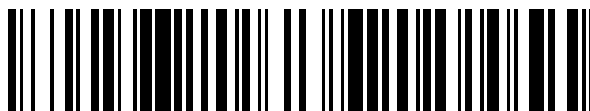


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 782**

51 Int. Cl.:

C07D 231/18 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

A01N 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2007 E 07796689 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2035390**

54 Título: **Compuestos derivados de 1-aril-5-alquil pirazol, procedimientos de fabricación y procedimientos de utilización de los mismos**

30 Prioridad:

05.07.2006 US 818585 P

24.04.2007 US 925913 P

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

29.03.2016

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**LEE, HYOUNG IK;
LE HIR DE FALLOIS, LOIC PATRICK;
TIMMONS, PHILIP REID;
CAWTHORNE, WILLIAM GLENN y
DE LEON, ADALBERTO PEREZ**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 564 782 T3

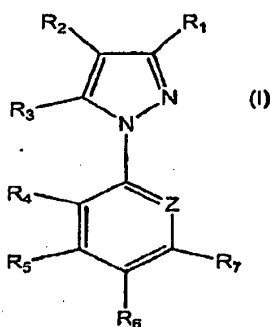
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos derivados de 1-aril-5-alkil pirazol, procedimientos de fabricación y procedimientos de utilización de los mismos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a compuestos de 1-aril-5-alkil pirazol, de fórmula general (I):



en la que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y p son como se definen a continuación; o una sal de los mismos y el uso de estos compuestos contra ectoparásitos, tales como insectos, artrópodos y ácaros.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Los animales, tales como mamíferos y aves, son a menudo susceptibles a la infestación por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y gusanos.

[0003] Los animales domésticos, tales como gatos y perros, a menudo se infestan con uno o más de las siguientes ectoparásitos:

- pulgas (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y similares),
- garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. y similares),
- ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y similares),
- piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognathus* sp., y similares), y
- moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., mosquitos (familia *Culicidae*) y similares).

[0004] Las pulgas son un problema particular porque no sólo afectan negativamente a la salud del animal o ser humano, sino que también causan un gran estrés psicológico. Además, las pulgas son también vectores de agentes patógenos en animales, tales como la tenia del perro (*Dipylidium caninum*), y también pueden transmitir patógenos a los seres humanos.

[0005] De manera similar, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica del animal o ser humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos que causan enfermedades en los seres humanos y los animales. Las enfermedades principales que son causadas por las garrapatas incluyen la borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* sp.) y rickettsiosis (también conocida como fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. En ocasiones, estas toxinas son fatales para el huésped, tal como en el caso de la garrapata de parálisis australiana, *Ixodes holocyclus*.

[0006] Además, los ácaros y los piojos son particularmente difíciles de combatir, ya que hay muy pocas sustancias activas que actúan sobre estos parásitos y requieren un tratamiento frecuente.

[0007] Del mismo modo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones por parásitos. Por ejemplo, el ganado se ve afectado por un gran número de parásitos. Del mismo modo, las plagas de artrópodos, tales como pulgas, piojos y garrapatas, y ácaros infestan aves de corral. Un parásito que es muy frecuente entre los animales de granja es la garrapata del género *Boophilus*, especialmente los de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *anulatus*. Las garrapatas, tales como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar debido a que viven en el pasto, donde los animales de granja pastan. Otros parásitos importantes de ganado vacuno y ovino son los siguientes, en orden decreciente de importancia:

(a) miasis, tales como *Dermatobia hominis* (conocida como Berna en Brasil), *Hypoderma*, y *Cochliomyia hominivorax*

(greenbottle); miasis en ovejas, tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como "blowfly strike" en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Estas son moscas cuya larva constituye el parásito de los animales;
 (b) moscas, aquellas cuya adulto constituye el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca del cuerno);
 (c) piojos, tales como *Linognathus vituli* etc.; y
 (d) ácaros, tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

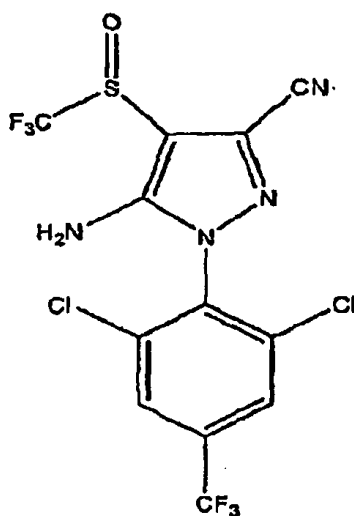
[0008] Los compuestos de la invención también pueden ser útiles contra plagas domésticas, incluyendo, pero no limitado a, la cucaracha, *Blatella* sp., polilla de la ropa, *Tineola* sp., escarabajo de las alfombras, *Attagenus* sp. y la mosca común *Musca domestica* y contra *Solenopsis invicta* (hormigas de fuego importadas), termitas, y similares.

[0009] Estos compuestos pueden ser útiles adicionalmente contra plagas agrícolas, tales como áfidos (*Acyrtosiphon* sp.), langostas, y gorgojos del algodón, así como contra plagas de insectos que atacan granos almacenados, tales como *Tribolium* sp., y contra estados inmaduros de insectos que viven en el tejido de la planta.

[0010] La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser perjudiciales para los animales, seres humanos y cultivos.

[0011] Los compuestos que exhiben un grado de actividad contra una amplia gama de ectoparásitos, incluyendo artrópodos e insectos, son conocidos en la técnica. Una de estas clases de compuestos es los arilpirazoles a los que se hace referencia, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 5.122.530.; 5.246.255; 5.576.429; 5.885.607; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.685.954; EP 0 234 119 y EP 0 295 117 (Patentes de Estados Unidos N° 5.232.940; 5.547.974; 5.608.077; 5.714.191; 5.916.618 y 6.372.774); EP 0 352 944 (Patente de Estados Unidos No. 4.963.575); EP 0 780 378 (Patente de Estados Unidos N° 5.817.588; 5.922.888; 5.994.386; 6.124.339; 6.180.798 y 6.395.906); EP 0 846 686 (Patente de Estados Unidos No. 6.069.157); y WO 98/28278, WO 98/28277 y EP 0231510.

[0012] Se sabe que los arilpirazoles poseen una excelente actividad contra insectos, tales como pulgas y garrapatas. El fipronil es un tipo específico de 1-N-aril pirazol que es particularmente eficaz contra pulgas y garrapatas y es el principio activo en Frontline® y Frontline Plus®. El Fipronil tiene la siguiente estructura química:



[0013] Sin embargo, los agentes ectoparasiticidas pueden variar en su eficacia a un parásito en particular, así como variar en el coste de producción. Además, los resultados de los agentes ectoparasiticidas no siempre pueden ser satisfactorios debido a, por ejemplo, el desarrollo de resistencia por el parásito al agente terapéutico, como es el caso, por ejemplo, con carbamatos, compuestos organofosforados y piretroides.

[0014] Se conoce de la literatura que las hidracinas pueden reaccionar con compuestos de 1,3-dicarbonilo para formar pirazoles. Por ejemplo, la patente US n° 6.750.230 se refiere a la síntesis de pirazoles no sustituidos en la posición uno o sustituidos por un grupo alqueno de 1,3-dicetonas. WO 01/32663 se refiere a la síntesis de compuestos tricíclicos de ácido pirazolcarboxílicos. WO 03/057674 se refiere a la síntesis de 4-sulfuro/sulfóxidopirazoles que llevan un grupo alquilo sustituido en la posición 1, que se pueden preparar a partir de la reacción de una 2-tio-1,3-dicetona 2 con una hidrazina (véase la página 24, el Esquema de Reacción 1). Sin embargo, no parecía haber ejemplos en los que este derivado de 2-tio-1,3-dicetona se produjera directamente por reacción de un reactivo de haluro de sulfenilo con compuestos de 1,3-dicetona.

[0015] WO 02/058690 y US 2004/0876627 se refieren a la síntesis de pirazoles que llevan un sustituyente de (2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-(trifluorometil)etil) por reacción entre una 1,3-dicetona y fenilhidrazina que llevan el sustituyente 1-

hidroxi-1-(trifluorometil) etilo (Esquema 4, página 11, US 2004/0876627). Se menciona la síntesis de un compuesto específico por este procedimiento, éster etílico del ácido 5-metil-1-[(1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico (US 2004/0876627, páginas 23 a 24, Ejemplo 8). Sin embargo, no parecía haber ejemplos en los que se prepara un pirazol 3,4,5-disustituido excepto en presencia de un grupo 5-amino o cuando las tres sustituciones son las mismas (metilo).

[0016] La síntesis de pirazoles 3-éster-4-sustituidos también se menciona en los US 2005/00020564 (página 10, Esquema 3).

[0017] Sin embargo, un problema general con la obtención de pirazoles por reacción de hidrazinas con compuestos de 1,3-dicarbonilo es la dificultad en la preparación de compuestos con regioselectividad, ya que existe una competencia en la reacción en los diferentes grupos carbonilo del compuesto de 1,3-dicarbonilo.

[0018] Por lo tanto, todavía hay una necesidad en la técnica de composiciones antiparasitarias más eficaces y de acción rápida para el tratamiento y protección de los animales, por ejemplo mamíferos, peces y aves, de una amplia gama de parásitos. Hay una necesidad en la técnica de una formulación antiparasitaria que sea fácil de usar en cualquier tipo de animal doméstico, con independencia de su tamaño y la naturaleza de su pelaje, y que no necesite ser rociado sobre todo el cuerpo del mamífero, pez o un pájaro. Además, la formulación debe ser eficaz durante un largo periodo de tiempo, reduciendo así el número de veces que se tiene que aplicar.

[0019] La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que tal documento esté disponible como técnica anterior a la presente invención.

OBJETIVOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

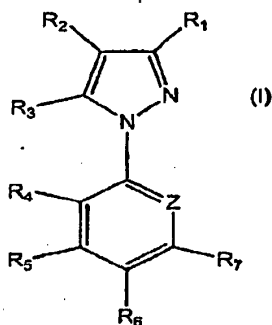
[0020] La invención proporciona, y es un objetivo de la invención es proporcionar nuevos compuestos, composiciones y usos de los mismos para el tratamiento o la profilaxis de parásitos de los animales (ya sea salvajes o domésticos), por ejemplo, animales de granja y animales de compañía, tales como gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado, con el objetivo de liberar a estos huéspedes de parásitos comúnmente encontrados por estos animales.

[0021] En consecuencia, es un objetivo de la invención no incluir dentro de la invención cualquier compuesto, composición y uso conocidos con anterioridad, de manera que el solicitante o solicitantes se reservan el derecho y por la presente expresan la exclusión de cualquier compuesto, composición y uso conocidos con anterioridad.

[0022] La invención también proporciona la destrucción efectiva y duradera de ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. La invención también puede ser eficaz contra endoparásitos, cestodos, nematodos, tales como filarias y gusanos del tracto digestivo de los animales y los seres humanos.

[0023] Los compuestos de 1-aril-5-alkil pirazol de la invención, solo o en combinación, son capaces de proporcionar una protección superior contra ectoparásitos que pueden incluir la velocidad de la eficacia, eficacia de larga duración (por ejemplo, durante un periodo de al menos un mes) y una mayor selectividad.

[0024] Un aspecto de la invención es proporcionar un compuesto de 1-aril-5-alkil pirazol de la fórmula (I):



en la que:

R₁ es ciano;
 R₂ es -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es un metilo, etilo, -CH₂F o -CHF₂;
 R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno o halógeno;
 R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;
 R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;
 Z es un átomo de nitrógeno o -C-R¹³;
 R₁₃ es metilo, cloro o fluoro; y

m es 0, 1 o 2; o
una sal del mismo.

[0025] Un segundo aspecto de la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo.

[0026] Un tercer aspecto de la presente invención es proporcionar composiciones para el tratamiento de animales contra ectoparásitos, en el que las composiciones comprenden los compuestos de la invención y un vehículo aceptable.

[0027] Un cuarto aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de las composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un animal contra un ectoparásito y/o endoparásito.

[0028] Un quinto aspecto de la presente invención es proporcionar una composición insecticida que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo aceptable.

[0029] Un sexto aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de compuestos de fórmula (I) o composiciones de los mismos en la fabricación de una composición para controlar plagas.

[0030] Un séptimo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de composiciones pesticidas, caracterizado porque los compuestos de fórmula (I) se mezclan con extensores y/o sustancias activas de superficie.

[0031] Un octavo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para controlar plagas en la agricultura, en el que se dejan un compuesto de fórmula (I) o composiciones del mismo actuar sobre las plagas y/o su medio o sobre las plantas, partes de plantas, semillas, suelos, áreas, maeriales o espacios a mantener libres de las mismas.

[0032] Un noveno aspecto es la presente invención es proporcionar compuestos de fórmula (I) o composición de los mismos para usar en el control de plagas, en particular insectos, arácnidos y nematodos que se encuentran en la agricultura, en bosques, en la protección de productos almacenados y en la protección de materiales, y también en el sector de la higiene.

[0033] Un décimo aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de compuestos de fórmula (I) o composiciones de los mismos para tratar plantas transgénicas.

