por ejemplo, *Acyrtosipon* spp, *Aeneolamia* spp, *Agonoscena* spp, *Aleurodes* spp, *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp, *Amrasca* spp, *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp, *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccoxymylus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *coffea* *Geococcus*, *Homalodisca coagulata*, *arundinis* *Hyalopterus*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *cincticeps* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia Myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *pérfigo* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *filoxera* spp., *Pinnaspis aspidistra*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspis articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala Festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Triozia* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*;

(19) del orden de Isoptera, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

(20) del orden de Lepidoptera, por ejemplo, *Acrionicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysoorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma netastria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanla*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includes*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;

(21) del orden de Orthoptera, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*;

(22) del orden de Thysanoptera, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

(23) de la clase de Protozoa, por ejemplo, *Eimeria* spp.

[0264] Si es apropiado, los compuestos según la invención pueden, en concentraciones o tasas de aplicación determinadas, también utilizarse como herbicidas, fitoprotectores, reguladores del crecimiento o agentes para mejorar las propiedades de las plantas, o como microbicidas, por ejemplo como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluyendo contra agentes viroides) o como agentes contra MLO (organismos similares a micoplasmas) y RLO (organismos similares a rickettsia). Si es apropiado, también se pueden emplear como productos intermedios o precursores para la síntesis de otros compuestos activos.

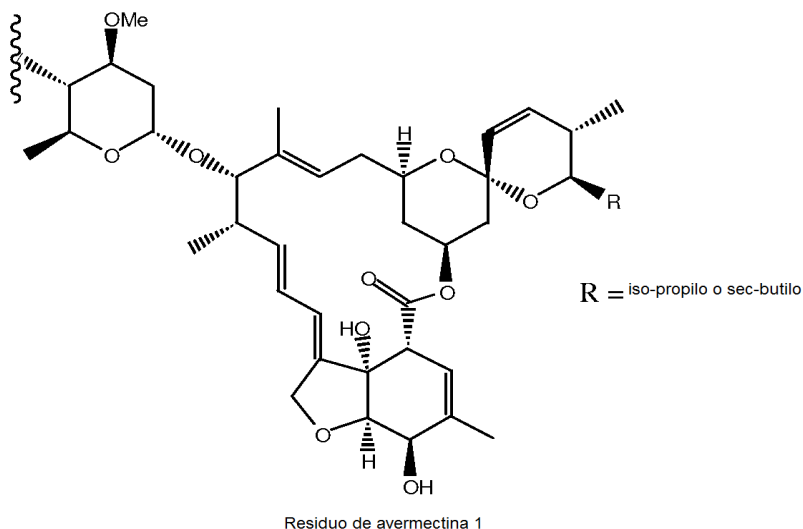
[0265] En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se pueden aplicar contra una única plaga o combinaciones de las mismas.

[0266] Los compuestos activos según la invención, en combinación con una buena tolerancia de las plantas y la toxicidad favorable para animales de sangre caliente y siendo bien tolerado por el medio ambiente, son adecuados para la protección de las plantas y los órganos de la planta, para aumentar los rendimientos de la cosecha, para mejorar la calidad del material recolectado y para controlar plagas de animales, en particular insectos, ácaros, helmintos, nematodos y moluscos, que se encuentran en la agricultura, la horticultura, la cría de animales, en bosques, en jardines e instalaciones de ocio, en la protección de productos y de materiales almacenados, y en el sector de la higiene. Se pueden emplear preferiblemente como agentes de protección de plantas. Son activos frente a especies normalmente sensibles y resistentes así como contra todos o algunos estadios de desarrollo.

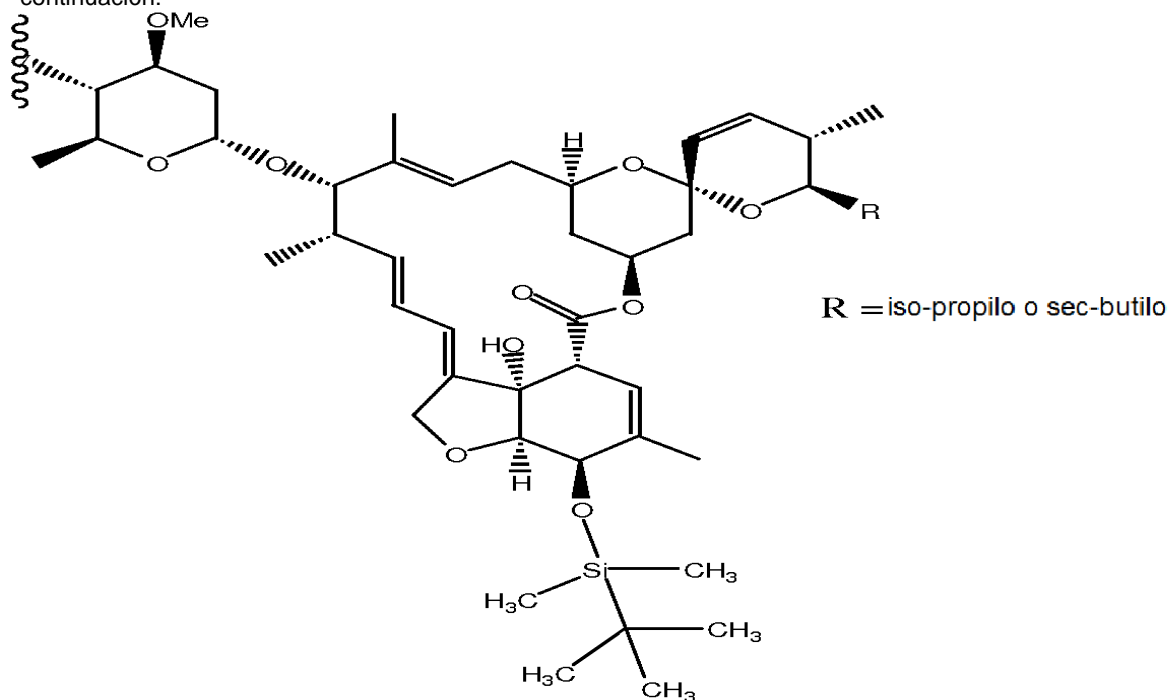
[0267] La descripción anterior de la invención pretende ser ilustrativa y no limitativa. Diversos cambios o modificaciones en las realizaciones descritas se les pueden ocurrir a los expertos en la técnica. Éstos se pueden realizar sin apartarse del alcance o espíritu de la invención.

[0268] La invención se describe adicionalmente, por ejemplo, en los siguientes ejemplos no limitativos. Se tendrá una mejor comprensión de la presente invención y de sus muchas ventajas a partir de los siguientes ejemplos no limitativos, proporcionados a modo de ilustración. Será evidente para los expertos en la técnica que estos ejemplos son no limitativos, y que son posibles procedimientos similares para lograr las siguientes transformaciones.

[0269] Los siguientes ejemplos describen la preparación de diversos dímeros de lactona macrocíclicos de fórmula (I) derivados de monómeros de avermectina B1 utilizando diversos grupos R_9 y R_{10} y enlazadores L. El término "residuo de avermectina B1" en los siguientes ejemplos se refiere a la siguiente estructura unida en la posición 4' al átomo de oxígeno del grupo sacárido, en la que R es iso-propilo o sec-butilo. Por simplicidad, los ejemplos siguientes ilustran la preparación de compuestos que tienen solamente un grupo sec-butilo en la posición 25 de la molécula. Sin embargo, todos los compuestos descritos en los ejemplos comprenden monómeros de avermectina o milbemicina sustituidos con una mezcla de sustituyentes iso-propilo y sec-butilo en esta posición. Además, los datos espectrales en los ejemplos solamente reflejan el componente principal que tiene un sustituyente sec-butilo.



[0270] De manera similar, el término "residuo de 5-O-TBS avermectina B1" se refiere al residuo de avermectina B1 donde el grupo 5-hidroxilo ha sido protegido como éter terc-butildimetilsililo, tiene la estructura mostrada a continuación:



Ejemplo 1

[0271]

5

10

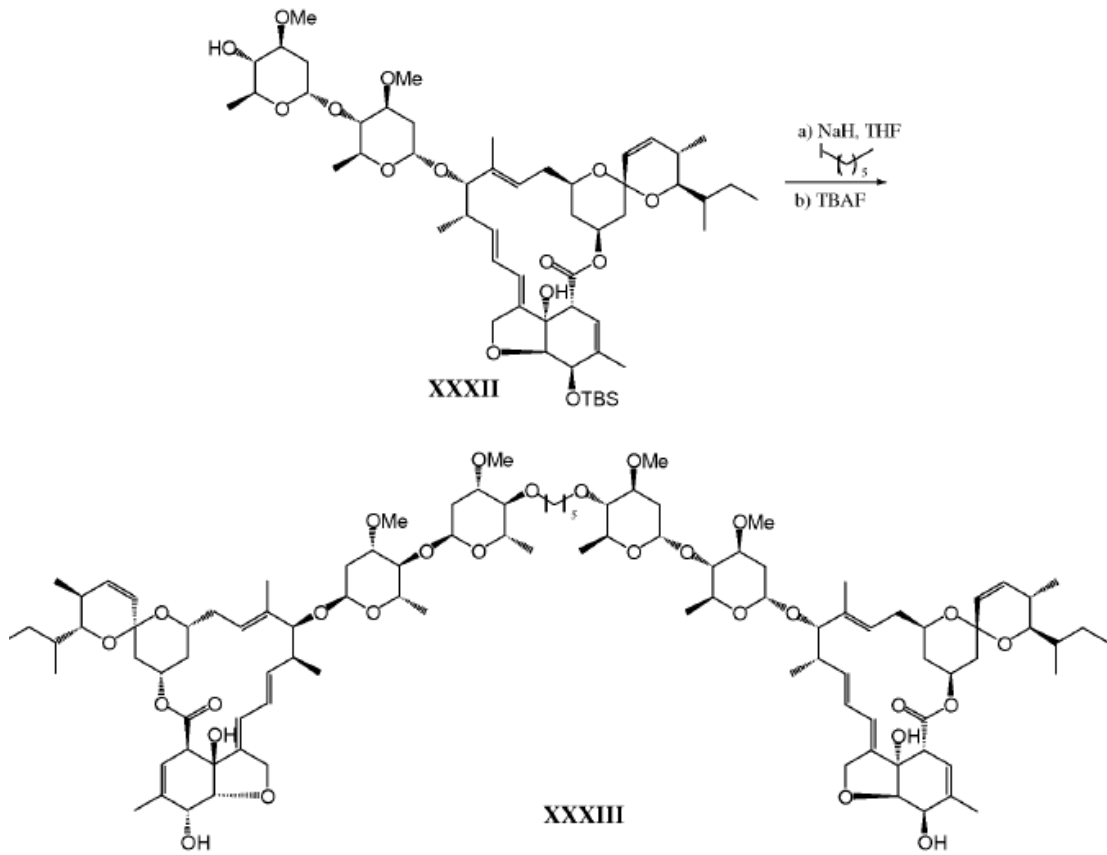
15

20

25

30

35



40

[0272] Un compuesto de avermectina (XXXII) con el 5-hidroxilo protegido y el 4''-hidroxi libre puede reaccionar con un diyoduro en condiciones básicas para formar un compuesto dimérico. La desprotección del grupo 5-hidroxilo en presencia de un reactivo, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, a continuación, puede conducir a continuación a un producto final deseado (XXXIII).

Ejemplo 2

45

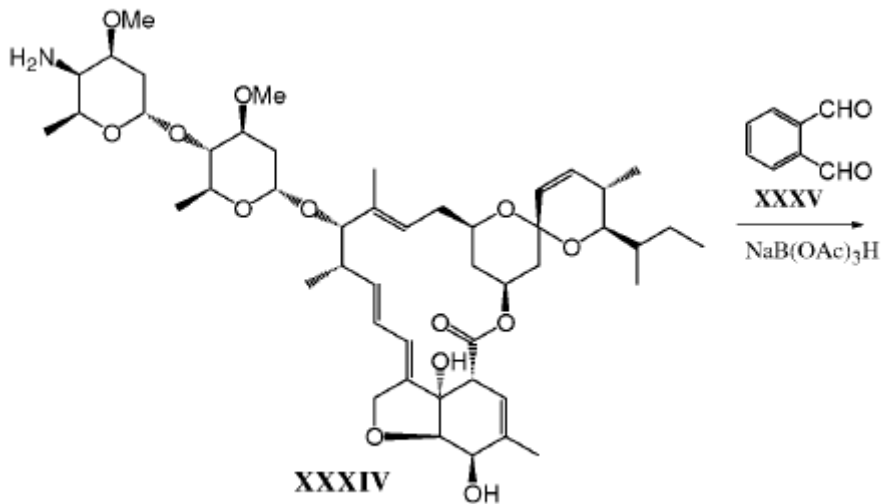
[0273]

50

55

60

65

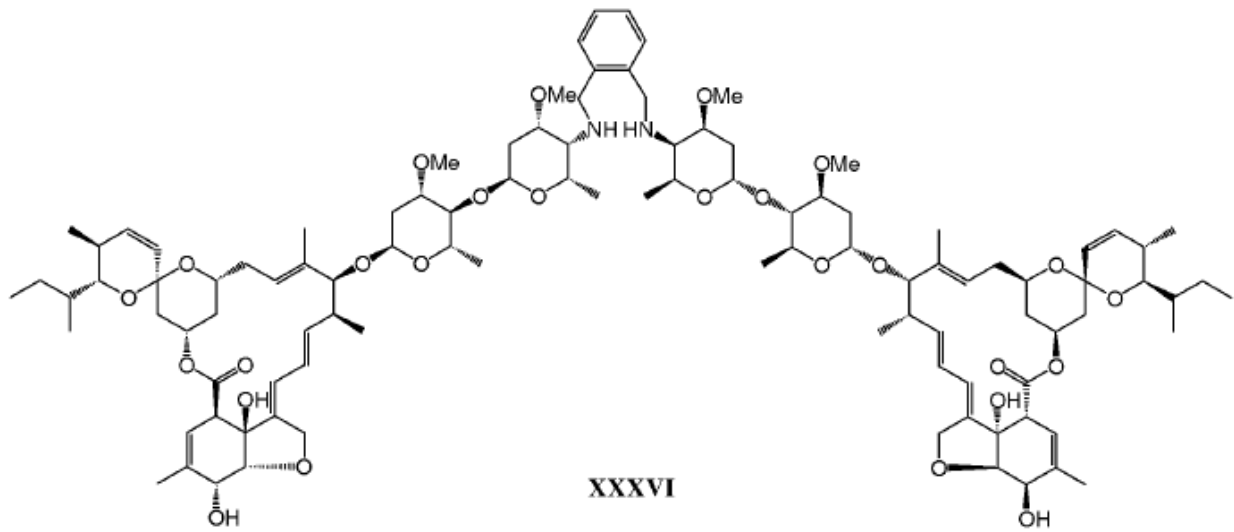


5

10

15

20



25

[0274] Dos moléculas de un derivado 4"-epiamino avermectina (XXXIV) se pueden convertir en un producto dimérico (XXXVI) con un compuesto bis-aldehído (XXXV) bajo condiciones de aminación reductora.

Ejemplo 3

30

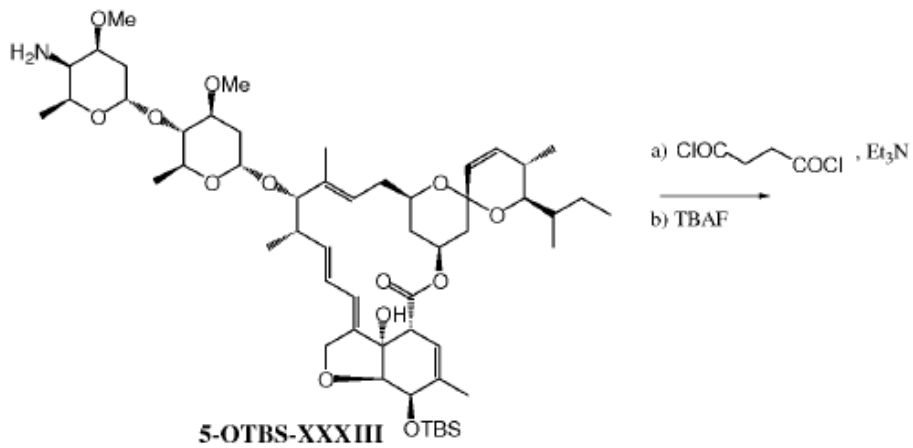
[0275]

35

40

45

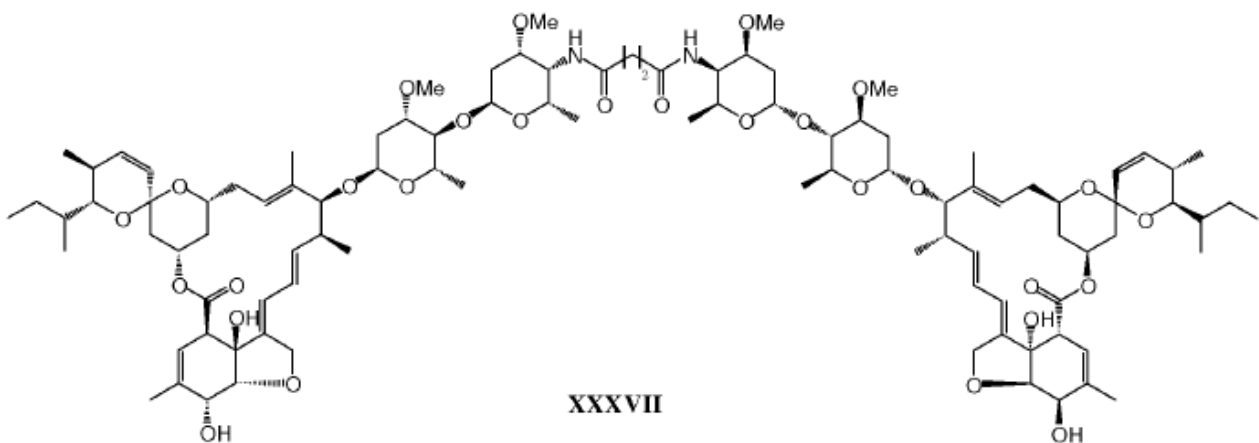
50



55

60

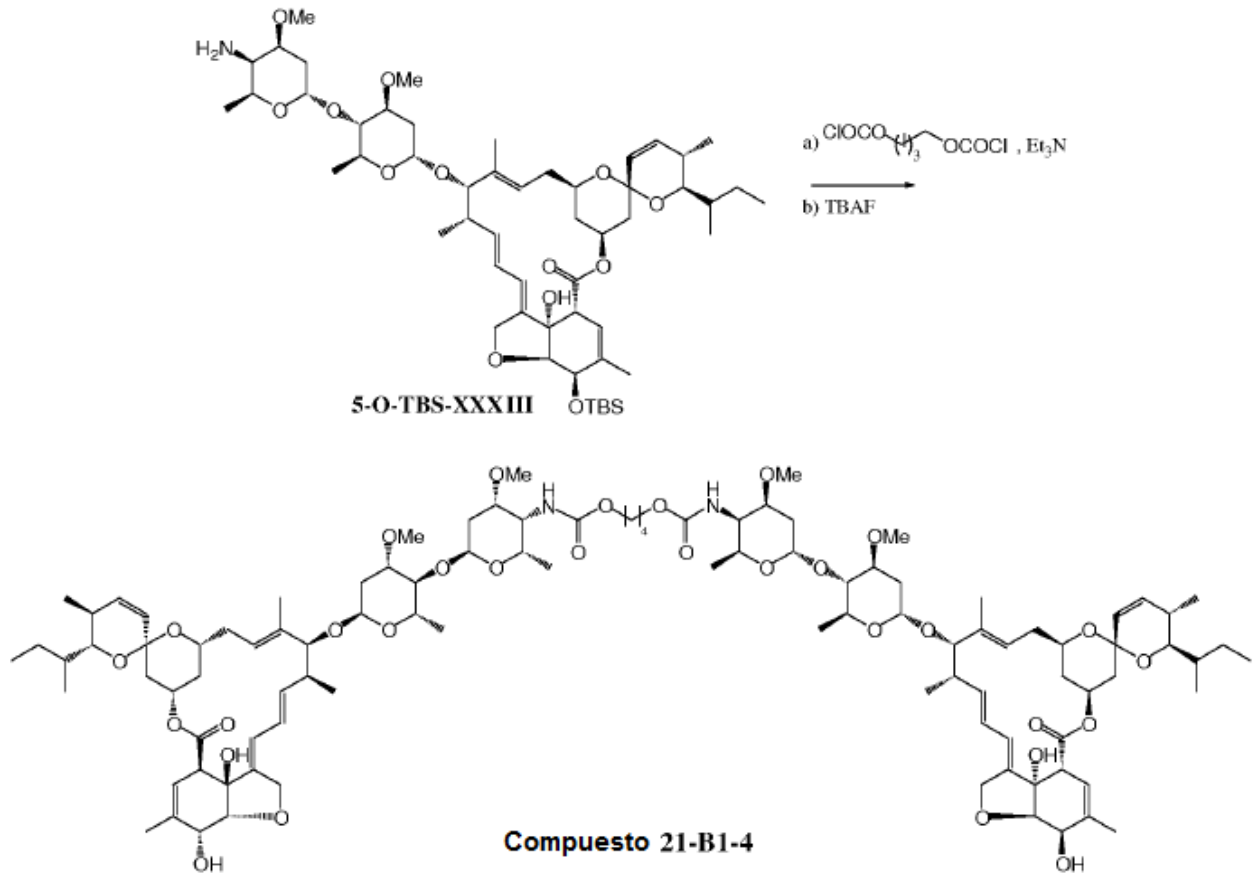
65



[0276] Dos moléculas de un derivado de 5-O-TBS-4"-epiamino avermectina (5-O-TBS-XXXIII) se puede convertir en un producto dimérico (XXXVII) con un cloruro de bis-acilo en condiciones básicas. La protección del grupo 5-hidroxi con un grupo protector, tal como t-butildimetilsililo, puede o no ser necesaria antes de la formación del producto dimérico.

Ejemplo 4

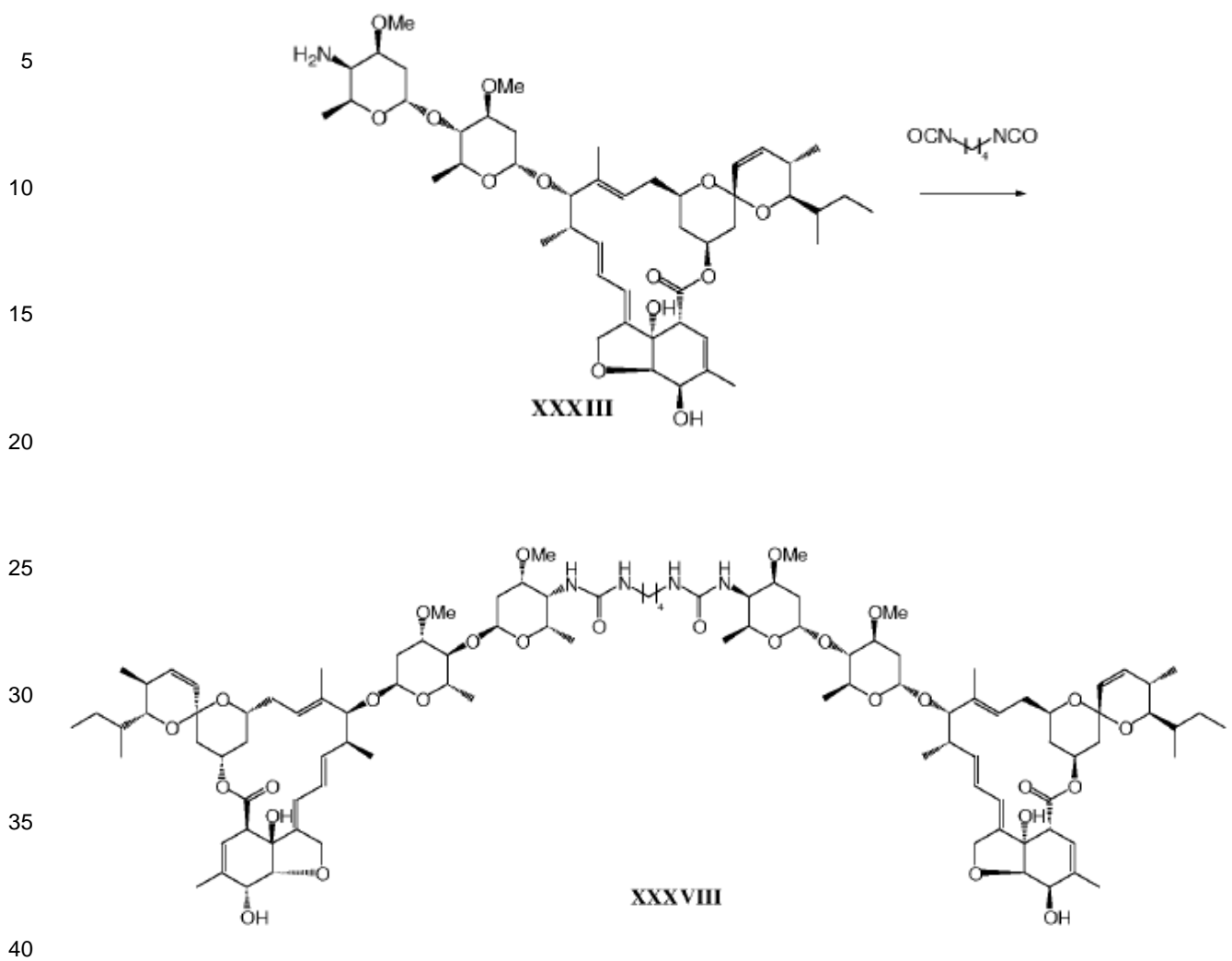
[0277]