[0034] Para los fines de esta solicitud, a menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen las definiciones citadas a continuación:

(1) Alquilo se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas; las referencias a grupos alquilo individuales son específicas para la cadena lineal (por ejemplo, butilo = *N*-butilo). En una realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1 a 20, en otra realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-8 átomos de carbono y en otra realización adicional de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1-4 átomos de carbono. Otros intervalos de número de átomos de carbono también se contemplan en función de la ubicación del grupo alquilo en la molécula;

(2) Alquenilo se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es de 1-3, en otra realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es uno. En una realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-20, en otra realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-8 y en otra realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-4. Otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y número de carbonos se contemplan también en función de la ubicación del grupo alquenilo en la molécula;

(3) Alquinilo se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es uno. En una realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-20, en otra realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-8 y en otra realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-4. Otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y número de carbonos se contemplan también en función de la ubicación del grupo alquenilo en la molécula;

(4) Arilo se refiere a una estructura de anillo aromático C₆-C₁₀. En una realización de arilo, el grupo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y fenilciclopropilo; en otra realización de arilo, el grupo es fenilo. Arilo se refiere a un arilo sustituido en dos sitios adyacentes.

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

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

(7) Alcanoiloxi se refiere a -OC(=O)-alquilo, en el que alcanoilo es como se define en (6);

(8) Alcanoilamino se refiere a -NH₂-C(=O)-alquilo, en el que alcanoilo es como se define en (6) y el grupo amino (NH₂) puede estar sustituido por alquilo tal como se define en (1);

(9) Aminocarbonilo se refiere a $\text{-NH}_2\text{-C(=O)}$, en el que el grupo amino (NH_2) puede estar sustituido por alquilo tal como se define en (1);

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

(11) Alquenoilo se refiere a -C(=O)-alquenoilo , en el que alquenoilo es tal como se define en (2);

5 (12) Alquinoilo se refiere a -C(=O)-alquinoilo , en el que alquinoilo es tal como se define en (3);

(13) Aroilo se refiere a -C(=O)-arilo , en el que arilo es tal como se define anteriormente;

(14) Ciclo como prefijo (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquinoilo) 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 estar separado y distinto de la definición de arilo anteriormente. En una realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es de 4-7 átomos de carbono; en otra realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es 3-4. Otros intervalos de número de carbonos también se contemplan dependiendo de la ubicación del grupo ciclo en la molécula;

(15) Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una sola sustitución a una sustitución perhalo (por ejemplo, como se ilustra con metilo como clorometilo ($\text{-CH}_2\text{Cl}$), diclorometilo (-CHCl_2), triclorometilo (-CCl_3));

(16) Heterociclo, heterocíclico o heterociclo se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, incluyendo grupos aromáticos (es decir, "hetarilo"), por ejemplo, sistemas anulares monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos.

25 **[0035]** Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido, sulfona tiamorfolinilo, 1,3- dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

35 **[0036]** Los grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4- oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

40 **[0037]** Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

45 **[0038]** 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 un compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol de la invención.

50 **[0039]** También cabe indicar que esta descripción y en las reivindicaciones y/o párrafos, el término "compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol" tal como se utiliza para describir la invención pretende incluir todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluye formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas con hasta 15% en peso de estructura cristalina) de los mismos.

55 **[0040]** Cabe indicar que en esta descripción y en particular en las reivindicaciones y/o párrafos, términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se le atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos; por ejemplo, que puede significar "incluye", "incluido", "que incluye", y similares; y que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tendrán el significado que se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos, por ejemplo, permiten elementos no citados explícitamente, pero excluyen los elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

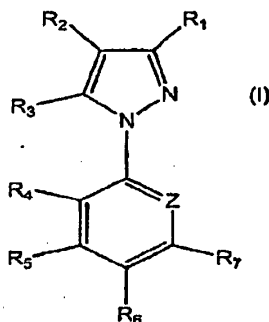
60 **[0041]** Cabe indicar, además, que la invención no pretende abarcar dentro del alcance de la invención ningún compuesto, producto, procedimiento de elaboración del producto o procedimiento de utilización del producto descrito anteriormente, que cumpla con los requisitos de descripción escrita y capacidad de desarrollo de la USPTO (35 USC 112, párrafo primero) o la OEP (artículo 83 del CPE), de manera que el solicitante o solicitantes se reservan el derecho y por la presente expresan la exclusión de cualquier producto, procedimiento de fabricación del producto o procedimiento de utilización del producto descrito anteriormente. Por tanto, un propósito de la invención es no cubrir explícitamente compuestos, productos, procedimientos de fabricación de productos o compuestos, o procedimientos de uso de productos o compuestos que se dan a conocer de forma explícita en la técnica anterior o cuya novedad es

destruida por la técnica anterior, incluyendo, sin limitaciones, cualquier técnica anterior mencionada en este documento, incluyendo, sin limitación, las patentes de Estados Unidos nº 5.122.530; 5.246.255; 5.576.429; 5.885.607; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.685.954; EP 0 234 119 y EP 0 295 117 (equivalentes a las patentes de Estados Unidos Nº 5.232.940; 5.547.974; 5.608.077; 5.714.191; 5.916.618 y 6.372.774); EP 0 352 944 (equivalente a la patente de Estados Unidos Nº 4.963.575.); EP 0 780 378 (equivalente a las patentes de Estados Unidos Nº 5.817.688; 5.922.885; 5.994.386; 6.124.339; 6.180.798 y 6.395.906); EP 0 846 686 (equivalente a la patente de Estados Unidos Nº 6.069.157); y WO 98/28278; y el solicitante o solicitantes se reservan expresamente el derecho de introducir en cualquier reivindicación una exclusión con respecto a cualquier compuesto, producto, procedimiento de elaboración del producto o procedimiento de utilizar el producto descrito anteriormente. Específicamente, los compuestos de fórmula (I) y (Ia) no están destinados a abarcar fipronil o derivados descritos anteriormente de fipronil.

[0042] Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de y están abarcadas por la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0043] Un primer aspecto de la invención proporciona un compuesto 1-aril-5-alkil pirazol de fórmula (I):



en la que:

- R₁ es ciano;
- R₂ es -S(O)_mR₁₁;
- R₃ es un metilo, etilo, -CH₂F o -CHF₂;
- R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno o halógeno;
- R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;
- R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;
- Z es un átomo de nitrógeno o -C-R¹³;
- R¹³ es metilo, cloro o fluoro; y
- m es 0, 1 o 2; o

una sal del mismo.

Otra realización del primer aspecto de la invención, en la que Z es C-R¹³, proporciona un compuesto 1-aril-5-alkil pirazol de fórmula (I) en la que:

- R₁ es ciano;
 - R₂ es -S(O)_mR₁₁;
 - R₃ es un metilo, etilo, -CH₂F o -CHF₂;
 - R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno o halógeno;
 - R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;
 - R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;
 - R¹³ es metilo, cloro o fluoro; y
 - m es 0, 1 o 2; o
- una sal del mismo.

[0044] Otra realización del primer aspecto de la invención, en la que Z es C-R¹³, proporciona un compuesto 1-aril-5-alkil pirazol de fórmula (I) en la que:

- R₁ es ciano;
- R₂ es -S(O)_mR₁₁;
- R₃ es un metilo, etilo, -CH₂F o -CHF₂;
- R₄ es hidrógeno, Cl o F;
- R₅ y R₇ son ambos hidrógeno;
- R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;

R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;
 R₁₃ es metilo, cloro o fluoro; y
 m es 0, 1 o 2; o
 una sal del mismo.

[0045] Otra realización del primer aspecto de la invención, en la que Z es C-R₁₃, proporciona un compuesto 1-aril-5-alquil pirazol de fórmula (I) en la que:

R₁ es ciano;
 R₂ es -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es metilo o etilo;
 R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno o halógeno;
 R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;
 R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;
 R₁₃ es metilo, cloro o fluoro; y
 m es 0, 1 o 2; o
 una sal del mismo.

[0046] Otra realización del primer aspecto de la invención, en la que Z es C-R₁₃, proporciona un compuesto 1-aril-5-alquil pirazol de fórmula (I) en la que:

R₁ es ciano;
 R₂ es -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es metilo o etilo;
 R₄ es hidrógeno, Cl o F;
 R₅ y R₇ son ambos hidrógeno;
 R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;
 R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;
 R₁₃ es metilo, cloro o fluoro; y
 m es 0, 1 o 2; o
 una sal del mismo.

[0047] Otra realización del primer aspecto de la invención, en la que Z es C-R₁₃, proporciona un compuesto 1-aril-5-alquil pirazol de fórmula (I) en la que:

R₁ es ciano;
 R₂ es -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es -CH₂F o -CHF₂;
 R₄ es hidrógeno, fluoro o cloro;
 R₅ y R₇ son ambos hidrógeno;
 R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;
 R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;
 R₁₃ es metilo, cloro o fluoro; y
 m es 0, 1 o 2; o
 una sal del mismo.

[0048] Otra realización del primer aspecto de la invención, en la que Z es C-R₁₃, proporciona un compuesto 1-aril-5-alquil pirazol de fórmula (I) en la que:

R₁ es ciano;
 R₂ es -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es -CH₂F o -CHF₂;
 R₄ es -Cl;
 R₅ y R₇ son ambos hidrógeno;
 R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;
 R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;
 R₁₃ es cloro o fluoro; y
 m es 0, 1 o 2; o
 una sal del mismo.

Composiciones

[0049] También se contemplan dentro del alcance de la invención sales de ácido o base, cuando sea aplicable, de los 1-aril-5-alquil pirazoles proporcionados en el presente documento.

[0050] El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéutica, veterinaria o agrícolamente 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, ácidos dicarboxílicos tricarboxílicos ácidos y ácidos grasos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables. En una realización de los ácidos, los ácidos son

ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, ácido α-hidroxi, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metano sulfónico, y ácido salicílico. 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, que tienen de 4 a 24 átomos de carbono, farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, y ácido fenilesteárico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicohéptico, y ácido lactobiónico.

[0051] El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéutica, veterinaria o agrícola aceptables. Tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales de hidrocarbilo y aminas heterocíclicas comunes, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfina y piperidina.

[0052] Las composiciones ectoparasitidas de la invención comprenden un 1-aril-5-alkil pirazol y un vehículo aceptable, por ejemplo un vehículo veterinariamente aceptable o un vehículo ectoparasiticidamente aceptable. En una realización de la invención, el vehículo ectoparasiticidamente aceptable es un disolvente orgánico usado comúnmente en la técnica de la formulación. Estos disolventes orgánicos se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Science, 16a edición (1986). Estos disolventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o éter monoetilico de dietilenglicol (Transcutol). Estos disolventes pueden complementarse con diversos excipientes de acuerdo con la naturaleza de las fases deseadas, tales como triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (Miglyol 812 o Estasan), ácido oleico o propilenglicol.

[0053] Las composiciones plaguicidas de la invención comprenden un 1-aril-5-alkil pirazol y un vehículo aceptable, por ejemplo un vehículo agrícola aceptable. En una realización de la invención, el vehículo agrícola aceptable es un disolvente orgánico usado comúnmente en la técnica de la formulación. Estos disolventes orgánicos se pueden encontrar, por ejemplo, en C. Marsden, "Solvents Guide", 2ª Ed., Interscience, NY 1963. Estos disolventes incluyen, por ejemplo, acetona, butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno o también compuestos aromáticos o hidrocarburos de mayor punto de ebullición o mezclas de los mismos. Estos disolventes pueden complementarse con diversos agentes tensioactivos iónicos y/o no iónicos (emulsionantes).

Formulaciones y administración para uso farmacéutico/veterinario

[0054] La composición de la invención también pueden estar en una variedad de formas que incluyen, pero no se limitan a, formulaciones orales, formulaciones inyectables, y formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas.

[0055] 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 No. 4.564.631), suplementos dietéticos, trociscos, pastillas, masticables, comprimidos, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones por goteo oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elixires, formulaciones entéricas o pastas. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.

[0056] 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 recubrirse 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 (incorporado en la presente por referencia) para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

[0057] Las formulaciones para uso oral pueden ser cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato 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.

[0058] 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 los mismos. 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.

[0059] En una realización de la formulación, la composición de la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son 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.

[0060] Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase aceitosa o, por el contrario, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor de 200 nm (1000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas activas de superficie (SA) y coactivas de superficie que, mediante la reducción de la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

[0061] 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 tales 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 caprílico/cáprico C₈-C₁₀. En otra realización, la fase oleosa representará un intervalo de % v/v seleccionado del grupo que consiste de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%; y de aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.

[0062] La fase acuosa incluye, por ejemplo, derivados de agua o 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.

[0063] Los tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o poliglicerilo-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

[0064] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, fase acuosa, agente tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro de la 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 cotensioactivo con respecto a tensioactivo será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra realización para la cantidad de cotensioactivo, habrá de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de agente tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cotensioactivo en la microemulsión.

[0065] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones 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 agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico, u otros conservantes conocidos.

[0066] Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfato de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de sorbitol 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 sorbitán de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etil o N-propil, 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.

[0067] Los polvos dispersables y gránulos adecuados para 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 los agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, amargantes, aromatizantes y colorantes.

[0068] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente o agentes aromatizantes y/o un agente o agentes colorantes.

[0069] 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 de Estados Unidos Nos. 6.787.342 y 7.001.889 (cada una incorporada en la presente por referencia). Además del compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol de la invención, la pasta también puede contener sílice de pirólisis; un modificador de viscosidad; un portador; opcionalmente, un absorbente; y, opcionalmente, un colorante, estabilizador, agente tensioactivo, o conservante.

[0070] El procedimiento para preparar una formulación en pasta comprende las etapas de:

- (a) disolver o dispersar el compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol en el portador mediante mezcla;
- (b) añadir la sílice de pirólisis al portador que contiene el compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol disuelto y mezclar hasta que la sílice se dispersa en el portador;
- (c) permitir que el producto intermedio formado en (b) se estabilice durante un tiempo suficiente con el fin de permitir que el aire atrapado durante la etapa (b) se escape; y
- (d) añadir el modificador de la viscosidad al intermedio con mezclado para producir una pasta uniforme.