[0278] Dos moléculas de una 5-O-TBS-4"-epiamino avermectina XXXIII se pueden convertir en un "producto dimérico 21-B1-4 (véase la tabla 3) con un bis-cloroformiato en condiciones básicas. La protección del grupo 5-hidroxi con un grupo protector, tal como t-butildimetilsililo, puede o no ser necesaria antes de la formación del producto dimérico.

Ejemplo 5

[0279]



[0280] Dos moléculas de un derivado de 4''-epiamino avermectina XXXIII se convierten en un producto dimérico (XXXVIII) con un bis-isocianato.

45 Ejemplo 6

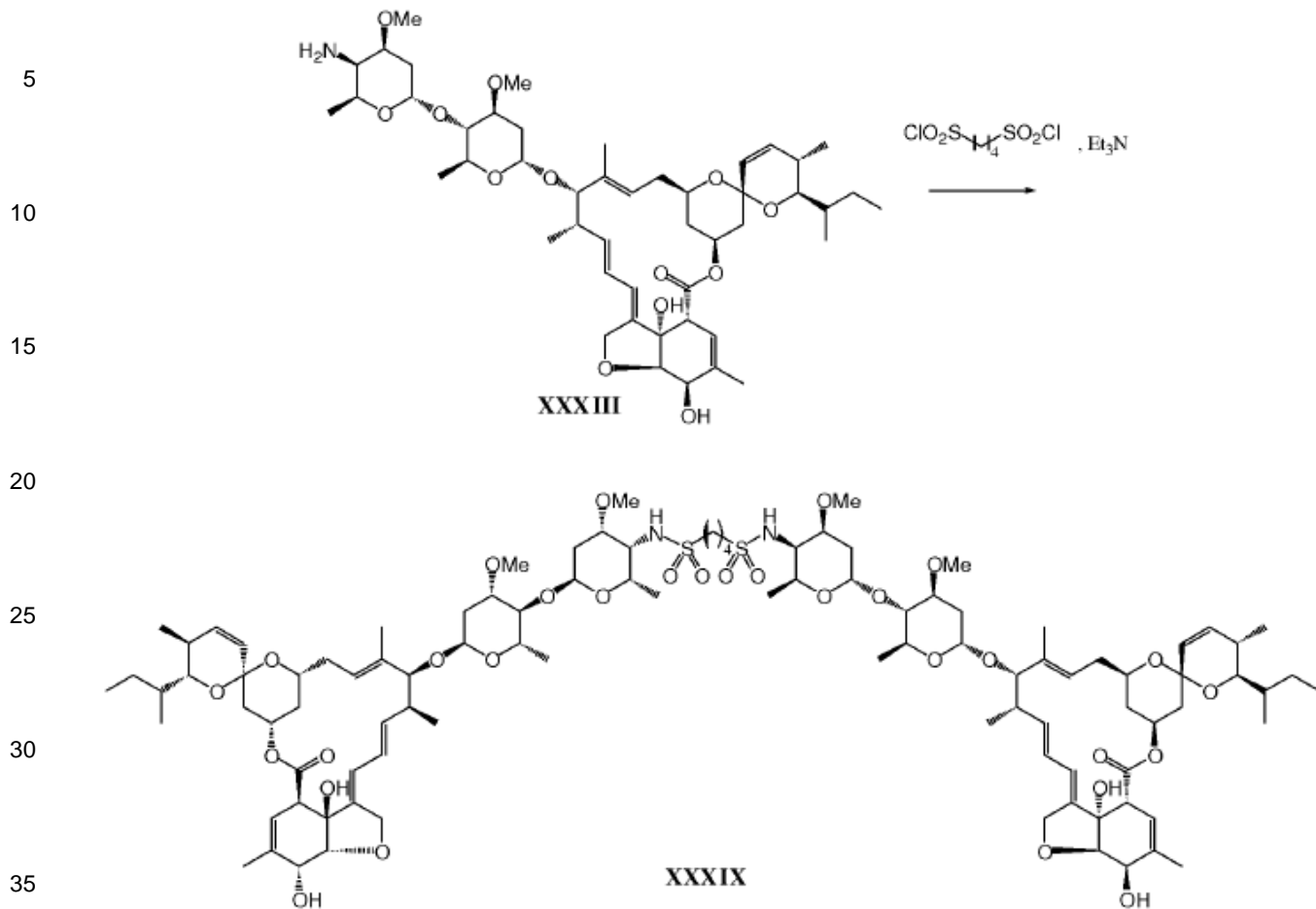
[0281]

50

55

60

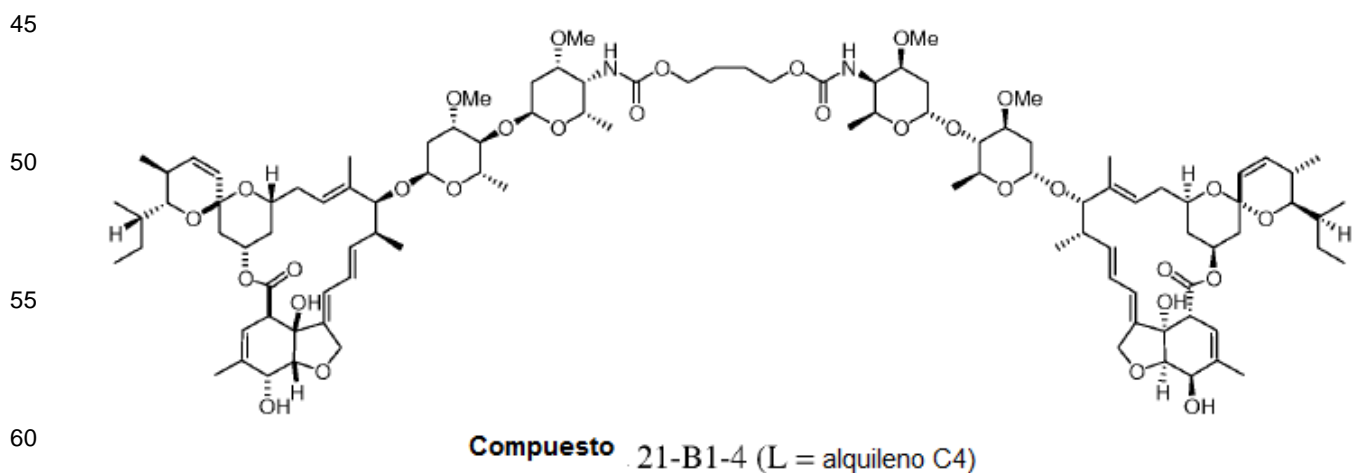
65



[0282] Dos moléculas de un derivado de 4''-epiamino avermectina se convierten en un producto dimérico (XXXIX) con un cloruro de bis-sulfonilo en condiciones básicas.

Ejemplo 7

[0283]

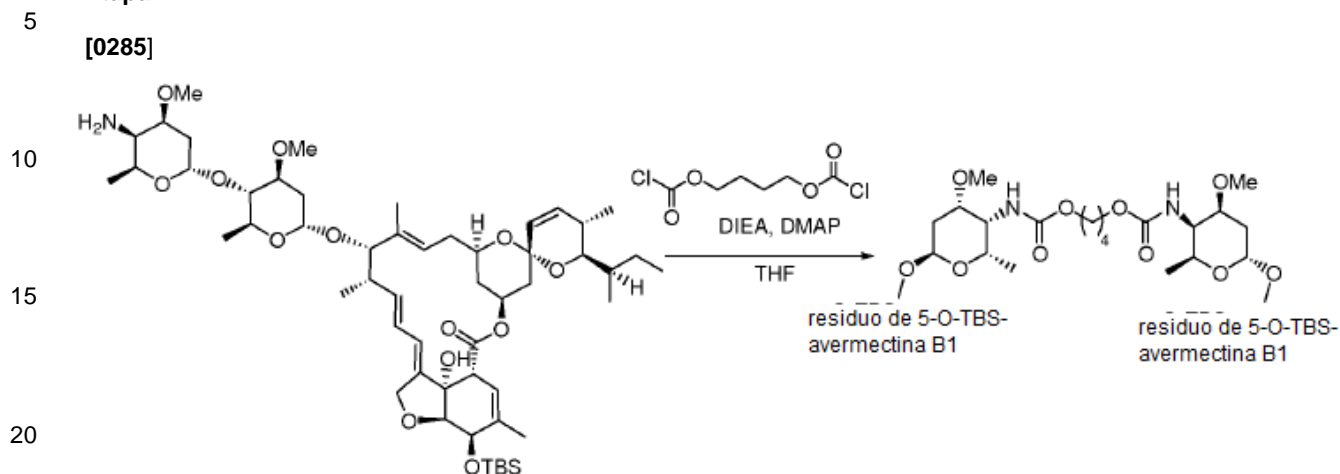


[0284] El compuesto 21-B1-4 se preparó haciendo reaccionar un compuesto 4''-epiamino avermectina protegido con 5-O-terc-butildimetilsililo con un reactivo de bis-cloroformiato en presencia de la base voluminosa diisopropilamina

(DIEA) y dimetilaminopiridina (DMAP). El producto deseado se formó después de la eliminación del grupo protector de sililo.

Etapa 1:

[0285]

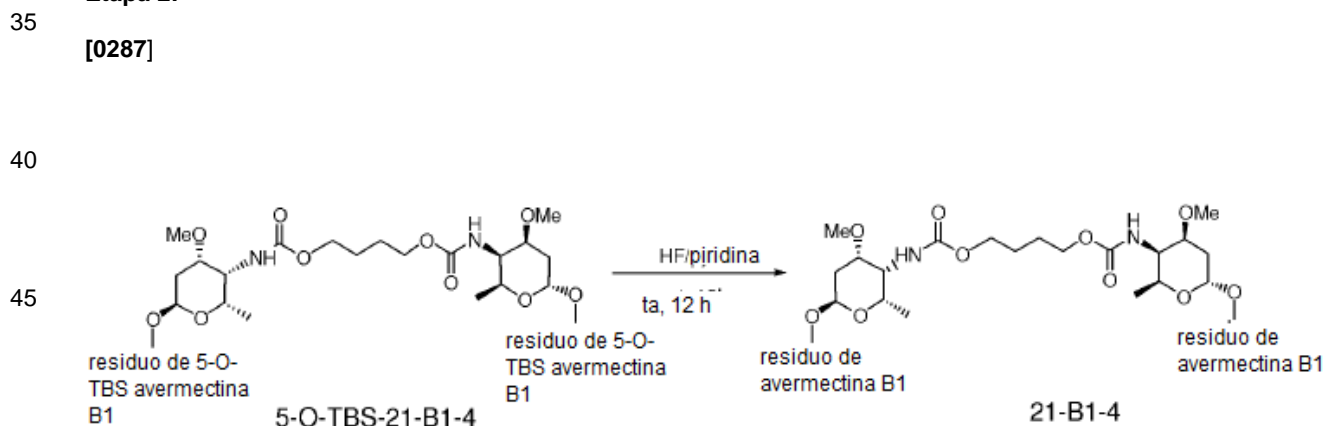


25 [0286] Se añadió bis(cloroformiato) de 1,4-butanodiol (29 mg, 0,135 mmol, 1,0 equiv) a una solución de 4"-epi-amino-5-O-TBS-4"-desoxi-avermectina B1 (400 mg, 0,406 mmol, 3,0 equiv), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (70 mg, 0,54 mmol, 4,0 equiv) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (4 mg, 0,033 mmol, 0,24 equiv) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C, y a continuación se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro.

30 Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyente para dar 150 mg (53%) del compuesto dímero protegido con 5-O-TBS como un polvo amarillo.

Etapa 2:

[0287]



55 [0288] Se agitó durante la noche a temperatura ambiente una solución de dímero protegido con 5-O-TBS de la Etapa 1 (150 mg, 0,071 mmol, 1,00 equiv) en 4 ml de solución de HF-piridina (preparada por dilución de 25 g de solución HF-piridina al 70% con 27,5 ml de tetrahidrofurano anhidro, a continuación la adición de 12,5 ml de piridina a 0°C y agitación de la suspensión durante 5 min). El valor pH de la solución de reacción se ajustó a 6 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar

60 95 mg (71%) del compuesto de dímero de lactona macrocíclico 21-B1-4 como un sólido amarillento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,87 (br d, J = 10,0 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 5,76-5,70 (m, 4H), 5,57 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,40 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,37 (m, 2H), 4,99 (br d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,15-4,2 (m, 4H), 3,98 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,90-3,78 (m, 6H), 3,70-3,56 (m, 4H), 3,48 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 6H), 3,43 (s, 6H), 3,30 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 10H), 2,02 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 2H), 1,89 (s, 6H), 1,78 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 2H), 1,68-1,43 (m, 16H), 1,49 (s, 6H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz,

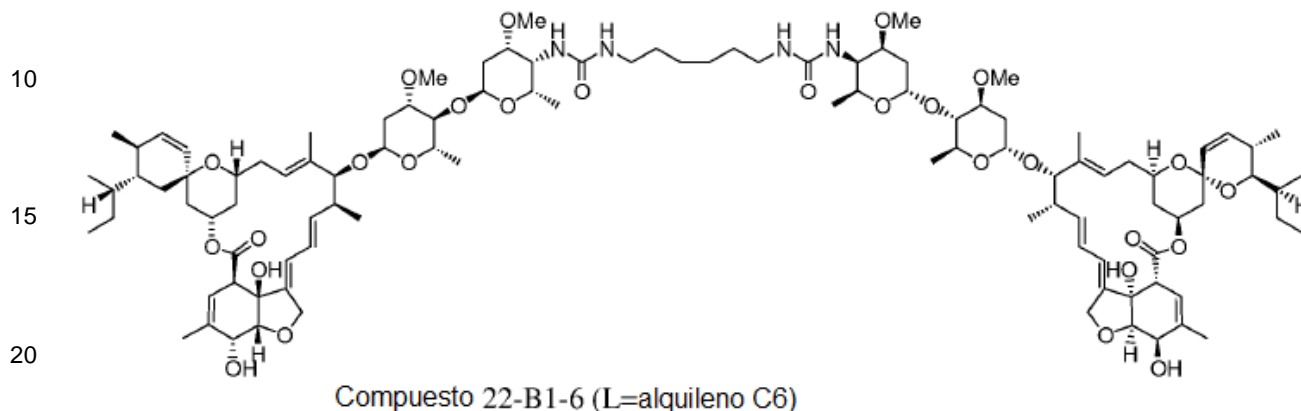
65

6H), 0,94 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,92 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 0,90 (dd, J = 12,5, 6,5 Hz, 2H). LC-MS (electrospray) m/z 1908 (M + Na⁺).

Ejemplo 8

5

[0289]

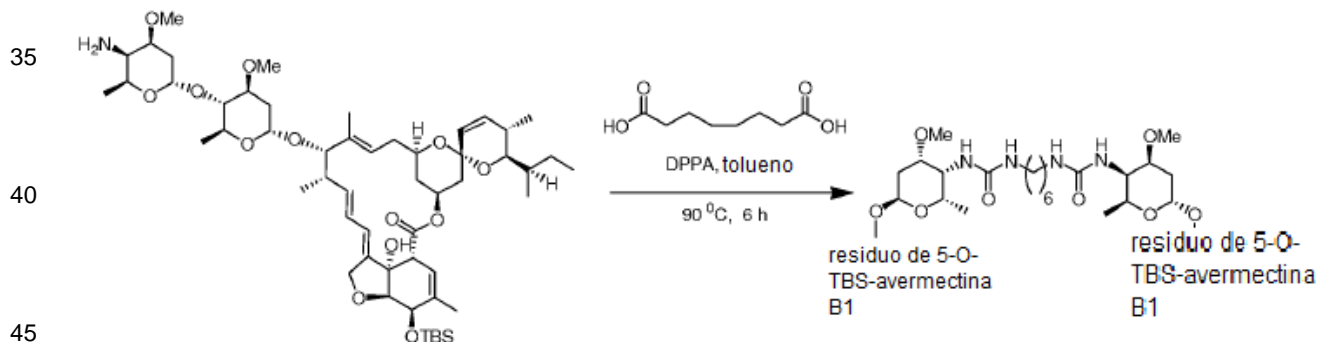


25 [0290] Se preparó un compuesto unido a bis-urea mediante la reacción de 4''-epi-amino-5-O-TBS-4''-desoxi-avermectina B1 con un ácido bis-carboxílico en presencia del agente de acoplamiento de péptidos difenilfosforil azida (DPPA). La eliminación del grupo protector sililo proporcionó el compuesto deseado.

Etapa 1:

30

[0291]



50 [0292] Se añadió DPPA (380 mg, 1,38 mmol, 3,0 equiv) a una solución de 4''-epiamino-5-O-TBS-4''-desoxi-avermectina B1 (1,0 g, 1,01 mmol, 2,2 equiv), ácido octanodioico (80 mg, 0,46 mmol, 1,0 equiv) y trietilamina (140 mg, 1,38 mmol, 3,0 equiv) en tolueno (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 6 horas a 90°C, se lavó con HCl acuoso diluido (1,0 M, 20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina acuosa saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 400 mg (41%) del compuesto dímero protegido con 5-O-TBS como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

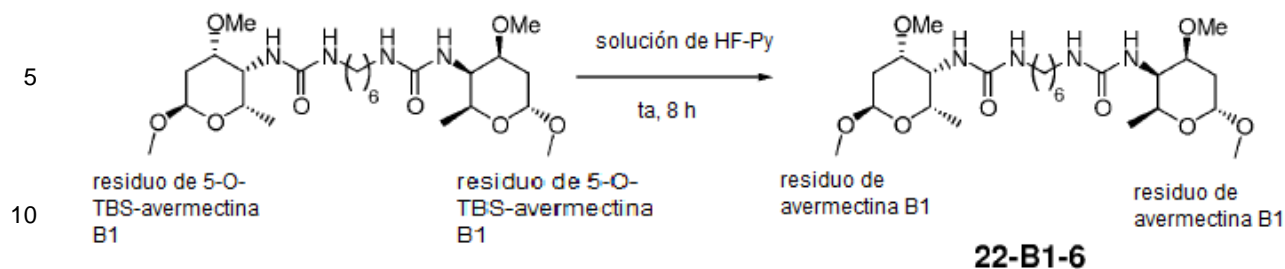
55

Etapa 2

[0293]

60

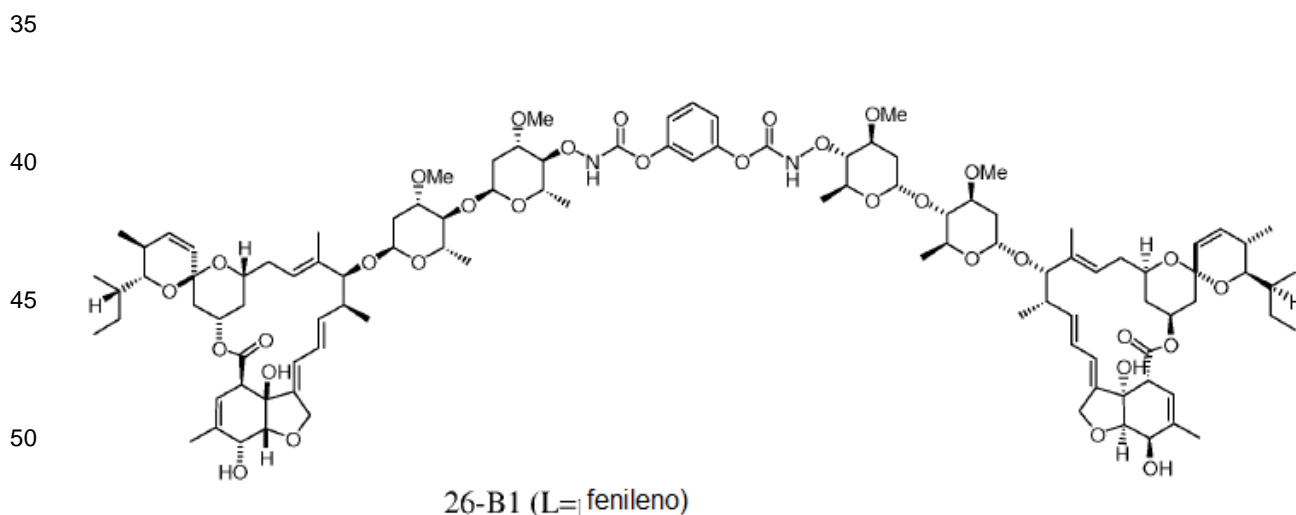
65



15 **[0294]** Se agitó durante 8 h a temperatura ambiente una solución del compuesto dímérico protegido con 5-O-TBS de la Etapa 1 (400 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv) en 15 ml de solución de HF-piridina (preparada por dilución de 25 g de solución HF-piridina al 70% con 27,5 ml de tetrahidrofurano anhidro, a continuación la adición de 12,5 ml de piridina a 0°C y agitación de la suspensión durante 5 min). El valor pH de la solución de reacción se ajustó a 6 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina acuosa saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1) como eluyente para dar 70 mg (19%) del compuesto dímérico 22-B1-6 como un polvo de color amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,87 (br d, J = 10,0 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 5,80-5,74 (m, 4H), 5,57 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,43 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,41 (m, 2H), 5,02 (br d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,32 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,93-3,78 (m, 6H), 3,76-3,55 (m, 4H), 3,48 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 6H), 3,43 (s, 6H), 3,31 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 3,24 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 10H), 2,05 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,78 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 2H), 1,70-1,35 (m, 16H), 1,47 (s, 6H), 1,30 a 1,20 (m, 4H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 0,88 (dd, J = 12,5, 6,5 Hz, 2H). LC-MS (electrospray) m/z 1934 (M + Na⁺).