[0071] Las etapas anteriores son ilustrativas, pero no limitantes. Por ejemplo, la etapa (a) puede ser la última etapa.

[0072] En una realización de la formulación, la formulación es una pasta que contiene el compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol, sílice de pirólisis, un modificador de viscosidad, un absorbente, un colorante; y un portador hidrófilo que es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido, o un triglicérido.

[0073] La pasta también puede incluir, pero sin limitación, un modificador de la viscosidad seleccionado del grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) (polisorbato 80 o Tween 80), y polioxámeros (por ejemplo, Pluronic L 81); un absorbente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón, y celulosa y sus derivados; y un colorante seleccionado del grupo que consiste en óxido de hierro, dióxido de titanio, y laca de FD & C azul # 1 aluminio.

[0074] Las composiciones pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida que utiliza agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. También se pueden usar codisolventes, tales como etanol, también se pueden utilizar propilenglicol, glicerol formal o polietilenglicoles. Pueden utilizarse conservantes, tales como fenol o alcohol bencílico.

[0075] Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede utilizar cualquier aceite fijo blando, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

[0076] Las formulaciones tópica, dérmica y subdérmica pueden incluir emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones para verter, formulaciones listas para su uso, soluciones y suspensiones spot-on (aplicación localizada). 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 la misma, una composición spot-on, puede permitir que el compuesto de la invención se distribuya a través de las glándulas (por ejemplo, glándulas sebáceas) del animal y/o permitir que el agente o agentes activos consigan un efecto sistémico (concentración en plasma) o a través del pelaje. Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas sebáceas, pueden actuar como un depósito, mediante lo cual puede haber un efecto de larga duración, por ejemplo efecto de 1-2 meses. Las formulaciones spot-on se aplican habitualmente en una región localizada que se refiere a un área diferente del animal completo. En una realización de una región localizada, la ubicación es entre los hombros. En otra realización de una región localizada es una tira, por ejemplo una tira de la cabeza a la cola del animal.

[0077] Las formulaciones para verter se describen en la patente de Estados Unidos No. 6.010.710, incorporada en la presente por referencia. Las formulaciones para verter 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.

[0078] Los disolventes orgánicos que se pueden utilizar en la invención incluyen, pero sin limitación: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol *N*-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo, *N*-metil-pirrolidona), dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

[0079] Como vehículo o diluyente, se pueden citar 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).

[0080] En otra realización de la invención, se añadirá un emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador de películas. Una realización del emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador de películas son aquellos agentes seleccionados del grupo que consiste en:

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

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

(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados 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 se pueden utilizar,

(d) sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

(e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo, polisorbato 80), éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilado, tales como el polioxipropileno-*N*-estiroil éter; 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) agentes tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o

(g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

[0081] El disolvente se utilizará en proporción con la concentración del compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol y su solubilidad en este disolvente. Se trató de que el volumen fuera el más bajo posible. El vehículo compone la diferencia al 100%.

[0082] En una realización de la cantidad de emoliente, el emoliente se utiliza en una proporción seleccionada del grupo que consiste en de 0,1 a 50% y 0,25 a 5%, en volumen.

[0083] En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de solución lista para su uso como se describe en la patente US No. 6.395.765, incorporada en la presente por referencia. Además del compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol, la solución lista para su uso puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

[0084] En una realización de la cantidad de inhibidor de la cristalización, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción seleccionada del grupo que consiste en de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v) y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15%. En otra realización de la cantidad de inhibidor de la cristalización, la cantidad corresponde a la prueba en la que 0,3 ml de una solución que comprende 10% (p/v) del compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol en el vehículo líquido y el 10% del inhibidor se depositan sobre un portaobjetos de vidrio a 20°C y se deja reposar durante 24 horas. A continuación, el portaobjetos se observa a ojo desnudo. Los inhibidores aceptables son aquellos cuyo adición proporciona pocos (por ejemplo, menos de diez cristales) o ningún cristal.

[0085] El disolvente orgánico tiene una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo que consiste entre aproximadamente 10 y 35 y entre aproximadamente 20 y 30, representando el contenido de este disolvente orgánico en la composición global el complemento hasta el 100% de la composición; y teniendo el codisolvente orgánico un punto de ebullición seleccionado entre los intervalos que consisten en de por debajo de 100°C, y por

debajo de 80°C, y teniendo una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo que consiste entre aproximadamente 10 y 40 y entre aproximadamente 20 y 30; este codisolvente puede estar presente en la composición en una proporción en peso/peso de codisolvente orgánico/disolvente orgánico (P/P) de entre aproximadamente 1/15 y 1/2. El disolvente es volátil a fin de actuar como promotor del secado, y es miscible con agua y/o con el disolvente orgánico.

[0086] La formulación también puede comprender un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire, estando este agente presente en una proporción seleccionada de un intervalo que consiste de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% (p/v) y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05%.

[0087] 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, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros;

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

(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R''R'''R''''Y^-$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos 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 se pueden utilizar,

(d) sales de amina de fórmula $N^+R''R'''R''''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

(e) agentes 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 óxido de propileno,

(f) agentes tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o

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

[0088] En una realización del inhibidor de la cristalización, se utilizará un par de inhibidores de la cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de películas de tipo polimérico y de un agente activo de superficie. Estos agentes se seleccionarán entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.

[0089] En una realización de la agente formador de películas, 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.

[0090] En una realización de los agentes activos de superficie, los agentes incluyen, pero sin limitación, los producidos a partir de tensioactivos no iónicos; en otra realización de los agentes activos de superficie, el agente es un éster de sorbitán polioxietilenado y en otra realización más del agente activo de superficie, los agentes incluyen los diversos grados de polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80.

[0091] En otra realización de la invención, el agente formador de películas y el agente activo de superficie pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionadas en otros puntos.

[0092] El par así constituido asegura, de una manera destacada, los objetivos de la ausencia de cristalización en el recubrimiento y del mantenimiento de la apariencia estética de la piel humana o de la piel de animal, es decir sin tendencia a la adherencia o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

[0093] En una realización de los agentes antioxidantes, los agentes son los convencionales en la técnica e incluyen, pero sin limitación, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de los mismos.

[0094] Los adyuvantes de formulación mencionados anteriormente 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 definidos anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y a continuación se agregan los otros ingredientes o adyuvantes.

[0095] El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml. En una realización para el volumen, el volumen es del orden de aproximadamente 0,5 ml, para los gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml para los perros, en función del peso del animal.

[0096] En otra realización de la invención, la aplicación de una formulación spot-on de acuerdo con 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 se proporcionan para la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente en un lugar localizado en el animal, por lo general entre los dos hombros (solución del tipo Spot-On).

[0097] Para las formulaciones spot-on, el portador puede ser un vehículo portador líquido tal como se describe en la patente de Estados Unidos No. 6.426.333 (incorporada en la presente por referencia), que en una realización de la formulación spot-on comprende un disolvente y un codisolvente, en la que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol *N*-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo, *N*-metil-pirrolidona), dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster dietílico o adipato de diisobutilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol.

[0098] El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

[0099] Las formulaciones spot-on se pueden preparar disolviendo los principios activos en el vehículo farmacéuticamente o veterinario 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.

[0100] Las formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de un agente activo. En una realización de la forma de dosificación, la dosis es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un agente activo, típicamente de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 1.000 mg.

[0101] En una 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 aún otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 1% peso/volumen.

Formulaciones y administración para uso agroquímico

[0102] Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales se pueden emplear como tales o en forma de sus preparaciones (formulaciones) solas o como combinaciones con otras sustancias activas como plaguicidas, tales como, por ejemplo, insecticidas, atrayentes, esterilizantes, acaricidas, nematocidas, herbicidas, fungicidas, y con antidotos, fertilizantes y/o reguladores del crecimiento, por ejemplo como una mezcla previa/mezcla acabada.

[0103] Los insecticidas incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido fosfórico, carbamatos, ésteres de ácidos carboxílicos, hidrocarburos clorados, fenilureas, sustancias preparadas por microorganismos.

[0104] Los ejemplos de insecticidas que opcionalmente se pueden mezclar incluyen pero sin limitación: ésteres de ácido fosfórico, tales como azinfos-etilo, azinfos-metilo, α -1(4-clorofenil)-4-(O-etil, S-propil)fosforiloxi-pirazol, clorpirifos, cumafós, demetón, demetón-S-metilo, diazinon, diclorvos, dimetoato, etoato, etoprofos, etrimfos, fenitrotión, fentiión, heptenofas, paratión, paratión-N-metilo, fosalona, pPoxim, pirimifos-etilo, pirimifós-metilo, profenofos, protiofos, sulfprofos, triazofos y triclofon; carbamatos, tales como aldicarb, bendiocarb, metilcarbamato de α -2-(1-metilpropil)fenilo, butocarboxim, butoxicarboxim, carbaril, carbofurano, carbosulfán, cloetocarb, isoprocarb, metomilo, oxamilo, pirimicarb, promecarb, propoxur y tiodicarb; compuestos orgánicos de silicio (por ejemplo, dimetil(fenil)silil-metil 3-fenoxibencil éteres, tales como dimetil-(4-etoxifenil)-sililmetil 3-fenoxibencil éter) o (dimetilfenil)-silil-metil 2-fenoxi-6-piridilmetil éteres, tales como, por ejemplo,

dimetil-(9-etoxi-fenil)-sililmetil 2-fenoxi-6-piridilmetil éter o [(fenil)-3-(3-fenoxifenil)-propil] [(dimetil)-silanos, tal como, por ejemplo, (4-etoxi-fenil)-[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil-propil)] dimetil-silano, silafluofeno;

piretroides (que también son útiles por sus propiedades repelentes, por ejemplo, contra los mosquitos), tales como aletrina, alfametrina, bioresmetrina, bifentrina, cicloprotrina, ciflutrina, decametrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, alfa-ciano-3-fenil-2-metilbencil 2,2-dimetil-3-(2-cloro-2-trifluorometilvinil)ciclopropano-carboxilato, fenpropatrina, fenflutrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, permetrina, resmetrina y tralometrina;

nitroiminas y nitrometilenos, tales como 1-[(6-cloro-3-piridinil)-metil]-4,5-dihidro-*N*-nitro-1*H*-imidazol-2-amina (imidacloprid), *N*-[(6-cloro-3-piridil)-metil]-*N*²-ciano-*N*¹-metilacetamida (NI-25);

abamectina, AC 303, 630 (clorofenapir), acefato, acrinatrina, alanicarb, aldoxicarb, aldrín, amitraz, azametifos, *Bacillus thuringiensis*, fosmet, fosfamidón, fosfina, praletrina, propafos, propetamfos, protoato, piraclofos, piretrinas, piridaben, piridafentión, piriproxifen, quinalfos, RH-7988, rotenona, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio, sulfotep, fluoruro de sulfurilo, aceites de alquitrán, teflubenzurón, teflutrina, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tetrametrina, O-2-terc-butil-pirimidin-5-il-o-isopropilfosforotiato, tiociclam, tiofanox, tiometón, tralometrina, triflumurón, trimetacarb, vamidotin, *Verticillium Lacanii*, XMC, xililcarb, benfuracarb, bensultap, bifentrina, bioaletrina, isómero de MERbioaletrina (S)-ciclopentenilo, bromofos, bromofos-etilo, buprofezin, cadusafos, polisulfuro de calcio, carbofenotión, cartap, quinometionato, clordano, clorfenvinfos, clorflazuron, clormefos, cloropicrina, clorpirifos, cianofos, beta-ciflutrina, alfacipermetrina, ciofenotrina, ciromazina, dazomet, DDT, demetó*N*-S-metilsulfona, diafentiurón, dialifos, dicrotofos, diflubenzuron, dinoseb, deoxabenzofos, diazacarb, disulfotonsulfona, DNOC, empenetrina, endosulfán, EPN, esfenvalerato, etiofencarb, etión, etofenprox, fenobucarb, fenoxicarb, fensulfotion, fipronil, flucicloxuron, flufenprox, flufenoxurón, fonofos, formetanato, formotión, fosmetilan, furatiocarb, heptacloro, hexaflumurón, hidrametilnon, cianuro de hidrógeno, hidropreno, IPSP, isazofos, isofenfos, isoprotiolano, isoxatió, iodfenphos, cadetrina, lindano, malatión, mecarbam, mefosfolan, cloruro de mercurio, metam, metartizio, anisopliae, metacrifos, metamidofos, metidatió, metiocarb, metopreno, metoxicloro, isotiocianato de metilo, metolcarb, mevinfos, monocrotofos, naled, Neodiprion sertifer NPV, nicotina, ometoato, oxidemetó*N*-metilo, pentaclorofenol, aceites de petróleo, fenotrin, fentoato, forato.

[0105] Otros insecticidas que opcionalmente se pueden mezclar también pueden ser de la clase de los compuestos descritos por la patente de Estados Unidos 7.001.903.

[0106] Los fungicidas que opcionalmente se pueden mezclar incluyen, pero sin limitación:

(1) Triazoles, que incluyen: azaconazol, propiconazol, tebuconazol, ciproconazol, metconazol, amitrol, azociclotina, BAS 480F, bitertanol, difenoconazol, fenbuconazol, fenclorazol, fenetanilo, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, imibenconazol, isozofos, miclobutanol, paclobutrazol, (±)-cis-1-(4-clorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triapentenol, triflumizol, triticonazol, uniconazol y sus sales metálicas y aductos de ácido.