30 Ejemplo 9

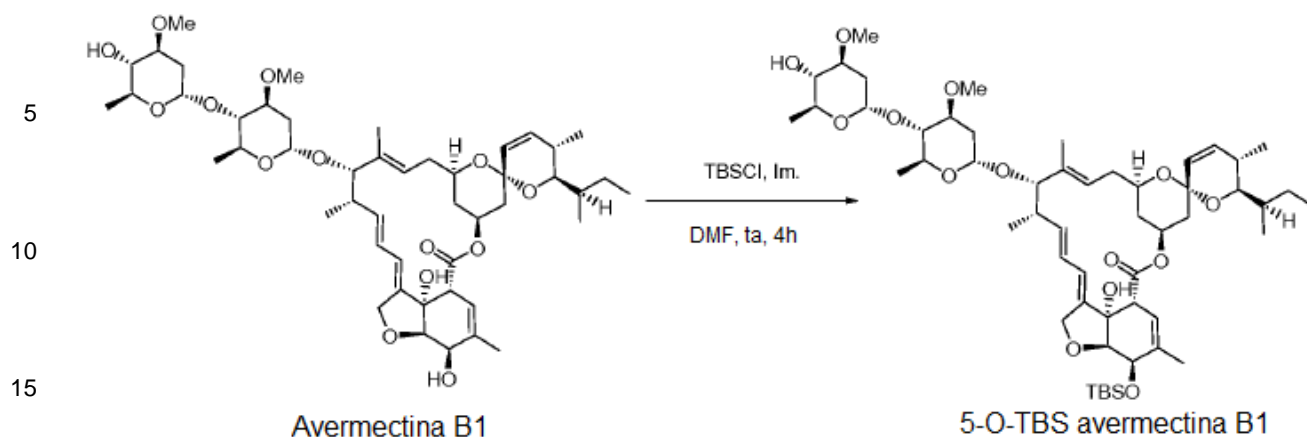
35 **[0295]**



55 Se preparó el compuesto 26-B1 mostrado arriba con un enlazador de arileno haciendo reaccionar una 4"-desoxi-4"-aminooxi avermectina B1 con benceno-1,3-dicloroformiato.

60 **Etapa 1: 5-O-TBS-avermectina B₁**

65 **[0296]**



20

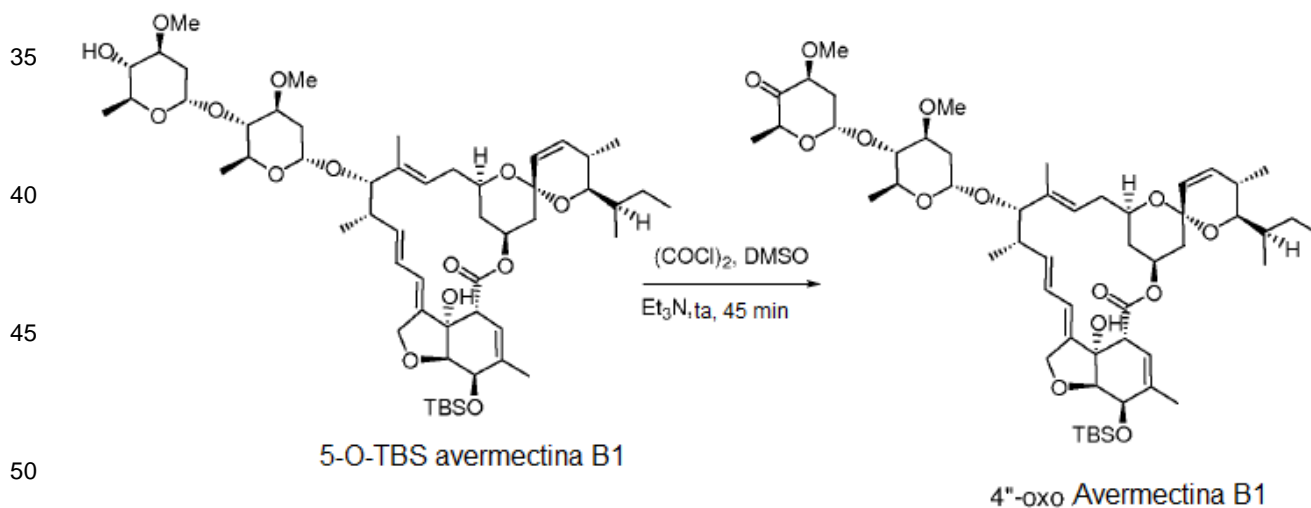
25

[0297] A una solución de avermectina B₁ (43,7 g, 50,0 mmol, 1,0 equiv) e imidazol (18,7 g, 275 mmol, 5,5 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) se añadió una solución de terc-butilclorodimetilsilano (18,9 g, 125 mmol, 2,5 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo vacío. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 a 1:2) como eluyente para dar 33,0 g (67%) de 5-O-TBS-avermectina B₁ como un sólido blanco. LC-MS (electrospray) *m/z* 1009 (M + Na⁺).

Etapa 2: 5-O-TBS-4"-oxoavermectina B₁

30

[0298]



55

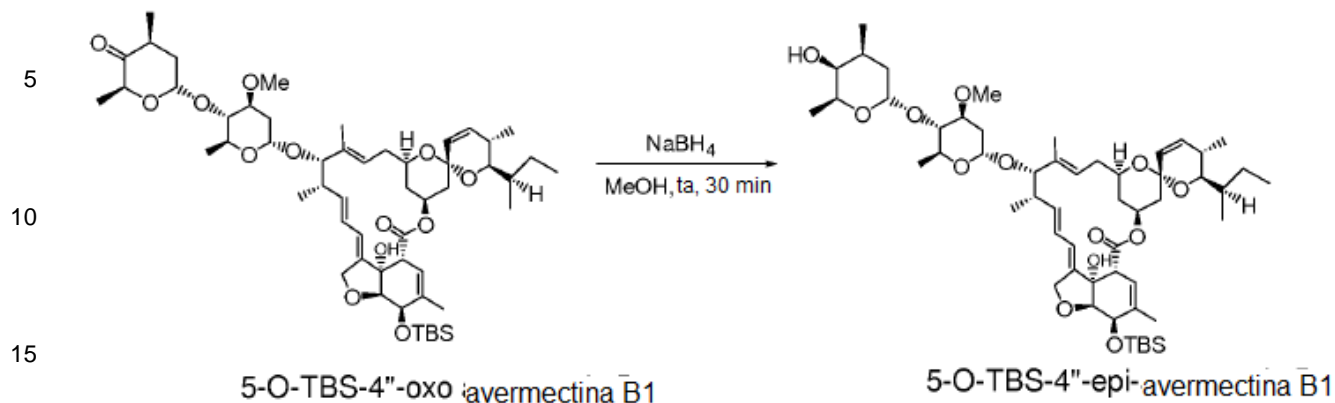
60

[0299] Se añadió dimetilsulfóxido (2,37 g, 30,36 mmol, 6,0 equiv) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (1,41 g, 11,13 mmol, 2,2 equiv) en diclorometano (25 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 min y se añadió una solución de 5-O-TBS-avermectina B₁ (5,0 g, 5,06 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (25 ml) gota a gota con agitación a -78°C durante 30 min, a continuación trietilamina (5,12 g, 50,6 mmol, 10,0 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 min a -60°C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 45 min. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 2) y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y eliminación del disolvente proporcionaron 4,9 g (98%) de 5-O-TBS-4"-oxoavermectina B₁ como un sólido amarillo. LC-MS (electrospray) *m/z* 1007 (M + Na⁺).

Etapa 3: 5-O-TBS-4"-epi-avermectina B₁

65

[0300]

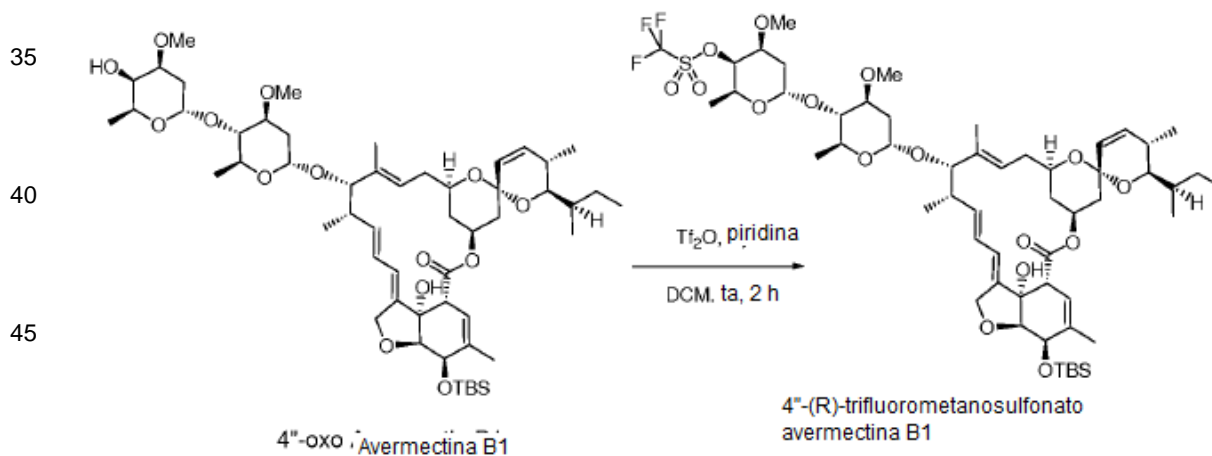


20 **[0301]** Se añadió borohidruro sódico (15 mg, 0,40 mmol, 2,0 equiv) en porciones a una solución de 5-O-TBS-4''-oxo avermectina B₁ (200 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv) en metanol (10 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (5 ml), se extrajo con diclorometano (30 ml x 2) y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y concentración bajo vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 a 1:3) como eluyente para dar 120 mg (60%) de 5-O-TBS-4''-epi-avermectina B₁ como un sólido amarillo (el subproducto menor 5-O-TBS-4''-avermectina B₁ se extrajo durante esta etapa); LC-MS (electrospray) m/z 1009 (M + Na⁺).

25

Etapa 4: 5-O-TBS-4''-desoxi-avermectina B₁-4''-(R)-trifluorometanosulfonato

30 **[0302]**



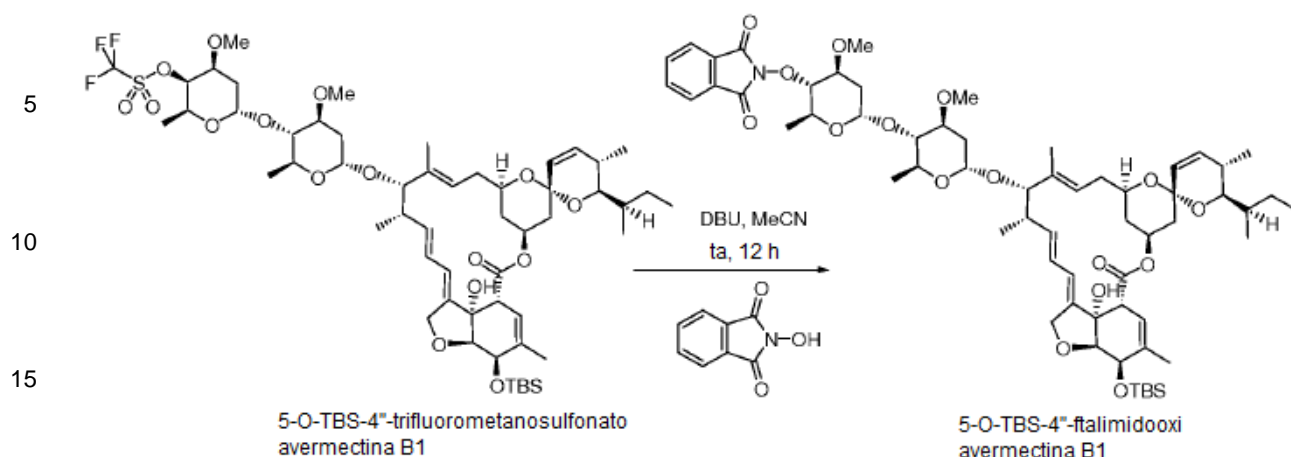
Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,77 g, 13,4 mmol, 4,0 equiv) a una solución de 5-O-TBS-4''-epi-avermectina B₁ (3,3 g, 3,34 mmol, 1,0 equiv) y piridina (2,11 g, 26,7 mmol, 8,0 equiv) en diclorometano (100 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 ml), y se lavó con HCl acuoso al 10% (10 ml x 2). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo vacío para dar 3,35 g (90%) de 5-O-TBS-4''-desoxi-avermectina B₁-4''-(R)-trifluorometanosulfonato como un sólido marrón LC-MS (electrospray) m/z 1141 (M + Na⁺).

55

60 **Etapa 5: 5-O-TBS-4''-desoxi-4'-(S)-ftalimidooxi avermectina B₁**

[0303]

65



20

25

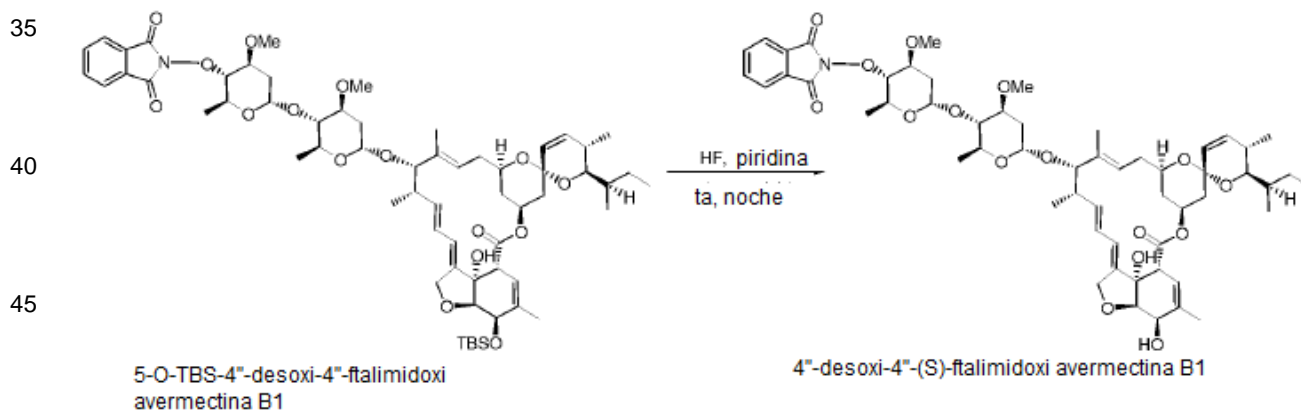
Se agitó una suspensión de *N*-hidroxiftalimida (2,93 g, 18 mmol, 6,0 equiv) y 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (1,82 g, 12 mmol, 4,0 equiv) en CH₃CN (40 ml) durante 30 min a temperatura ambiente y se añadió a una solución de 5-O-TBS-4''-desoxi-avermectina B₁-4''-(*R*)-trifluorometanosulfonato (3,35 g, 3,0 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (40 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15 a 1:5) como eluyente para dar 1,7 g (50%) de 5-O-TBS-4''-desoxi-4''-(*S*)-ftalimidooxi-avermectina B₁ como un sólido de color amarillo brillante. LC-MS (electrospray) *m/z* 1154 (M + Na⁺).

30

Etapla 6: 4''-desoxi-4''-(*S*)-ftalimidooxi-avermectina B₁

35

[0304]



50

55

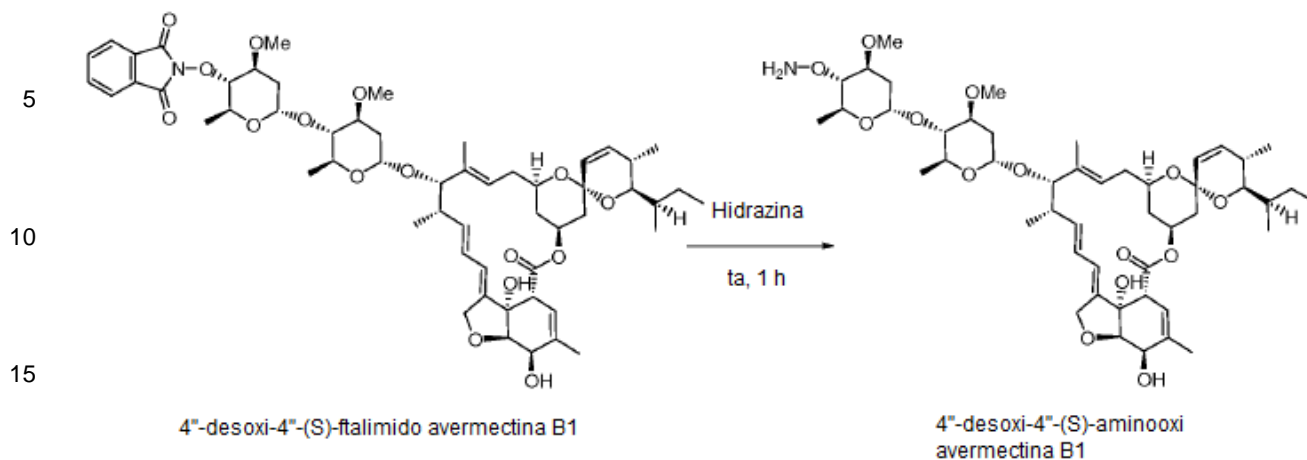
60

Se disolvió 5-O-TBS-4''-desoxi-4''-(*S*)-ftalimidooxi-avermectina B₁ (400 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv) en solución de HF-piridina (15 ml, preparada diluyendo 25 g de solución de HF-piridina al 70% con 27,5 ml de tetrahidrofurano anhidro, a continuación, adición de 12,5 ml de piridina a 0°C y agitación de la suspensión durante 5 min). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5 a 1:2) como eluyente para dar 172 mg (48%) de 4''-desoxi-4''-(*S*)-ftalimidooxi-avermectina B₁ como un polvo blanco. LC-MS (electrospray) *m/z* 1040 (M + Na⁺).

65

Etapla 7 4''-desoxi-4''-(*S*)-aminooxi-avermectina B₁

[0305]



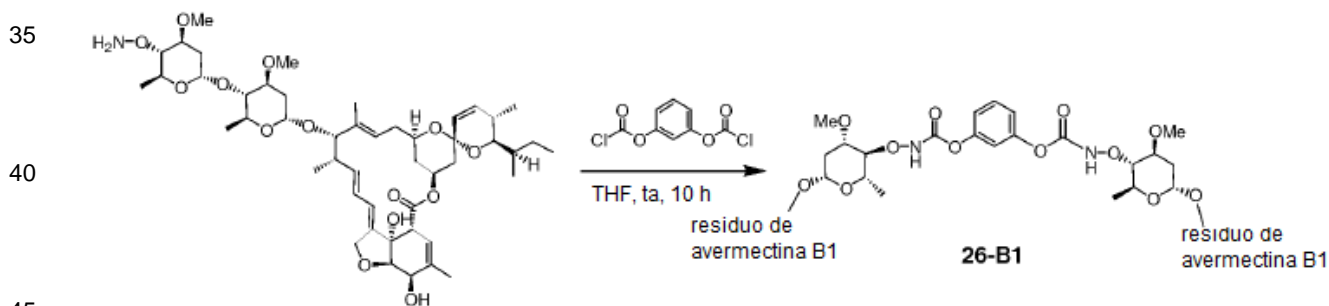
20

25

Se añadió monohidrato de hidrazina (8,1 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv) a una solución de 4''-desoxi-4''-(S)-ftalimidooxi-avermectina B₁ (86 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv) en etanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y eliminación del disolvente, el residuo se recrystalizó a partir de diclorometano/hexano (10:1) para dar 60 mg (68%) de 4''-desoxi-4''-(S)-aminooxi-avermectina B₁ como un polvo blanco. LC-MS (electrospray) m/z 910 (M + Na⁺).

Etapa 8: Compuesto 26-B1

[0306]



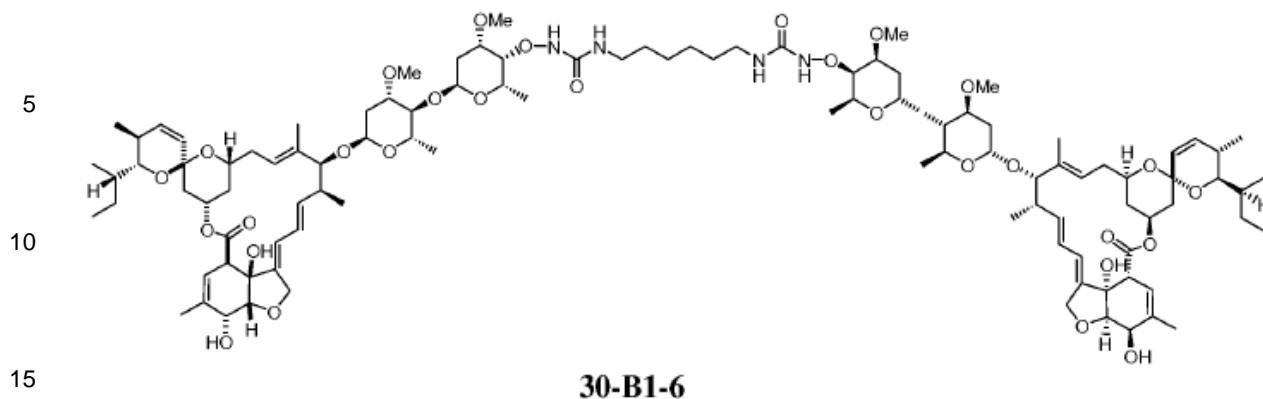
50

55

Se añadió benceno-1,3-dicloroformiato (2,4 mg, 0,01 mmol, 1,0 equiv) a una solución de 4''-desoxi-4''-(S)-aminooxi-avermectina B₁ (26,6 mg, 0,03 mmol, 3,0 equiv) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) a 0°C en un tubo de 10 ml. La solución resultante se agitó durante 10 h a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con metanol/diclorometano (1:60 a 1:50) como eluyente para dar 14,3 mg (74%) de 26-B como un polvo blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 5,87 (br d, J = 10,0 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 5,77-5,50 (m, 4H), 5,36 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 5,27 (br s, 2H), 5,23 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,13 (m, 2H), 4,83 (br d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,57 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,85-3,63 (m, 6H), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,39 (s, 6H), 3,30 (s, 6H), 3,17 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,88 (s, 4H), 2,74 (s, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,32-2,07 (m, 10H), 2,02 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,58 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 2H), 1,65-1,40 (m, 8H), 1,48 (s, 6H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,89 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 0,80 (dd, J = 12,5, 6,5 Hz, 2H). LC-MS (electrospray) m/z 1960 (M + Na⁺).

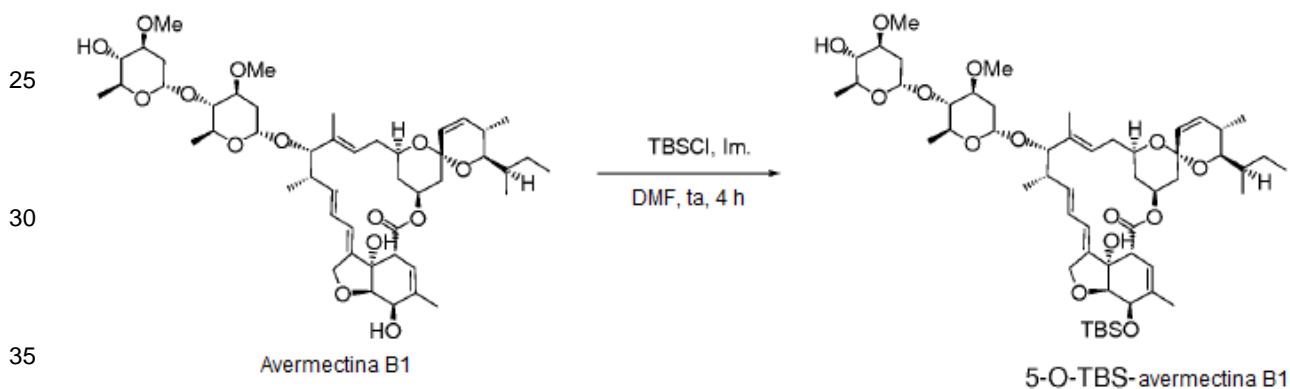
Ejemplo 10

[0307] Se preparó un dímero de avermectina B₁ mostrado a continuación en el que L es un enlazador alquileo C₆ y R₉ y R₁₀ son cada uno -ONHC(=O)NH- haciendo reaccionar 4''-aminooxi avermectina B₁ con un reactivo de bis-isocianato.