(2) Imidazoles que incluyen: imazalilo, pefurazoato, procloraz, triflumizol, 2-(1-terc-butil)-1-(2-clorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, tiazolcarboxanilidas tales como 2',6'-dibromo-2-metil-4-trifluoremetoxi-4'-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxanilida, 1-imidazolil-1-(4'-clorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona y sus sales metálicas y aductos de ácidos.

(3) Compuestos de "(E)-2-fenil-3-metoxiacrilato de metilo" que incluyen:

(E)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[6-(2-tioamidofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[6-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[6-(2,6-difluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[3-(pirimidin-2-iloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[3-(5-metilpirimidin-2-iloxi)-fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[3-(fenil-sulfoniloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[3-(4-nitrofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-fenoxifenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(3,5-dimetil-benzoil)pirrol-1-il]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(2-fenileentonces-1-il)-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[3-(alfa-hidroxi-bencil)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(4-fenoxipiridin-2-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(3-n-propiloxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(3-isopropiloxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[3-(2-fluorofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(3-etoxi-fenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(4-terc-butil-piridin-2-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[3-(3-cianofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[(3-metilpiridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-[6-(2-metilfenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(5-bromo-piridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-[2-(3-(3-yodopiridin-2-iloxi)fenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

- (E)-2-[2-[6-(2-cloropiridin-3-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E),(E)-2-[2-(5,6-di-metilpirazin-2-ilmetiloximinometil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[6-(6-metilpiridin-2-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E),(E)-2-[2-(3-metoxifenil)metiloximinometil]-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 5 (E)-2-(2-(6-(2-azidofenoxi)-pirimidin-4-iloxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E),(E)-2-[2-[6-fenilpirimidin-4-il)-metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E),(E)-2-[2-[(4-clorofenil)-metiloximinometil]-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
 (E)-2-[2-[6-(2-n-propilfenoxi)-1,3,5-triazin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo y (E),(E)-2-[2-[(3-nitrofenil)metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo;
 10 (4) Inhibidores de succinato deshidrogenasa que incluyen:
 (a) fenfuram, furcarbanilo, ciclafluramid, furmeciclo, seedvax, metsulfovax, pirocarbolid, oxicarboxina, shirlan, mebenilo (mepronilo), benodanilo, flutolanilo (Moncut);
 (b) derivados de naftaleno tales como terbinafina, naftifina, butenafina, 3-cloro-7-(2-aza-2,7,7-trimetil-oct-3-en-5-ina);
 (c) sulfenamidas tales como diclofluanida, tolilfluanida, folpet, fluorfolpet; captan, captofol;
 15 (d) benzimidazoles tales como carbendazim, benomilo, furatiocarb, fuberidazol, tiofonat-metilo, tiabendazol o sus sales;
 (e) derivados de morfolina tales como fenpropimorf, falimorf, dimetomorf, dodemorf, aldimorf, fenpropidina y sus arilsulfonatos tales como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico y ácido p-dodecilfenil-sulfónico;
 (f) ditiocarbamatos, cufraneb, ferbam, mancobre, mancozeb, maneb, metam, metiram, tiram zeneb, ziram;
 20 (g) benzotiazoles tales como 2-mercaptobenzotiazol;
 (h) benzamidas tales como 2,6-dicloro-N-(4-trifluorometilbencil)-benzamida;
 (i) compuestos de boro tales como ácido bórico, ésteres bóricos, bórax;
 (j) formaldehído y compuestos liberadores de formaldehído tales como mono-(poli)-hemiformal de alcohol bencílico, oxazolidina, hexa-hidro-S-triazinas, N-metilolcloroacetamida, paraformaldehído, nitropirina, ácido oxolínico,
 25 tecloftalam;
 (k) tris-N-(ciclohexildiazeniodioxi)-aluminio, N-(ciclo-hexildiazeniodioxi)-tributilestaño o sales de K, bis-N-(ciclohexildiazeniodioxi)-cobre, N-metilisotiazolin-3-ona, 5-cloro-N-metilisotiazolin-3-ona, 4,5-dicloro-N-octilisotiazolin-3-ona, N-octil-isotiazolin-3-ona, 4,5-trimetilen-isotiazolinona, 4,5-benzoisotiazolinona, N-metilolcloroacetamida;
 (l) aldehídos tales como cinamaldehído, formaldehído, glutaraldehído, β -bromocinamaldehído;
 30 (m) tiocianatos tales como tiocianatometilbenzotiazol, metilbistiocianato y similares;
 (n) compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de bencildimetiltetradecilamonio, cloruro de bencildimetildodecilamonio, cloruro de didecildimetilamonio;
 (o) derivados de yodo tales como diyodometil-p-tolilsulfona, alcohol 3-yodo-2-propinílico, 4-clorofenil-3-yodopropargilformal, etilcarbamato de 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenilo, alcohol 2,3,3-triyodoalílico, alcohol 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenílico, n-butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, n-hexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, ciclohexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, fenilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo;
 35 (p) derivados de fenol tales como tribromofenol, tetraclorofenol, 3-metil-4-clorofenol, 3,5-dimetil-4-clorofenol, fenoxietanol, diclorofeno, o-fenilfenol, m-fenilfenol, p-fenilfenol, 2-bencil-4-clorofenol y sus sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos;
 (q) microbicidas que tienen un grupo halógeno activado tales como cloroacetamida, bronopol, bronidox, Tectamer, tal como 2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol, 2-bromo-4'-hidroxiaacetofenona, 2,2-dibromo-3-nitrilo-propionamida, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, β -bromo- β -nitroestireno;
 (r) piridinas tales como 1-hidroxi-2-piridina (y sus sales de Na, Fe, Mn, Zn), tetracloro-4-metilsulfonilpiridina, pirimetanol, mepanipirim, dipirition, 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2(H)-piridina;
 45 (s) jabones metálicos tales como naftenato de estaño, naftenato de cobre, naftenato de cinc, octoato de estaño, octoato de cobre, octoato de cinc, 2-etilhexanoato de estaño, 2-etilhexanoato de cobre, 2-etilhexanoato de cinc, oleato de estaño, oleato de cobre, oleato de cinc, fosfato de estaño, fosfato de cobre, fosfato de cinc, benzoato de estaño, benzoato de cobre y benzoato de cinc;
 (t) sales metálicas tales como hidroxicarbonato de cobre, dicromato de sodio, dicromato de potasio, cromato de potasio, sulfato de cobre, cloruro de cobre, borato de cobre, fluorosilicato de cinc, fluorosilicato de cobre y mezclas con fijadores;
 50 (u) óxidos tales como óxido de tributilestaño, Cu_2O , CuO , ZnO ;
 (v) dialquilditiocarbamatos tales como sales de Na y Zn de dialquilditiocarbamatos, disulfuro de tetrametiltiuram, N-metil-ditiocarbamato de potasio;
 55 (w) nitrilos tales como 2,4,5,6-tetracloroisoftalodinitrilo, ciano-ditioimidocarbamato de disodio;
 (x) quinolinas tales como 8-hidroxiquinolina y sus sales de Cu;
 (y) acid mucoclórico, 5-hidroxi-2(5H)-furanona;
 (z) 4,5-dicloroditiazolinona, 4,5-benzoditiazolinona, 4,5-trimetilenditiazolinona, 4,5-dicloro-(3H)-1,2-ditil-3-ona, 3,5-dimetil-tetrahidro-1,3,5-tiadiazin-2-tiona, cloruro de N-(2-p-clorobenzoetil)-hexaminio, N-hidroximetil-N'-metil-ditiocarbamato de potasio, cloruro de ácido 2-oxo-2-(4-hidroxi-fenil)acetohidroxímico, fenil-(2-cloro-ciano-vinil)sulfona, fenil-(1,2-dicloro-2-ciano-vinil)sulfona; y
 60 (aa) zeolitas que contienen Ag, Zn o Cu, solas o encerradas en compuestos activos poliméricos, o
 (bb) mezclas de más de uno de los fungicidas anteriormente mencionados.
- 65 **[0107]** Los componentes de mezcla especialmente convenientes son, por ejemplo, los siguientes compuestos:
 Fungicidas:

- inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos que incluyen benalaxilo, benalaxil-M, bupirimato, quiralaxil, clozilacon, dimetirimol, etirimol, furalaxilo, himexazol, metalaxil, metalaxil-M, ofurace, oxadixilo, ácido oxolínico;
- inhibidores de la mitosis y la división celular, que incluyen benomilo, carbendazim, dietofencarb, fuberidazol, pencycurón, tiabendazol, tiofanat-metilo, zoxamida;
- 5 - inhibidores del complejo I de cadena respiratoria, que incluyen diflumentorim;
- inhibidores del complejo de cadena respiratoria que incluyen boscalid, carboxin, fenfuram, flutolanil, furametpir, mepronil, oxicarboxin, pentiopirad, tifulzamida;
- Inhibidores de la transducción de señales que incluyen azoxistrobina, ciazofamida, dimoxistrobina, enestrobin, famoxadona, fenamidona, fluoxastrobina, cresoxim-metilo, metominostrobin, orisastrobina,
- 10 piraclostrobina, picoxistrobina;
- desacopladores que incluyen dinocap, fluazinam;
- inhibidores de la producción de ATP que incluyen acetato de fentin, cloruro de fentin, hidróxido de fentin, slitiofam;
- inhibidores de biosíntesis de aminoácidos y la biosíntesis de proteínas que incluyen andoprim, blasticidina-S, ciprodinilo, kasugamicina, clorhidrato de kasugamicina, mepanipirim, pirimetanil;
- 15 - inhibidores de la transducción de señales que incluyen fenpiclonil, fludioxonil, quinoxifeno;
- inhibidores de la síntesis de lípidos y membrana que incluyen clozolinato, iprodiona, procimidona, vinclozolina, ampropilfos, potasio ampropilfos, edifenfos, iprobenfos (IBP), isoprotilano, pirazofos, tolclofos-metilo, bifenilo, iodocarb, propamocarb, clorhidrato de propamocarb;
- inhibidores de la biosíntesis de ergosterol, que incluyen fenhexamida, azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, diclobutrazol, difenaconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, furconazol, furconazol-cis, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol,
- 20 miclobutanil, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triticonazol, uniconazol, voriconazol, imazalil, sulfato de imazalil, oxpoconazol, fenarimol, flurprimidol, nuarimol, pirifenox, triforina, pefurazoato, procloraz, triflumizol, viniconazol, aldimorf, dodemorf, acetato de dodemorf, fenpropimorf, tridemorf, fenpropidina, espiroxamina, naftifina, piributicarb, terbinafina;
- 25 - inhibidores de la síntesis de la pared celular que incluyen bentiavalicarb, bialafos, dimetomorf, flumorf, iprovalicarb, polioxinas, polyoxorim, validamicina A;
- inhibidores de la biosíntesis de melanina que incluyen capropamid, diclocimet, fenoxanilo, ftalid, piroquilon, triciclazol;
- 30 - inductores de resistencia que incluyen acibenzolar-S-metilo, probanazol, tiadinilo;
- multisitio, que incluyen captafol, captan, clorotalonil, sales de cobre tales como: hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, óxido de cobre, oxina-cobre y mezcla de Brudeos, diclofluanid, ditianon, dodina, base libre de dodina, ferbam, folpet, fluorofolpet, guazatina, acetato de guazatina, iminocadina, albeslato iminocadina, triacetato de iminocadina, mancozeb, maneb, metiram, zinc metiram, propineb, azufre y
- 35 preparaciones de azufre que contienen polisulfuro de calcio, tiram, tolfluanida, zineb, ziram;
- mecanismo desconocido que incluyen amibromdol, bentiazol, betoxazin, capsimidina, carvona, quinometionato, cloropirina, cufraneb, ciflufenamida, cimoxanilo, dazomet, debacarb, diclomezina, diclorofeno, dicloran, difenzoquat, sulfato de metilo difenzoquat, difenilamina, etaboxam, ferimzona, flumetover, flusulfamida, flupicolido, fluoroimida, hexaclorobenceno, sulfato de 8-hidroxiquinolina, irumamicina, metasulfocarb, metrafenona, isotiocianato de metilo,
- 40 mildiomicina, natamicina, ditiocarbamato de dimetilo y níquel, nitroal-isopropil, octilina, oxamocarb, oxifentina, pentaclorofenol y sales, 2-fenilfenol y sus sales, piperalina, propanosina-sodio, proquinazid, nitrin pirrol, quintoceno tecloftalam, tecnaceno, triazóxido, triclámida, zarlamid y 2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonil)piridina, N-(4-cloro-2-nitrofenil)-N-etil-4-metilbencenosulfonamida, 2-amino-4-metil-N-fenil-5-tiazolcarboxamida, 2-cloro-N-(2,3-dihidro-
- 45 1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-3-piridincarboxamida, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetilisoxazolidin-3-il]piridina, cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)cicloheptanol, 2,4-dihidro-5-metoxi-2-metil-4-[[[1-[3-trifluorometil]fenil]etilidenamino]oxi]metil]fenil-3H-1,2,3-triazol-3-ona (185336-79-2), 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo, 3,4,5-tricloro-2,6-piridindicarbonitrilo, 2-[[[ciclopropil[(4-metoxifenil)imino]metil]tio]metil]-alfa-(metoximetil)benzacetato de metilo, 4-cloro-alfa-propinilo-N-[2-[3-metoxi-4-(2-propinilo)fenil]etil]benzacetamida, (2S)-N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propinil]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metildulfonil)amino]butanamida, 5-cloro-7-
- 50 (4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, 5-cloro-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, N-[1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)etil]-2,4-dicloronicotinamida, N-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metil-2,4-dicloronicotinamida, 2-butoxi-6-yodo-3-propilbenzopiranon-4-ona, N-[(Z)-[[ciclopropilmetoxi]imino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-2-benzacetamida, N-(3-etil-3,5,5-trimetilciclohexil)-3-formilamino-2-hidroxibenzamida, 2-[[[1-[3(1-fluoro-2-fenil-etil)oxi]fenil]etiliden]amino]oxi]metil]-alfa-(metoxiimino)-N-metil-alfa-E-benzacetamida, N-[2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]-2-(trifluorometil)benzamida, N(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(6-metoxi-3-piridinil)
- ciclopropanocarboxamida, ácido 1-[(4-metoxifenoxi)metil]-2,2-dimetilpropil-1H-imidazol-1-carboxílico, ácido O-[1-[(4-metoxifenoxi)metil]-2,2-dimetilpropil]-1H-imidazol-1-carboxílico, 2-(2-[[6-[3-cloro-2-metilfenoxi]-5-fluoropirimidin-4-il]oxi]fenil)-2-(metoxiimino)-N-metil-acetamida;
- 60