Etapas 1: 5-O-TBS-avermectina B₁

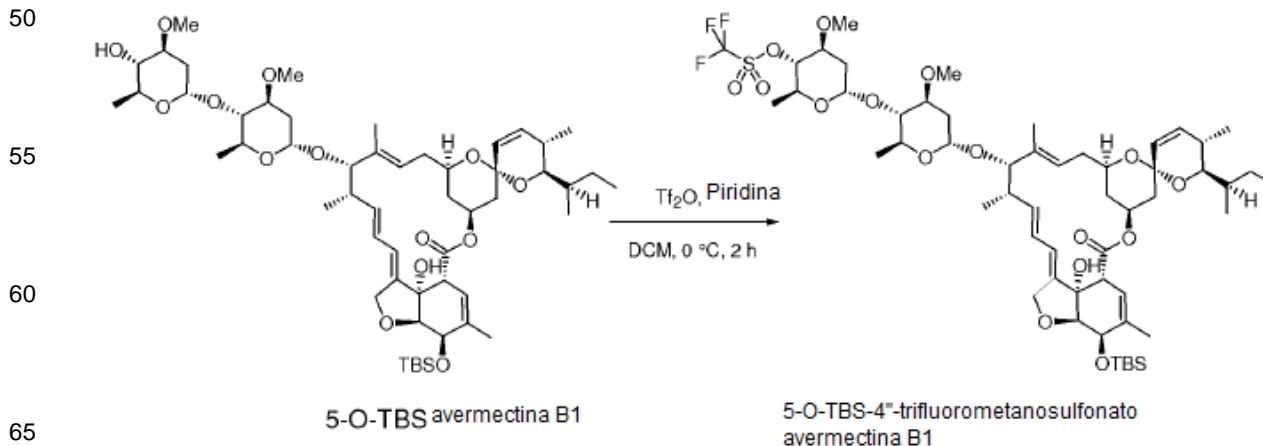
20 [0308]



40 A una solución de avermectina B₁ (43,7 g, 50,0 mmol, 1,0 equiv) e imidazol (18,7 g, 275 mmol, 5,5 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) se añadió una solución de terc-butilclorodimetilsilano (18,9 g, 125 mmol, 2,5 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró bajo vacío. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 a 1:2) como eluyente para dar 33,0 g (67%) de 5-O-TBS-avermectina B₁ como un sólido blanco. LC-MS (electrospray) *m/z* 1009 (*M* + Na⁺).

45 **Etapas 2: 5-O-TBS-4"-desoxi-avermectina B₁-4"-(S)-trifluorometanosulfonato**

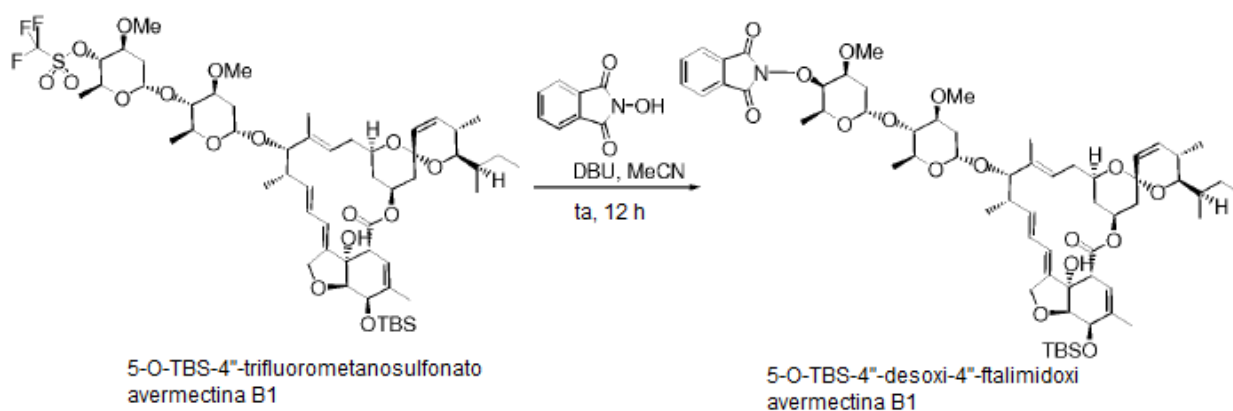
50 [0309]



Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (5,72 g, 20,28 mmol, 2,0 equiv) a una solución de 5-O-TBS-
 5 avermectina B₁ (10 g, 10,13 mmol, 1,0 equiv) y piridina (3,2 g, 40,51 mmol, 4,0 equiv) en diclorometano (150 ml) a
 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0°C en un baño de hielo/sal, se
 diluyó con diclorometano (100 ml), y se lavó con HCl acuoso al 10% (100 ml x 2) y solución salina acuosa saturada
 (100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo vacío. El
 residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo/diclorometano/acetato de
 10 etilo (10:2:1) como eluyente para dar 10 g (88%) de 5-O-TBS-4"-desoxi-4"-*(S)*-trifluorometanosulfonato como un sólido amarillo. LC-MS (electrospray) m/z 1141 (M + Na⁺).

Etapa 3: 5-O-TBS-4"-desoxi-4'-*(R)*-ftalimidooxi-avermectina B₁

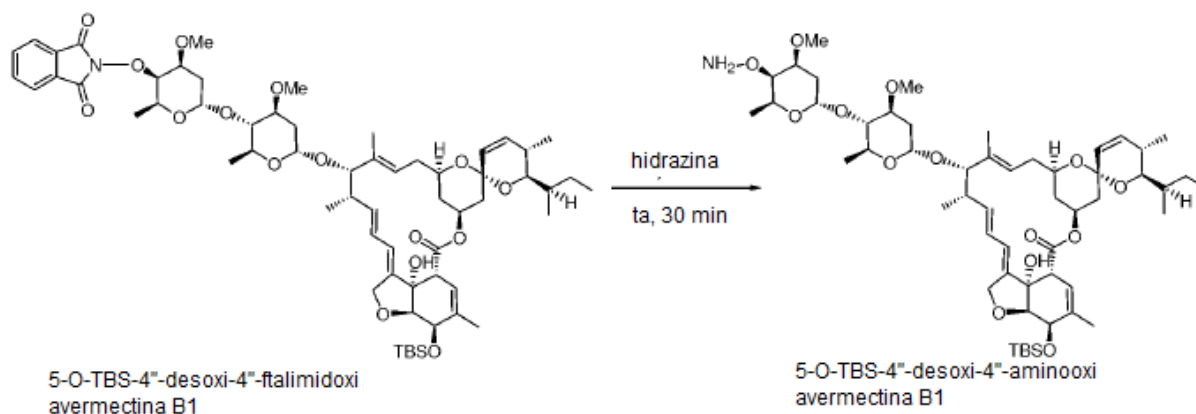
[0310]



35 Se agitó durante 30 min a temperatura ambiente una suspensión de *N*-hidroxiftalimida (8,63 g, 52,90 mmol, 6,0
 equiv) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (5,36 g, 35,21 mmol, 4,0 equiv) en acetonitrilo (100 ml) y se añadió a una
 solución de 5-O-TBS-4"-desoxi-avermectina B₁-4"-*(S)*-trifluorometanosulfonato (9,87 g, 8,82 mmol, 1,0 equiv) en
 acetonitrilo (100 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se concentró bajo
 40 vacío, se diluyó con diclorometano (100 ml), y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml x 2) y se secaron sobre sulfato
 de sodio. Después de la filtración y eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna
 sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) como eluyente para dar 4,0 g (40%) de 5-O-TBS-4"-
 desoxi- 4"-*(R)*-ftalimidooxi avermectina B₁ como un sólido amarillo claro. LC-MS (electrospray) m/z 1154 (M + Na⁺).

Etapa 4: 5-O-TBS-4"-desoxi-4'-*(R)*-aminooxi-avermectina B₁

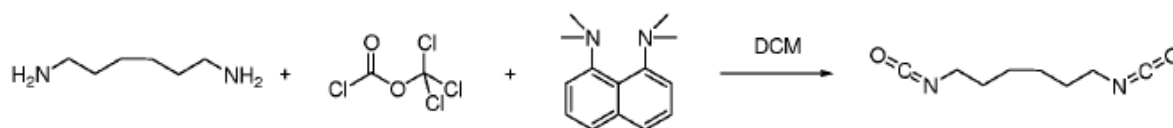
[0311]



Se añadió monohidrato de hidrazina (18 mg, 0,33 mmol, 1,5 equiv) a una solución de 5-O-TBS-4"-desoxi-4"-(*R*)-ftalimidooxi-avermectina B₁ (250 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv) en etanol (15 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5 a 1:2) como eluyente para dar 0,16 g (73%) de 5-O-TBS-4"-desoxi-4"-(*R*)-aminooxi-avermectina B₁ como un sólido amarillo claro. LC-MS (electrospray) m/z 1025 (M + Na⁺).

Etapa 5: 1,6-diisocianatohexano

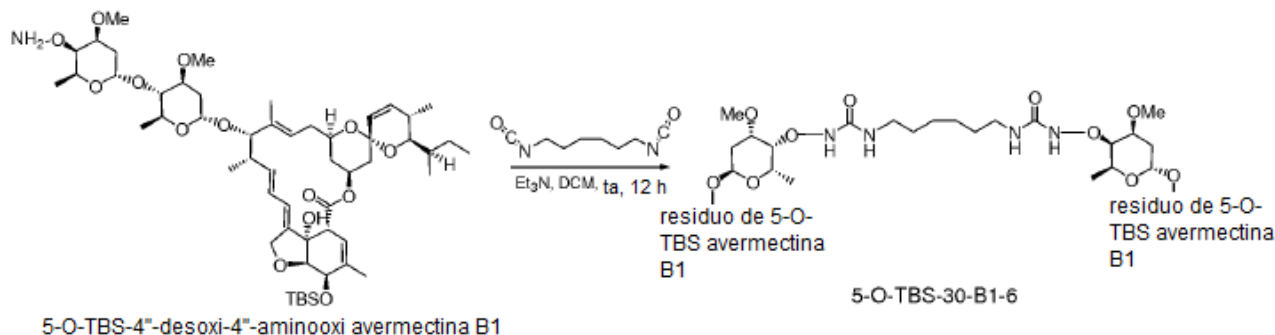
[0312]



Se añadió gota a gota difosgeno (238 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv) a una solución de hexano-1,6-diamina (116 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) y N¹,N¹,N⁸,N⁸-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (857 mg, 4,0 mmol, 4,0 equiv) en diclorometano (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0°C, se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con HCl acuoso 1 M (10 ml x 3) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (10 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada (20 ml), se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para dar 101 mg (60%) de 1,6-diisocianatohexano como un aceite amarillo brillante.

Etapa 6: 5-O-TBS-30-B1-6

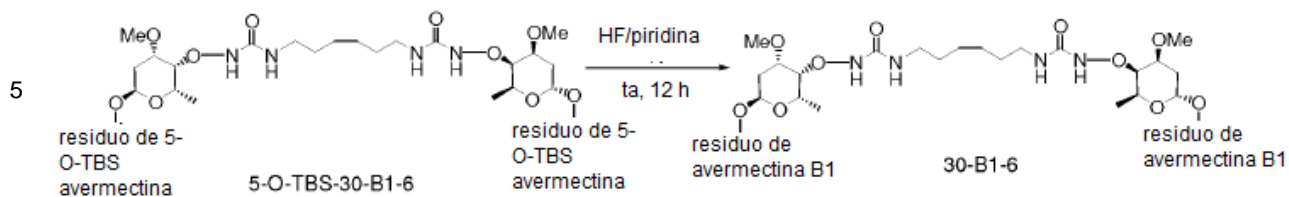
[0313]



A una solución de 5-O-TBS-4"-desoxi-4"-(*R*)-aminooxi-avermectina B₁ (105 mg, 0,105 mmol, 2,1 equiv) y trietilamina (15,2 mg, 0,15 mmol, 3,0 equiv) en diclorometano (5 ml) se añadió 1,6-diisocianatohexano (8,4 mg, 0,05 mmol, 1,0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 h, se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con HCl acuoso 1 M (10 ml x 3) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (10 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada (10 ml), se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (150:1 a 50:1) como eluyente para dar 50 mg (46%) de 5-O-TBS-30-B1-6 como un sólido de color amarillo brillante.