Bactericidas:

que incluyen bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilina, ácido furancarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomina, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre;

65 **Insecticidas/acaricidas/nematicidas:**

- inhibidores de acetilcolina esterasa (AChE);
- carbamatos que incluyen alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, alixicarb, aminocarb, bendiocarb, benfuracarb, bufencarb, butacarb, butocarboxim, butoxycarboxim, carbaril, carbofuran, carbosulphan, cloetocarb, dimetilan, etiofencarb, fenobucarb, fenotiocarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metam-sodio, metiocarb, metomilo, metolcarb, oxamil,
- 5 pirimicarb, promecarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, trimetacarb, XMC, xililcarb, triazamato;
- organofosforados, que incluyen acefato, azametifos, azinfos (-metil, -etil) bromofosetilo, bromfenvinfos (metil), butatíofos, cadusafos, carbofenotión, cloretoxifos, clorfenvinfos, clormefos, clorpirifos (metil/etil), cumafós, cianofenfos, cianofos, clorfenvinfos, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfona, dialifos, diazinón, diclofention, diclorvos/DDVP, dicrotofos, dimetoato, dimetilvinfos, dioxabenzofos, disulfoton, EPN, etiód, etoprofos, etrimfos,
- 10 famfur, fenamifos, fenitrotión, fensulfotion, fentiód, flupirazofos, fonofos, formotiód, fosmetilan, fostiazato, heptenofos, iodofenfos, iprobenfos, isazofos, isofenfos, o-salicilato de isopropilo, isoxatiód, malatiód, mecarbam, metacrifos, metamidofos, metidatiód, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidemetión-metilo, paratiód (metil/etil), fentoato, forato, fosadona, fosmet, fosfamidón, fosfocarb, foxim, pirimifos (metil/etil), profenofos, propafos, propetamfos, protiofos, protoato, piraclofos, piridafentiód, piridation, quinalfos, sebufos, sulphotep, sulprofos, tebupirimfos,
- 15 temefos, terbufos, tetraclovinfos, tiometón, triazofos, triclofón, vamidotiód;
- moduladores de los canales de sodio/bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje;
- piretroides que incluyen acrinatrina, aletrina (d-cis trans, d-trans), beta-ciflutrina, bifentrina, bioaletrina, isómero de bioaletrina-3-cidopentilo, bioetanometrina, biopermetrina, bioresmetrina, clovaportrina, cis-cipermetrina, cis-resmetrina, cis-permetrina, clocitrina, cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina (alfa, beta, theta, zeta),
- 20 cifenotrina, deltametrina, empentrina (isómero 1 R), esfenvalerato, etofenprox, fenflutrin, fenpropatrin, fenpiritrina, fenvalerato, flubrocitrinato, flucitrinato, flufenprox, flumetrina, fluvalinato, fubfenprox, gamma-cihalotrina, imiprotrina, cadetrina, lambda-cihalotrina, metoflutrina, permetrina (cis, trans), fenotrina (isómero 1R-trans), praletrina, proflutrina, protrifenbuto, piresmetrina, resmetrina, RU 15525, silafluofeno, tau-fluvalinato, teflutrina, teraletrina, tetrametrina (isómero 1R), tralometrina, transflutrina, ZXI 8901, piretrinas (piretro);
- 25 - DDT;
- oxadiazinas que incluyen indoxacarb;
- semicarbazonas que incluyen metaflumizona (BAS3201);
- agonistas/antagonistas de receptores de acetilcolina que incluyen cloronicotinilos, por ejemplo, acetamiprid, clotianidina, dinotefuran, imidacloprid, nitenpiram, nitiazina, tiacloprid, imidacloprid, AKD-1022, tiametoxam, nicotina,
- 30 bensultap, cartap;
- moduladores del receptor de acetilcolina que incluyen espinosinas, por ejemplo, spinosad, spinetoram (XDE-175);
- antagonistas de los canales de cloruro controlados por GABA que incluyen organoclorados, por ejemplo, canfeclor, clordano, endosulfán, gamma-HCH, HCH, heptacloro, lindano, metoxicloro; fiproles, por ejemplo, acetoprol, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, vaniliprol
- 35 - activadores de canales de cloruro que incluyen avermectinas y milbemicinas, por ejemplo, abarmectina, emamectina, emamectina-benzoato, ivermectina, lepimectina, milbemicina, milbemicina oxima, selamectina, doramectina, dimadectina, moxidectina;
- miméticos de hormona juvenil que incluyen diofenolan, epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tripreno;
- 40 - agonistas/disruptores de ecdisona que incluyen diacilhidrazinas, por ejemplo, cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida;
- inhibidores de la biosíntesis de quitina que incluyen benzoilureas, por ejemplo, bistrifluron, clofluzuron, diflubenzurón, fluzurón, flucicloxurón, flufanoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, penfluran, teflubenzurón, triflumurón; buprofezin, ciromazina;
- 45 - inhibidores de la fosforilación oxidativa, disruptores de ATP que incluyen diafentiurón, compuestos orgánicos de estaño, por ejemplos, azocicloestaño, cihexaestaño, fenbutaestaño-óxido;
- desacopladores de la fosforilación oxidativa que actúan mediante la interrupción del gradiente de protones H que incluyen pirroles, por ejemplo, clorfenapir; dinitrofenoles, por ejemplo, binapacryl, dinobuton, dinocap, DNOC
- inhibidores del transporte de electrones del sitio I que incluyen METis, por ejemplo, fenazaquin, fenpiroximato,
- 50 pirimidifen, piridaben, tebufenpirad, tolfenpirad; hidrametilnon, dicofol;
- inhibidores del transporte de electrones del sitio II que incluyen rotenona;
- inhibidores del transporte de electrones del sitio III que incluyen acequinocilo, fluacripirim;
- disruptores microbiana de la membrana de intestino de insectos
- cepas de *Bacillus thuringiensis*;
- 55 - inhibidores de la síntesis de lípidos que incluyen ácidos tetrónicos, por ejemplo, espirodiclofeno, espiromesifeno; ácidos tetrámicos, por ejemplo espirotetramat; carboxamidas, por ejemplo, flonicamid; agonistas octopaminérgicos, por ejemplo, amitraz;
- inhibidores de la ATPasa estimulada por magnesio que incluyen propargita, análogos de nereistoxina, por ejemplo, hidrógeno oxalato de tiociclam, tiosultap-sodio;
- 60 - agonistas del receptor de rianodina que incluyen dicarboxamidas de ácido benzoico, por ejemplo, flubendiamid; antronilamidas, por ejemplo, pinaxipir (3-bromo-N-{4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil}-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida);
- hormonas o feromonas biológicas que incluyen azadiractina, *Bacillus spec.*, *Beauveria spec.*, codlemona, *Metarrhizium spec.*, *Paecilomyces spec.*, turingiensina, *Verticillium spec.* ;
- 65 - compuestos activos con mecanismos desconocidos o no específicos de acción que incluyen a fumigantes, por ejemplo, fosfuro de aluminio, bromuro de metilo, fluoruro de sulfurilo, antialimentadores, por ejemplo criolita,

flonicamid, pimetrozina, inhibidores del crecimiento de ácaros, por ejemplo clofentezina, etoxazol, hexitiazox; amidoflumet, benclotiaz, benzoximato, bifenazato, bromopropilato, buprofezina, quinometionato, clordimeform, clorobencilato, cloropirrina, clotiazoben, ciclopreno, ciflumetofeno, diciclanil, fenoxacrim, fentrifanil, flubenzimina, flufenerim, flutenzin, gossyplure, hidrametilnona, japonilure, metoxadiazona, petróleo, butóxido de piperonilo, oleato de potasio, piridalilo, sulfuramid, tetradifón, tetrasul, triaratenó, verbutin.

[0108] Los herbicidas que son conocidos de la bibliografía y que pueden mencionarse, que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (I), son, por ejemplo, las siguientes sustancias activas (Nota: los compuestos se designan tanto por el nombre común según la Organización internacional de normalización (ISO) como usando el nombre químico, si es apropiado, junto con un número de código habitual):

acetocloro; acifluorfen (-sodio); aclonifen; AKH 7088, es decir, ácido [[1-[5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-2-nitrofenil]-2-metoxietiliden]amino]oxi]acético y su éster metílico; alacloro; aloxidim (-sodio); ametrina; amicarbazona; amidocloro; amidosulfuron; amitrol; AMS, es decir, sulfamato de amonio; anilofos; asulam; atrazina; azafenidina; azimsulfuron (DPX-A8947); aziprotrina; barban; BAS516 H, es decir, 5-fluoro-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; beflubutamida; benazolin (-etilo); benfluralina; benfuresato; bensulfuron (-metilo); bensulida; bentazona (-sodio); benzbociclon; benzofenap; benzoilfluor; benzoilprop (-etilo); bentiazuron; bialafos (binalafos); bifenox; bispiribac (-sodio); bromacilo; bromobutida; bromofenoxim; bromoxinilo; bromuron; buminafos; busoxinona; butacloro; butafenacilo; butamifos; butenacloro; butidazol; butralina; butroxidim; butilato; cafenstrol; (CH-900); carbetamida; carfentrazona (-etilo); caloxidim, CDAA, es decir, 2-cloro-N,N-di-2-propenilacetamida; CDEC, es decir, dietilditiocarbamato de 2-cloroalilo; clometoxifeno; clorambeno; clorazifop-butilo; clorbromuron; clorbufam; clorfenac; clorflurenol-metilo; cloridazon; clorimuron (-etilo); clornitrofenol; clorotoluron; cloroxuron; clorprofam; clorsulfuron; clortal-dimetilo; clortiamid; clortoluron, cinidon (-metilo o -etilo), cinmetilina; cinosulfuron; cletodim; clefoxidim, clodinafop y sus derivados de éster (por ejemplo, clodinafop-propargilo); clomazona; clomepro; clomoxidim; clopiralid; clopirasulfuron (-metilo); cloransulam (-metilo); cumiluron (JC 940); cianazina; cicloato; ciclosulfamuron (AC 104); cicloxidim; cicluron; cihalofof y sus derivados de éster (por ejemplo, éster butílico, DEH-112); ciperquat; ciprozina; ciprozol; daimuron; 2,4-D; 2,4-DB; dalapon; dazomet, desmedifam; desmetrina; di-alato; dicamba; diclobenilo; diclorprop (-P); diclofof y sus ésteres tales como diclofof-metilo; diclosulam, dietatil (-etil); difenoxuron; difenzoquat; diflufenican; diflufenzopir; dimefuron; dimepiperato; dimetaclor; dimetametrina; dimetenamid (SAN-582H); dimetenamid (-P); dimetazona, dimetipin; dimexiflam, dimetrasulfuron, dinitramina; dinoseb; dinoterb; difenamid; dipropetrina; diquat; ditiopir; diuron; DNOC; eglinazina-etilo; EL 77, es decir, 5-ciano-1-(1,1-dimetiletil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida; endotal; epoprodan, EPTC; esprocarb; etalfuralin; etamsulfuron-metilo; etidimuron; etiozin; etofumesato; etoxifeno y sus ésteres (por ejemplo éster etílico, HC-252), etoxisulfuron, etobenzanid (HW 52); F5231, es decir, N-[2-cloro-4-fluoro-5-[4-(3-fluoropropil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il]-fenil]etanosulfonamida; fenoprop; fenoxan, fenoxaprop y fenoxaprop-P y sus ésteres, por ejemplo, fenoxaprop-P-etilo y fenoxaprop-etilo; fenoxidim; fentrazamida; fenuron; flamprop (-metilo o -isopropilo o -isopropil-L); flazasulfuron; florasulam; fluazifop y fluazifop-P y sus ésteres, por ejemplo fluazifop-butilo y fluazifop-P-butilo; fluazolato, flumicarbazona (-sodio); flucloralin; flufenacet (FOE 5043), flufenpir, flumetsulam; flumeturon; flumiclorac (-pentilo); flumioxazin (S-482); flumipropin; flumeturon; fluorocloridona, fluorodifeno; fluoroglicofeno (-etilo); flupoxam (KNW-739); flupropacilo (UBIC-4243); fluproanato, flupirsulfuron (-metilo, o -sodio); flurenol (-butilo); fluridona; fluorocloridona; fluroxipir (-meptilo); flurprimidol, flurtamona; flutiacet (-metilo); flutiamida (también conocida como flufenacet); fomesafen; foramsulfuron; fosamina; furilazol (MON 13900), furiloxifeno; glufosinato (-amonio); glifosato (-isopropilamonio); halosafeno; halosulfuron (-metilo) y sus ésteres (por ejemplo, el éster metílico, NC-319); haloxifop y sus ésteres; haloxifop-P (= R-haloxifop) y sus ésteres; HC-252 (éter difenílico), hexazinona; imazametabenz (-metilo); imazametapir; imazamox; imazapic, imazapir; imazaquin y sales tales como las sales de amonio; imazetametapir; imazetapir, imazosulfuron; imadanofan; yodosulfuron (-metilo) (-sodio), ioxinilo; isocarbamid; isopropalina; isoproturon; isouron; isoxabeno; isoxaclortol; isoxaflutol; isoxapirifop; karbutilato; lactofeno; lenacilo; linuron; MCPA; MCPB; mecoprop; mefenacet; mefluidid; mesosulfuron (-metilo); mesotriona; metam, metamifop, metamitron; metazaclor; metabenziazuron; metazol; metoxifenona; metildimron; metobenzuron, metobromuron; (S-)metolacil; metosulam (XRD 511); metoxuron; metribuzin; metsulfuron-metilo; MK-616; molinato; monalida; monocarbamida dihidrogenosulfato; monolinuron; monuron; MT 128, es decir, 6-cloro-N-(3-cloro-2-propenil)-5-metil-N-fenil-3-piridazinamina; MT 5950, es decir, N-[3-cloro-4-(1-metiletil)-fenil]-2-metilpentanamida; naproanilida; napropamida; naptalam; NC 310, es decir, 4-(2,4-diclorobenzoi)-1-metil-5-benciloxipirazol; neburon; nicosulfuron; nipraclofenol; nitalina; nitrofenol; nitrofluorfenol; norflurazon; orbencarb; orizalina; oxadiargilo (RP-020630); oxadiazona; oxasulfuron; oxaziclomefona; oxifluorfenol; paraquat; pebulato; ácido pelargónico; pendimetalin; penoxulam; pentanoclor, pentoxazona; perfluidona; petoxamid, fenisofam; fenmedifam; picloram; picolinafeno; piperofos; piributicarb; pirifenop-butilo; pretilaclor; primisulfuron (-metilo); procarbazona (-sodio); prociazina; prodiamina; profluazol, profluralin; proglinazina (-etilo); prometon; prometrina; propaclar; propanilo; propaquizafop; propazina; profam; propisoclar; propoxicarbazona (-sodio), propizamida; prosulfalin; prosulfocarb; prosulfuron (CGA-152005); prinacil; piraclonilo, piraflufeno (-etilo); pirazolinato; pirazon; pirazosulfuron (-etilo); pirazoxifeno; piribenzoxim; piributicarb; piridafol; piridato; piriftalid, pirimidobac (-metilo); piritiobac (-sodio) (KIH-2031); piroxofop y sus ésteres (por ejemplo, éster propargílico); quincloclorac; quinmerac; quincloclamina, quinofof y sus derivados de éster, quizalofof y quizalofof-P y sus derivados de éster, por ejemplo, quizalofof-etilo; quizalofof-P-tefurilo y -etilo; renriduron; rimsulfuron (DPX-E 9636); S 275, es decir, 2-[4-cloro-2-fluoro-5-(2-propinilo)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol; secbumeton; setoxidim; siduron; simazina; simetrina; SN 106279, es decir, ácido 2-[[7-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftalenil]oxi]propanoico y su éster metílico; sulcotriona; sulfentrazona (FMC-97285, F-6285); sulfazuron; sulfometuron (-metilo); sulfosato (ICI-A0224); sulfosulfuron; TCA; tebutam (GCP-5544); tebutiuron;

tepraloxidim; terbacilo; terbucarb; terbuclor; terbumeton; terbutilazina; terbutrina; TFH 450, es decir, N,N-dietil-3-[(2-etil-6-metilfenil)sulfonil]-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamida; tenilclor (NSK-850); tiafluamida; tiazafluron; tiazopir (Mon-13200); tidiazimin (SN-24085); tifensulfuron(-metilo); tiobencarb; tiocarbazilo; tralcoxidim; tri-alato; triasulfuron; triaziflam; triazofenamida; tribenuron(-metilo); ácido 2,3,6-triclorobenzoico (2,3,6-TBA), triclopir; tridifano; trietazina; trifloxisulfuron(-sodio), trifluralina; triflusulfuron y ésteres (por ejemplo, éster metílico, DPX-66037); trimeturon; tritosulfuron; tsitodef; vernolato; WL 110547, es decir, 5-fenoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-tetrazol; UBH-509; D-489; LS 82-556; KPP-300; NC-324; NC-330; KH-218; DPX-N8189; SC-0774; DOWCO-535; DK-8910; V-53482; PP-600; MBH-001; KIH-9201; ET-751; KIH-6127; KIH-2023 y KIH5996.

[0109] Protectores de herbicidas apropiados incluyen benoxacor, cloquintocet, ciometrinilo, cipsosulfamida, diclormid, diciclonon, dietolato, fenclorazol, fencloirim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen, mefenpir, mefenato, anhídrido naftálico y oxabetrinilo.

[0110] Los componentes que pueden emplearse para las sustancias activas según la invención en formulaciones mixtas, por ejemplo, compuestos activos conocidos que se basan en una inhibición de, por ejemplo, acetolactato sintasa, acetil-coenzima A carboxilasa, PS I, PS II, HPPDO, fitoeno desaturasa, protoporfirinógeno oxidasa, glutamina sintetasa, biosíntesis de celulosa, 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintetasa. Tales compuestos, y también otros compuestos que pueden emplearse, cuyo mecanismo de acción es hasta un grado desconocido o diferente, se describen, por ejemplo, en Weed Research 26, 441-445 (1986), o "The Pesticide Manual", 12ª edición 2000 (también abreviado más adelante en el presente documento "PM"), The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry (editores) y bibliografía citada en su interior.

[0111] Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse de diversas formas, dependiendo de los parámetros biológicos y/o quimicofísicos prevaletientes. Ejemplos de posibles formulaciones que son adecuadas son: polvos humectables (WP), polvos solubles en agua (SP), concentrados solubles en agua, concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW) tales como emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, disoluciones pulverizables, concentrados en suspensión (SC), dispersiones basadas en aceite o agua, disoluciones que son miscibles con aceite, suspensiones en cápsula (CS), polvos (DP), productos de revestimiento de semillas, gránulos para aplicación por difusión y a la tierra, gránulos (GR) en forma de microgránulos, gránulos en spray, gránulos recubiertos y gránulos de adsorción, gránulos dispersables en agua (WG), gránulos solubles en agua (SG), formulaciones ULV, microcápsulas y ceras.

[0112] Las formulaciones mencionadas pueden prepararse de un modo por sí conocido, por ejemplo, mezclando los compuestos activos con al menos un disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o fijador, repelente de agua y opcionalmente uno o más de un desecante, estabilizador de UV, un colorante, un pigmento y otros auxiliares de procesamiento.

[0113] Estos tipos de formulación individuales son conocidos en principio y se describen, por ejemplo, en: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnología química], volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª edición 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London.

[0114] Los auxiliares de formulación necesarios tales como materiales inertes, tensioactivos, disolventes y otros aditivos también son conocidos y se describen, por ejemplo, en: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2ª ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2ª ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2ª ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley y Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthilenoxidaddukte" [Aductos de óxido de etileno tensioactivos], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnología química], volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª ed. 1986.

[0115] Los polvos humectables son preparaciones que son uniformemente dispersables en agua y que, además de los compuestos de fórmula (I), también comprenden tensioactivos iónicos y/o no iónicos (humectantes, dispersantes), por ejemplo, alquilfenoles polioxietilados, alcoholes grasos polioxietilados, aminas grasas polioxietiladas, étersulfatos de poliglicol de alcoholes grasos, alcanosulfonatos o alquilbencenosulfonatos, lignosulfonato de sodio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato de sodio, dibutilnaftalenosulfonato de sodio o cualquier oleoilmetiltaurinato de sodio, además de un diluyente o sustancia inerte. Para preparar los polvos humectables, los compuestos de fórmula (I) se muelen, por ejemplo, finamente en aparatos convencionales tales como molinos de martillos, molinos sopladores y molinos de chorro de aire y se mezclan con los auxiliares de formulación, tanto concomitantemente como después.

[0116] Se preparan concentrados emulsionables, por ejemplo, disolviendo los compuestos de fórmula (I) en un disolvente orgánico, por ejemplo butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno o más compuestos aromáticos de mayor punto de ebullición o hidrocarburos o mezclas de estos, con adición de uno o más tensioactivos iónicos y/o no iónicos (emulsionantes). Los emulsionantes que pueden usarse son, por ejemplo: sales de calcio de ácidos alquilarilsulfónicos tales como dodecilbencenosulfonato de calcio o emulsionantes no iónicos tales como ésteres

poliglicólicos de ácidos grasos, éteres alquilarilpoliglicólicos, éteres poliglicólicos de alcoholes grasos, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, poli(éteres de alquilo), ésteres de sorbitano tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano o ésteres de sorbitano polioxietilenados tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano polioxietilenados.

[0117] Se obtienen polvos moliendo la sustancia activa con sustancias sólidas finamente divididas, por ejemplo, talco o arcillas naturales tales como caolín, bentonita o pirofilita, o tierra de diatomeas.

[0118] Los concentrados en suspensión pueden basarse en agua o en aceite. Pueden prepararse, por ejemplo, por molienda en húmedo por medio de molinos de perlas comercialmente disponibles, si es apropiado, con adición de tensioactivos, como ya se ha mencionado anteriormente, por ejemplo, en el caso de los otros tipos de formulación.

[0119] Pueden prepararse emulsiones, por ejemplo, emulsiones de aceite en agua (EW), por ejemplo, por medio de agitadores, molinos coloidales y/o mezclas estáticas usando disolventes orgánicos acuosos y, si es apropiado, tensioactivos, como ya se ha mencionado anteriormente, por ejemplo, en el caso de los otros tipos de formulación.

[0120] Pueden prepararse gránulos tanto pulverizando los compuestos de fórmula (I) sobre material inerte granulado adsorbente como aplicando concentrados de sustancia activa sobre la superficie de vehículos tales como arena, caolinitas o de material inerte granulado, por medio de aglutinantes, por ejemplo poli(alcohol vinílico), poli(acrilato de sodio) o alternativamente aceites minerales. También pueden granularse sustancias activas adecuadas en el modo que es convencional para la producción de gránulos de fertilizante, si se desea en una mezcla con fertilizantes.

[0121] Se preparan gránulos dispersables en agua, como regla, por los procedimientos habituales tales como secado por pulverización, granulación en lecho fluidizado, granulación en disco, mezcla en mezcladoras de alta velocidad y extrusión sin material inerte sólido. Para preparar los gránulos en disco, lecho fluidizado, extrusora y pulverización véanse, por ejemplo, los procedimientos en "Spray-Drying Handbook" 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, páginas 147 y siguientes; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5ª ed., McGraw-Hill, New York 1973, pág. 8-57.

[0122] En general, las preparaciones agroquímicas comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 99% en peso y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 95% en peso de compuestos de fórmula (I).

[0123] La concentración de compuestos de fórmula (I) en polvos humectables es, por ejemplo, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90% en peso, estando el resto hasta el 100% en peso compuesto por componentes de formulación habituales. En el caso de concentrados emulsionables, la concentración de compuestos de fórmula (I) puede ascender a intervalos seleccionados del grupo que consiste en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 90% y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 80% en peso. Las formulaciones en forma de polvos normalmente comprenden en el intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30% en peso de compuestos de fórmula (I) y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% en peso de compuestos de fórmula (I). Para disoluciones pulverizables comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 80% en peso de compuestos de fórmula (I) y de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 50% en peso de compuestos de fórmula (I). En el caso de los gránulos dispersables en agua el contenido de compuestos de fórmula (I) depende en parte de si los compuestos de fórmula (I) están en forma líquida o sólida y de qué auxiliares de granulación, cargas y similares están siendo usados. Los gránulos dispersables en agua, por ejemplo, comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 95% y entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 80% en peso.

[0124] Además, las formulaciones de compuestos de fórmula (I) mencionadas comprenden, si es apropiado, los adhesivos, humectantes, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelantes, disolventes, cargas, vehículos, colorantes, antiespumantes, inhibidores de la evaporación, reguladores del pH y reguladores de la viscosidad que son convencionales en cada caso.

[0125] Las mezclas según la invención pueden aplicarse por la tierra tanto pre-emergentemente como post-emergentemente. Las mezclas según la invención también pueden aplicarse por la hoja. Las mezclas según la invención pueden emplearse para el revestimiento de semillas. También es posible aplicar las mezclas según la invención por un sistema de irrigación, por ejemplo, por el agua para irrigación.

[0126] 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.

[0127] 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.

[0128] 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.

[0129] Los compuestos activos se emplean de la manera habitual apropiada para las formas de uso.

[0130] 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 deseadas y no deseadas (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 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.

[0131] 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 semillas, también mediante la aplicación de una o más capas.

[0132] Los compuestos activos según la invención son particularmente adecuados para el tratamiento con semillas. Aquí, se pueden mencionar como preferidos los compuestos activos según la invención mencionados anteriormente como preferidos o particularmente preferidos. 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 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.

[0133] 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 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.

[0134] 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 proteja de las plagas.

[0135] 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.

[0136] 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 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.