Etapa 7: 30-B1-6

[0314]



10 Se agitó durante 12 h a temperatura ambiente una solución de 5-O-TBS-30-B1-6 (50 mg, 0,023 mmol, 1,0 equiv) en 2 ml de solución de piridina-HF (preparada mediante dilución de 25 g de una solución de HF-piridina al 70% con 27,5 ml de THF anhidro, a continuación, adición de 12,5 ml de piridina a 0°C y agitación de la suspensión durante 5 min.). El valor de pH de la solución de reacción se ajustó a 6 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina acuosa saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1) como eluyente para dar 30 mg (67%) de 30-B1-6 como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,88 (br d, J = 10,0 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 5,80-5,72 (m, 4H), 5,59 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,44-5,32 (m, 4H), 5,01 (br d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,32 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,94-3,79 (m, 6H), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,48 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,47 (s, 6H), 3,36 (s, 6H), 3,31 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,30-3,14 (m, 4H), 3,18 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 10H), 2,05 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,81 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 2H), 1,75-1,40 (m, 16H), 1,52 (s, 6H), 1,40-1,20 (m, 4H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 0,88 (dd, J = 12,5, 6,5 Hz, 2H). LC-MS (electrospray) m/z 1966 (M + Na⁺).

15

20

25

Actividad biológica contra parásitos de animales

Actividad contra *Caenorhabditis elegans*

30 [0315] Se analizan compuestos formulados en 100% de DMSO en placas de microtitulación que contienen 50 µl de medio de crecimiento de nematodos, 1% E. coli y 20 L1 *C. elegans*. La eficacia de un compuesto se determina basándose en la motilidad de las larvas en comparación con la motilidad promedio de los pocillos de control que contienen DMSO solamente. Se lleva a cabo un ensayo de respuesta a la dosis con compuestos con una reducción > 80% en la motilidad en el ensayo principal para determinar un valor de EC₅₀. Los compuestos 21-B1-4, B1-5-22, 22-B1-6, 27-B1, 28-B1-4, B1-6-29, 30-B1-6 y B1-4-33 se midieron para tener valores de EC₅₀ inferiores a 0,5 ppm en este ensayo.

35

Actividad contra *Haemonchus contortus*

40 [0316] Se analizan compuestos formulados en 100% de DMSO en placas de microtitulación que contienen 50 µl de medio de nematodos, 7% suspensión fecal y 20 L1 *H. contortus*. La eficacia de un compuesto se determina basándose en la motilidad de las larvas en comparación con la motilidad promedio de los pocillos de control que contienen DMSO solamente. Se calcula un valor de MIC90 mediante la determinación de la dosis más baja a la que había una reducción del 90% en la motilidad en comparación con los pocillos de control. Se midieron los compuestos 21-B1-4, B1-5-22, 22-B1-6, 27-B1, 28-B1-4, B1-6-29, 30-B1-6, B1-4-31, 32-B1-4 y 33-B1-4 para tener valores de MIC90 inferiores a 0,5 ppm en este ensayo.

45

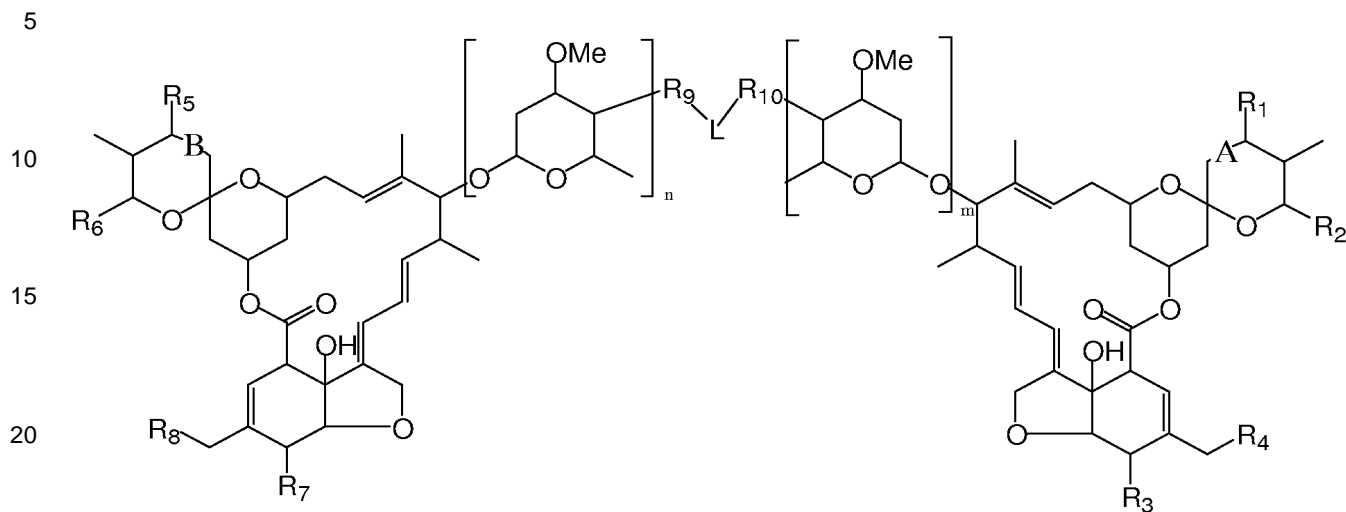
Actividad contra *Aedes aegypti*

50 [0317] Se analizan compuestos formulados en 100% de DMSO en placas de microtitulación que contienen 180 µl de medio de 1X caldo Luria y 10 larvas de *A. aegypti* neonatas. La eficacia de un compuesto se determina basándose en la motilidad de las larvas en comparación con la motilidad promedio de los pocillos de control que contienen DMSO solamente. Se lleva a cabo un ensayo de respuesta a la dosis con compuestos con una reducción > 80% en la motilidad en el ensayo principal para determinar un valor de EC₅₀. Los compuestos seleccionados se hacen avanzar a ensayos secundarios insecticidas. En este ensayo, se encontró que los compuestos 21-B1-4, 27-B1, 28-B1-4, B1-6-29 y 33-B1-4 tenían valores de EC₅₀ inferiores a 1 ppm.

55

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 25 en la que:
 A es un enlace simple o doble;
 B es un enlace simple o doble;
 R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, oxo, oximino o alcoxiimino, a condición de que R₁ es hidroxilo solamente cuando A es un enlace simple, y que R₅ es hidroxilo solamente cuando B es un enlace simple;
 R₂ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₈, o cicloalquilo C₃-C₈;
 R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo, metoxi, oxo, hidroxiimino, o alcoxiimino;
 R₄ y R₈ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁-C₈, benzoiloxi, di-alquil C₁-C₈amino benzoiloxi, (alcoxi C₁-C₈)_p, C₁-C₈ alquiltio, C₁-C₈ alquiltioalcoxi o oleandrosiloxi;
 R₉ y R₁₀ son independientemente grupos dirradicales seleccionados entre un enlace, O, NR₁₁, -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=S)-, -NR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -OC(=O)O-, -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)-, -N(R₁₁)C(=S)N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)₂-, -N(R₁₁)S(O)N(R₁₁)-, -N(R₁₁)S(O)-, -C(=NR₁₁)-, -C(=O)-, -C(=O)N(R₁₁)-, y -C(=S)N(R₁₁)-;
 R₁₁ es H o R₂;
 L es un enlazador dirradical seleccionado entre un enlace, alquileno C₁-C₂₀, alquenileno C₂-C₂₀, alquilileno C₂-C₂₀, cicloalquileno C₃-C₈, arileno, ariloxi arileno, heteroarileno, o cualquier combinación de los mismos, que pueden contener opcionalmente un átomo de N, O, S, P, o Si; y
 en la que dicho enlazador puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre ciano, nitro, hidroxilo, halógeno, O, N, S, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, oxo, oximino, y alcoxiimino;
 m y n son independientemente 0, 1, ó 2; y
 p es 1-3; en la que R₉ y R₁₀ pueden estar conectados a cualquiera de dos átomos del enlazador L.
- 30
35
40
45
50
55
60
65
2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que:
 A y B son ambos dobles enlaces; y
 n y m son 2.
3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que:
 A y B son ambos enlaces simples; y
 n y m son 2.
4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R₃ y R₇ son independientemente hidroxilo o metoxi; y R₂ y R₆ son independientemente sec-butilo o iso-propilo.
5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo.
6. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que L es alquileno C₁-C₂₀ o arileno; y R₉ y R₁₀ son independientemente O, NR₁₁, -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, -OC(=O)O-, -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)- o -N(R₁₁)S(O)₂-, -N(R₁₁)S(O)N(R₁₁)-.
7. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que:

- R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;
 R₂ y R₆ son independientemente sec-butilo, iso-propilo o ciclohexilo;
 R₃ y R₇ son hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
- 5 R₉ y R₁₀ son independientemente nitrógeno u oxígeno; y
 L es alquileo C₂-C₂₀ o arileno; y
 m y n son independientemente 0 ó 2;
8. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que:
- 10 R₁ y R₅ son independientemente hidrógeno o hidroxilo;
 R₂ y R₆ son independientemente sec-butilo, iso-propilo o ciclohexilo;
 R₃ y R₇ son hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
- 15 R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-,
 -OC(=O)O-, -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)- o -N(R₁₁)S(O)₂-, -N(R₁₁)S(O)N(R₁₁)-; y
 L es alquileo C₂-C₂₀ o arileno; y
 m y n son independientemente 0 ó 2.
9. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que:
- 20 A es un doble enlace;
 B es un doble enlace;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente iso-propilo o sec-butilo;
 R₃ y R₇ son hidroxilo o metoxi;
- 25 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente oxígeno o NR₁₁; y
 L es alquileo C₂-C₁₀ o arileno.
10. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que:
- 30 A es un doble enlace;
 B es un doble enlace;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente iso-propilo o sec-butilo;
 R₃ y R₇ son hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;
- 35 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-,
 -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)- o -N(R₁₁)S(O)₂-, y
 L es alquileo C₂-C₁₀ o arileno.
11. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que:
- 40 A es un enlace simple;
 B es un enlace simple;
 R₁ y R₅ son hidrógeno;
 R₂ y R₆ son independientemente iso-propilo o sec-butilo;
- 45 R₃ y R₇ son hidroxilo, metoxi o hidroxiimino;
 R₄ y R₈ son hidrógeno;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-,
 -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)- o -N(R₁₁)S(O)₂-, y
 L es alquileo C₂-C₁₀ o arileno.
- 50 12. Compuesto, según la reivindicación 10 u 11, en el que:
 R₃ y R₇ son hidroxilo;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-,
 o -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)-; y
- 55 L es alquileo C₂-C₁₀.
13. Compuesto, según la reivindicación 10 u 11, en el que:
 R₃ y R₇ son hidroxilo;
 R₉ y R₁₀ son independientemente -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-,
 o -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)-; y
- 60 L es fenileno.
14. Compuesto, según la reivindicación 12, en el que:
 R₉ y R₁₀ son independientemente -ONR₁₁C(=O)-, -ONR₁₁C(=O)O-, -ONR₁₁C(=O)NR₁₁-, o -N(R₁₁)C(=O)N(R₁₁)-;
- 65 R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; y
 m y n son 2.

- 5 15. Compuesto, según la reivindicación 12, en el que:
 R_9 y R_{10} son independientemente $-\text{ONR}_{11}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{ONR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{ONR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{11}-$, o $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})-$;
 R_{11} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$; y
 m y n son 0.
- 10 16. Compuesto, según la reivindicación 13, en el que:
 R_9 y R_{10} son independientemente $-\text{ONR}_{11}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{ONR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{ONR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{11}-$, o $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})-$;
 R_{11} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$; y
 m y n son 2.
- 15 17. Compuesto, según la reivindicación 13, en el que:
 R_9 y R_{10} son independientemente $-\text{ONR}_{11}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{ONR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{ONR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{11}-$, o $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})-$;
 R_{11} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$; y
 m y n son 0.
- 20 18. Composición para utilizar en el tratamiento o la prevención de una infección parasitaria en un animal que
comprende al menos un compuesto, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 19. Composición para combatir plagas en plantas o material de propagación vegetal que comprende al menos un
compuesto, según la reivindicación 1, o una sal agrícolamente aceptable del mismo, y un portador agrícolamente
aceptable.
- 30 20. Compuesto, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el
tratamiento o la prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal.
- 35 21. Procedimiento para combatir o controlar plagas en plantas en crecimiento, material de propagación vegetal,
material que contiene madera o material derivado de la madera, que comprende poner en contacto las plagas,
plantas, material de propagación vegetal, o el suelo o el agua en el que las plantas están creciendo, o el material
que contiene madera o material derivado de la madera, con una cantidad plaguicidamente eficaz de un compuesto
de fórmula (I), o una sal agrícolamente aceptable del mismo.
- 40
- 45