- 5 **[0137]** 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 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 canola o colza oleaginosa es de particular importancia.
- 10 **[0138]** 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*.
- 15 La presente invención es particularmente 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. Es particularmente preferente un gen heterólogo derivado de *Bacillus thuringiensis*.
- 20 **[0139]** 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.
- 25 **[0140]** 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
- 30 cantidades de aplicación.
- [0141]** 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 mejora biológicos convencionales, tal como el cruce o fusión de protoplastos, y sus partes.
- 35 En una realización más preferida, se tratan plantas transgénicas y variedades de plantas obtenidas por procedimientos de ingeniería genética, si es apropiado, en combinación con procedimientos convencionales (organismos modificados genéticamente) y partes de las mismas. Los términos "partes", "partes de las plantas" y "partes de plantas" se han explicado anteriormente.
- 40 **[0142]** Particularmente preferente, 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.
- 45 **[0143]** 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 superaditivos ("sinérgicos"). De este modo, son posibles, por ejemplo, tasas de aplicación reducidas y/o una ampliación del espectro de la actividad y/o 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
- 50 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.
- 55 **[0144]** 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
- 60 maduración acelerada, un rendimiento mayor de la 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
- 65 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 fosfinotricina (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) que se pueden mencionar incluyen las variedades vendidas bajo el nombre Clearfield® (por ejemplo maíz). Naturalmente, estas afirmaciones también se aplican a cultivos de plantas que tienen características genéticas o características genéticas aun por desarrollar, cuyos cultivos de plantas se desarrollarán y/o comercializarán en el futuro.

[0145] Las plantas indicadas se pueden tratar según la invención de una manera particularmente ventajosa con los compuestos activos de fórmula general I según la invención. Los intervalos preferidos indicados anteriormente para los compuestos activos también se aplican al tratamiento de estas plantas. Se hace un hincapié particular al tratamiento de plantas con los compuestos activos especialmente mencionados en el presente texto.

[0146] 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.

[0147] Se ha encontrado además que los compuestos activos según la invención también tienen una fuerte acción insecticida contra insectos que destruyen los materiales industriales.

[0148] Los siguientes insectos pueden mencionarse como ejemplos y como preferidos:

Escarabajos, tales como *Hylotrupes bajulus*, *Clorophorus pilosis*, *punctatum* *Anobium*, *rufavillosum* *Xestobium*, *pecticomis* *Ptilinus*, *pertinex* *Dendrobium*, *mollis* *Ernobius*, *Priobium* *carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *planicollis* *lyctus*, *Lyctus linearis*, *pubescens* *lyctus*, *Trogoxylon aequale*, *Minthes rugicollis*, *Xyleborus spec.* *Tryptodendron spec.* *Apate monachus*, *capucins* *Bostrychus*, *Heterobostrychus brunneus*, *espec* *Sinoxylon*, *Dinoderus minutus*;

Himenópteros, tales como *Sirex Juvenco*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas talgnus*, *Urocerus augur*,

Termitas, tales como *Kaloterms flavicollis*, *Cryptoterms brevis*, *Heteroterms indicola*, *Reticuliterms flavipes*, *Reticuliterms santonensis*, *Reticuliterms lucifugus*, *mastoterms*, *Zootermopsis nevadensis*, *Coptoterms formosanus*;

colas de cerdas, tales como *Lepisma saccharina*.

[0149] Los materiales industriales en el presente contexto deben entenderse como materiales no vivos, tales como, preferiblemente, plásticos, adhesivos, colas, papeles y cartones, cuero, madera y productos de madera procesados y composiciones de recubrimiento.

[0150] Las composiciones listas para usar pueden comprender, si es apropiado, insecticidas adicionales y, si es apropiado, uno o más fungicidas.

[0151] 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.

Otros agentes activos para uso farmacéutico/veterinario

[0152] También se pueden añadir a las composiciones de la invención principios activos plaguicidas o veterinarios

adicionales que incluyen acaricidas, antihelmínticos, antiparasíticos e insecticidas. Los agentes antiparasíticos pueden incluir tanto agentes ectoparasíticos como endoparasíticos. Los agentes farmacéuticos veterinarios son muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición, (enero de 2005)) e incluyen acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo HCl, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina HCl, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona HCl, amitraz, amitriptilina HCl, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio HCl, antiácidos (orales), antídoto, apomorfina HCl, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol HCl, besilato de atracurio, atropina, auranofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazeprilo HCl, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina HCl, busulfano, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanil sódica, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetan disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur HCl, ceftioxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/-bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina HCl, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clembuterol HCl, clindamicina, clofazimina, clomipramina HCl, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina HCl, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina/actinomomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina HCl, dexametasona, dexpanthenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenac sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacin HCl, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem HCl, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, sulfóxido de dimetilo, trometamina de dinoprost, difenilhidramina HCl, fosfato de disopiramide, dobutamina HCl, docusato/DSS, mesilato de dolasetron, domperidona, dopamina HCl, doramectina, doxapram HCl, doxepina HCl, doxorubicina HCl, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol HCl, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fenbendazol, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetazona, meglumina de flunixin, fluorouracilo (5-FU), flusetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemina, gabapentina, gemcitabina HCl, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (Oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico, hidrazalina HCl, hidrocortizida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxipirena, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inaminina, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato sódico, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol HCl, isotretinoína, isoxsuprina HCl, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina HCl, ketoconazol, ketoprofeno, trometamina de ketorolac, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína HCl, lincomicina HCl, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacin, mecloretamina HCl, meclizina HCl, ácido meclofenámico, medetomidina HCl, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, la melatonina, meloxicam, melfalan, meperidina HCl, mercaptopurina, meropenem, metformina HCl, metadona HCl, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida HCl, metoprolol, metronidazol, mexiletina HCl, mibolerlona, midazolam HCl, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina HCl, misoprostol, mitotano, mitoxantrona HCl, tartrato de morantel, sulfato de morfina, moxidecina, naloxona HCl, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos de agonistas narcóticos (opíaceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato sódico, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetron, antidiarréicos opíaceos, orbifloxacina, oxacilina sódica, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, oximorfona HCl, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancreolipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina HCl, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina HCl, fenilbutazona, fenilefrina HCl, fenilpropanolamina HCl, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina HCL, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, praziquantel, prazosina HCl, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida HCl, procarbazona HCl, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de *Propionibacterium acnes*, propofol, propranolol HCl, sulfato de protamina, pseudoefedrina HCl, muciloide hidrófilo de psilio, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina HCl,

quinidina, ranitidina HCl, rifampicina, s-adenosil-metionina (SAME), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina HCl/1-deprenilo, sertralina HCl, sevelamer HCl, sevoflurano, silimarina/cardo mariano, bicarbonato sódico, poliestireno sulfonato sódico, estibogluconato sódico, sulfato sódico, tiosulfato sódico, somatotropina, sotalol HCl, espectinomina HCl, espironolactona, estanozolol, estreptocinasa, estreptozocina, succinero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclopiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/orimetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinafina HCl, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina HCl, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, tiamina HCl, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tiotropina, tiamulina, ticarcilina disódica, tiletamina HCl HCl/zolazepam, tilmicosina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida HCl, tolazolina HCl, ácido telfenámico, topiramato, tramadol HCl, triamcinolona acetónido, trientina HCl, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripeleminamina HCl, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina HCl, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo HCl, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina HCl, yohimbina HCl, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

[0153] En una realización de la invención, otros compuestos de arilpirazol, tales como fenilpirazoles, tal como se describe anteriormente en los antecedentes, (por ejemplo, fipronilo) son conocidos en la técnica y son adecuados para combinación con los compuestos de 1-aril-5-alkil pirazol de la invención. Ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos 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).

[0154] En otra realización de la invención, se pueden añadir a las composiciones de la invención ácido nodulispórico y sus derivados (una clase conocida de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas). Estos compuestos se utilizan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos No. 5.399.582 y 5.962.499. La composición puede incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los descritos en la bibliografía citada anteriormente.

[0155] En otra realización de la invención, se pueden añadir a las composiciones de la invención una o más lactonas macrocíclicas, que actúan como un acaricida, un agente antihelmíntico y un insecticida. Los macrólidos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo Macrolides – Chemistry, pharmacology and clinical uses - editado por Bryskier et al., publ. por Arnette Blackwell, (1993)) e incluyen macrólidos de 12 miembros en el anillo (por ejemplo, metimicina, neometimicina, YC-17, Litorin); macrólidos de 14 miembros en el anillo (por ejemplo, eritromicina AF, oleandomicina, esporeamicina, roxitromicina, diritromicina, fluritromicina, claritromicina, davercin); macrólidos de 15 miembros en el anillo (por ejemplo, azitromicina); macrólidos de 16 miembros en el anillo (por ejemplo, josamicina, Kitasamicina, espiramicina, midecamicina, rokitamicina, miokamicina) y macrólidos de 17 miembros en el anillo (por ejemplo lankadicina).

[0156] Las lactonas macrocíclicas también incluyen avermectinas, tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y milbemecinas tales como milbemectina, milbemecina D, moxidectina y nemadectina. Se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemecinas. Ejemplos de combinaciones de pesticidas activos con lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en las patentes de Estados Unidos No. 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131, cada una asignada a Merial, Ltd., Duluth, GA.

[0157] Los compuestos de lactonas macrocíclicas se conocen en la técnica y pueden obtenerse fácilmente comercialmente o por técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace referencia a la bibliografía técnica y comercial ampliamente disponible. Para avermectinas, ivermectina y abamectina puede hacerse referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg y col. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina puede consultarse "Veterinary Parasitology", vol. 49, nº 1, julio de 1993, 5-15. Para milbemecinas puede hacerse referencia, entre otros, a Davies H.G. y col., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. y col., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, patente de Estados Unidos No. 4.134.973 y EP 0 677 054.

[0158] Las lactonas macrocíclicas son productos tanto naturales como derivados semi-sintéticos de las mismas. La estructura de las avermectinas y milbemecinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, compartiendo un anillo de lactona macrocíclico de 16 miembros complejo; las milbemecinas carecen del resto glucosídico de las avermectinas. Las avermectinas de producto natural se desvelan en la patente de Estados Unidos nº 4.310.519 a Albers-Schönberg y col., y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se desvelan en Chabala y col., patente de Estados Unidos nº 4.199.569. También se hace mención a Kitano, patente de Estados Unidos nº 4.468.390, Beuvry y col., patente de Estados Unidos nº 5.824.653, EP 0 007 812 A1, memoria descriptiva de patente de RU 1 390 336, documento EP 0 002 916, y la patente de Nueva Zelanda a Ancare nº 237 086, entre otras. Las milbemecinas que se producen naturalmente se describen en Aoki y col., patente de Estados Unidos nº 3.950.360, además de en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). La latidectina se describe en "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, nº 4, pág. 263- 286 (2003). Los derivados semisintéticos de

estas clases de compuestos son muy conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 5.077.308, la patente de Estados Unidos nº 4.859.657, la patente de Estados Unidos nº 4.963.582, la patente de Estados Unidos nº 4.855.317, la patente de Estados Unidos nº 4.871.719, la patente de Estados Unidos nº 4.874.749, la patente de Estados Unidos nº 4.427.663, la patente de Estados Unidos nº 4.310.519, la patente de Estados Unidos nº 4.199.569, la patente de Estados Unidos nº 5.055.596, la patente de Estados Unidos nº 4.973.711, la patente de Estados Unidos nº 4.978.677, la patente de Estados Unidos nº 4.920.148 y el documento EP 0 667 054.

[0159] En otra realización de la invención, la clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (RCI) también puede añadirse a las composiciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son muy conocidos para el médico y representan una amplia gama de diferentes clases químicas. Estos compuestos actúan todos interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 3.748.356; la patente de Estados Unidos nº 3.818.047; la patente de Estados Unidos nº 4.225.598; la patente de Estados Unidos nº 4.798.837; la patente de Estados Unidos nº 4.751.225, los documentos EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010, además de las patentes de Estados Unidos nº 6.096.329 y 6.685.954 (ambas asignadas a Merial Ltd., Duluth, GA). Ejemplos de RCI adecuados para su uso incluyen, pero no se limitan a, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazuron, lufenuron, novaluron, piretroides, formamidas y 1-(2,6-difluorobenzil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)urea.

[0160] Un agente antihelmíntico que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un compuesto de bencenodisulfonamida que incluye clorsulon; o un agente cestodal que incluye praziquantel, pirantel o morantel.

[0161] Un agente antiparasítico que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un péptido biológicamente activo o proteína que incluye depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular estimulando receptores presinápticos que pertenecen a la familia de los receptores de secretina que producen la parálisis y muerte de parásitos. En una realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodépsido.

[0162] Un agente insecticida que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser una espinosina (por ejemplo, espinosad) o un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Agentes de esta clase se describen anteriormente y, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. Estará perfectamente dentro del nivel de habilidad del médico decidir qué compuesto individual puede usarse en la formulación inventiva para tratar una infección particular de un insecto.

[0163] Un agente insecticida que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser una semicarbazona, tal como metaflumizona (BAS3201). La metaflumizona es un compuesto relativamente seguro (LD50 oral > 5000 mg/kg) con actividad conocida en varias especies de lepidópteros en plagas de los cultivos.

[0164] Cuando corresponda, el agente antihelmíntico, antiparasítico e insecticida también puede seleccionarse del grupo de compuestos descrito anteriormente como adecuado para uso agroquímico.

[0165] En general, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 10 mg. En una realización de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 mg. En otra realización de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 µg/kg de peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,5 y 50 mg/kg.

[0166] Las proporciones, en peso, del compuesto de benzotriazol-2-il-acetamidonitrilo y el agente pesticida adicional están, por ejemplo, entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1. Sin embargo, un experto en la materia podría seleccionar la relación apropiada de compuesto de benzotriazol-2-il-acetamidonitrilo y agente pesticida adicional para el huésped previsto y el uso del mismo.

Procedimiento de síntesis de los compuestos de la invención

[0167] Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (es decir, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química): en general, la formación del anillo de pirazol seguido, cuando sea necesario por el cambio de sustituyentes; o procedimientos descritos en una o más de WO 98/28278 (patente de EE.UU. 6.350.771), WO 87/03781 (patente de EE.UU. 5.232.940) y EP 780 378 (patente de EE.UU. 5.817.688). Se entenderá por los expertos en la técnica que, dentro de los aspectos de los procedimientos descritos; el orden de las etapas sintéticas empleadas puede variarse y

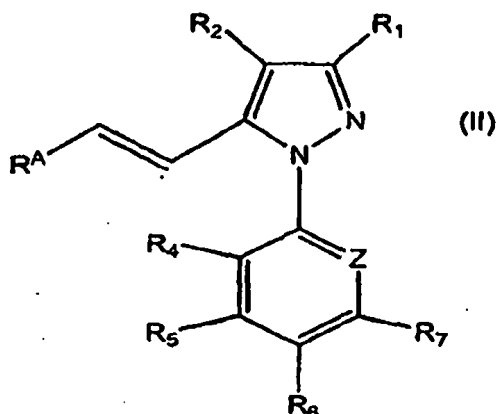
dependerá, entre otras cosas, de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermediarios clave, y la estrategia de grupos protectores (si los hay) a adoptar (véase por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición)", eds. Greene y Wuts, Wiley-Interscience, (1999)). Claramente, tales factores también influirán en la elección de los reactivos para su uso en dichas etapas sintéticas.

[0168] En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 es fluorometilo se forman por reacción de los correspondientes compuestos de fórmula (I) en la que R_3 es hidroximetilo con reactivos de halogenación, más específicamente reactivos de fluoración, tales como una mezcla de trifluoruro de dimetilaminoazufre, trifluoruro de dietilaminoazufre (DASTTM o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (DeoxofluorTM). La reacción se realiza generalmente en un disolvente, tal como cloruro de metileno, cloroformo y en general a temperaturas entre -100°C y 40°C. Un resumen de estos procedimientos se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, RC Larock, pp. 353-360.

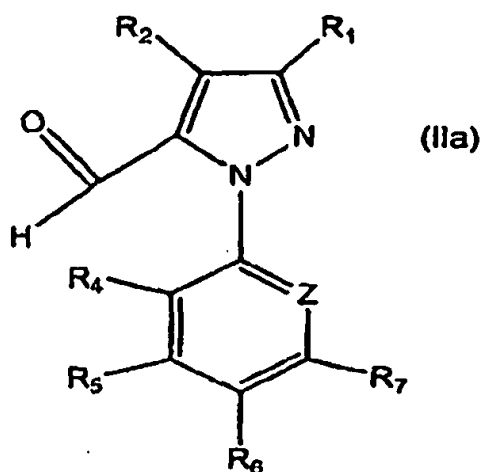
[0169] En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 es metilo se forman por reacción de los correspondientes compuestos de fórmula (I) en la que R_3 es halometilo con reactivos reductores tales como hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H), hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio o borohidruro de litio tri-sec-butilo (L-SelectrideTM). En una realización del procedimiento, el agente reductor es L-SelectrideTM. La reacción se realiza por lo general en un disolvente tal como dialquil éter (por ejemplo éter dietílico), tetrahidrofurano (THF) y, en general a temperaturas entre aproximadamente -100°C y alrededor de 40°C. Un resumen de estos procedimientos se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, RC Larock, pp.18-21.

[0170] De acuerdo con los procedimientos mencionados en la literatura química y en el documento EP 780 378, los intermediarios de fórmula (I) en la que R_3 es hidroximetilo se forman por reacción de los correspondientes compuestos de fórmula (I) en la que R_3 es formilo con hidruro reactivos, tales como hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H), hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio o borohidruro de litio tri-sec-butilo (L-SelectrideTM). En una realización del procedimiento, el agente de hidruro es borohidruro de sodio. La reacción puede realizarse en un disolvente, tal como dialquil éter (por ejemplo éter dietílico), tetrahidrofurano (THF), o un hidrocarburo (por ejemplo hexano o tolueno) o mezclas de los mismos. Se utiliza generalmente una temperatura de aproximadamente -100 a aproximadamente la temperatura de reflujo del sistema de disolventes. En una realización del procedimiento, la temperatura está entre aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Un resumen de estos procedimientos se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, RC Larock, pp.527-535. Los compuestos de fórmula (I) donde R_3 es hidroximetilo son nuevos, especialmente cuando Z en esta fórmula (I) es C-F, y constituyen una forma de realización adicional de la invención.

[0171] De acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP 780 378, los compuestos intermediarios de fórmula (I) en la que R_3 es formilo están formados por escisión oxidativa de la fracción de alqueno de un compuesto de fórmula (II)

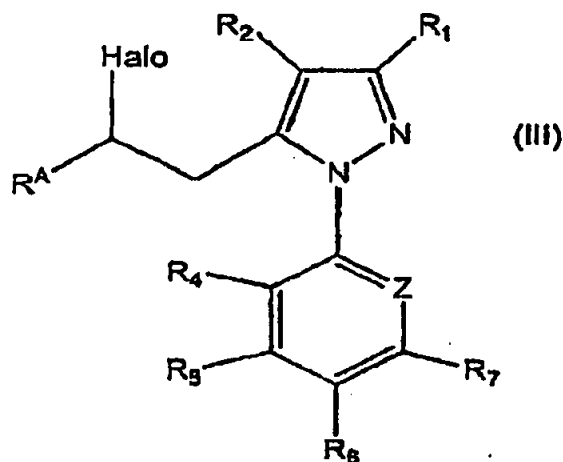


en la que R^A se selecciona de alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ciano y nitro para formar un compuesto de fórmula (IIa):



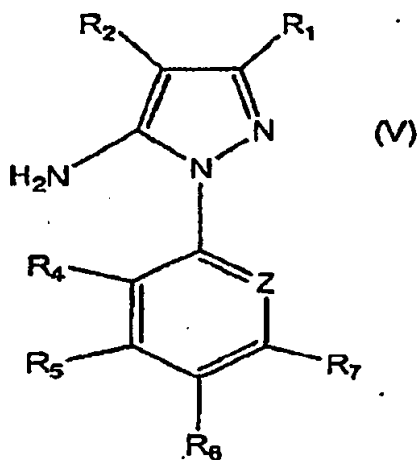
[0172] En otra realización del procedimiento, R^A se selecciona de alquil C_1 - C_4 carbonilo, alcoxi C_1 - C_4 carbonilo, ciano y nitro. Tal transformación es bien conocida para los expertos en la técnica y se puede realizar, por ejemplo, con ozono, permanganato de potasio, metaperyodato de sodio. El procedimiento puede llevarse a cabo opcionalmente en un disolvente, tal como cloruro de metileno, éter dietílico, cloroformo y en general a temperaturas entre aproximadamente -100 y aproximadamente 100°C . Un resumen de estos procedimientos se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, RC Larock, pp. 595-596.

[0173] El compuesto de fórmula (II) se puede preparar por deshidrohalogenación de un compuesto de fórmula (III) en la que "halo" representa halógeno.

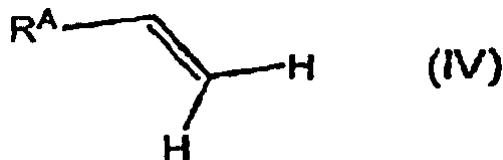


[0174] Esto puede efectuarse mediante la reacción de compuestos de fórmula (III) con bases, tales como trietilamina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, diisopropilamida de litio o 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU). En una realización del procedimiento, la base es DBU. La reacción se lleva a cabo opcionalmente con un disolvente orgánico, tal como diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, o tolueno, y generalmente entre aproximadamente -100 y aproximadamente 100°C en función de la base utilizada. Un resumen de estos procedimientos se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, RC Larock, pp. 131-132.

[0175] Ciertos compuestos de fórmula (II) y de fórmula (III) son nuevos, específicamente cuando Z en las fórmula (II) y (III) es C-F. Los compuestos de fórmula (III) se pueden producir a partir de compuestos de fórmula (I), en el que R_3 es NH_2 (fórmula (V)):



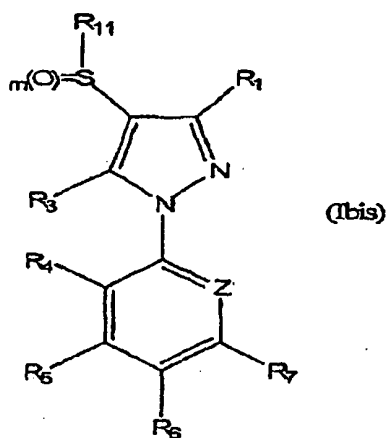
con una olefina de fórmula (IV):



[0176] El procedimiento se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula (I), en la que R_3 se sustituye por NH_2 , en presencia de nitrito de alquilo y haluro de cobre (II), por ejemplo como se describe en J. Org. Chem., 1977, 42 (14), 2431. Los expertos en la técnica reconocerán esto como una reacción de arilación de Meerwein, tal como fue revisado en Org. React., 1976, 24, 225-259. El procedimiento se lleva a cabo generalmente en una mezcla de la olefina y un disolvente orgánico común, tal como acetonitrilo y a una temperatura de aproximadamente -50 y aproximadamente $100^\circ C$. En una realización del procedimiento, la temperatura es aproximadamente la temperatura ambiente.

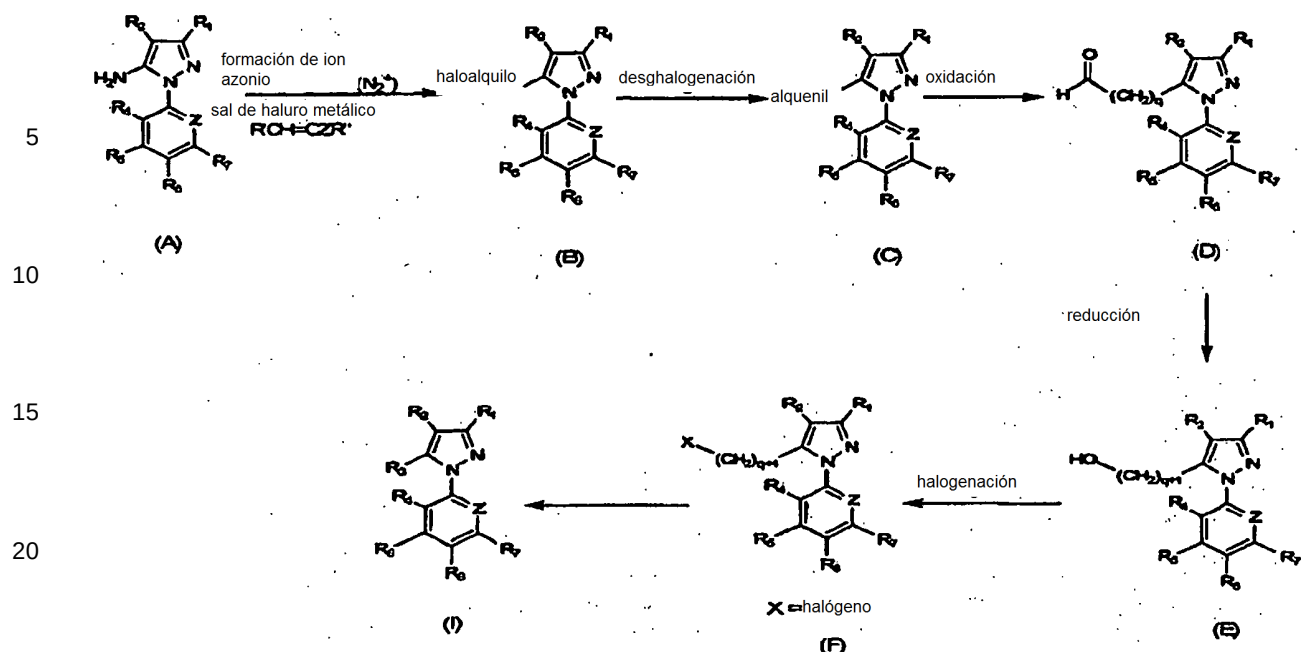
[0177] Los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 se sustituye por NH_2 se pueden preparar por procedimientos descritos en uno o más de los siguientes: WO 94/21606, WO 93/06089, WO 87/03781; EP 295 117, EP 234 119; Patente de Estados Unidos No. 5.232.940; o por procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Ciertos compuestos de fórmula (I) en la que R_3 es NH_2 son nuevos, especialmente cuando Z en esta fórmula (I) es C-F.

[0178] La síntesis de los estados de oxidación más altos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos en los que m es 1 o 2, se puede lograr por la oxidación del compuesto precursor correspondiente de fórmula (Ibis).



en la que m es 0 o 1, usando oxidantes convencionales conocidos en la técnica.

[0179] En una realización de la invención, un esquema de reacción general para sintetizar el compuesto de fórmula (I) se puede describir de la siguiente manera:

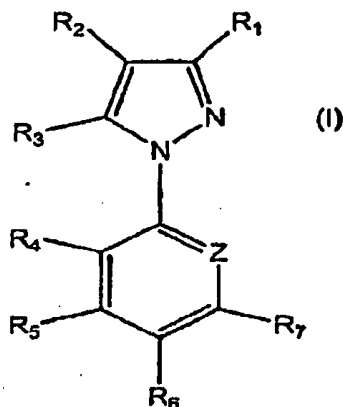


[0180] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 es etilo se pueden preparar por la reacción de los correspondientes compuestos de fórmula (I) en la que R_3 se sustituye por vinilo mediante hidrogenación catalítica, en presencia de una fuente de hidrógeno (por ejemplo gas de hidrógeno, hidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio) y uno o más metales catalíticos (tales como cobalto, níquel, paladio, platino, rutenio y rodio). La reacción se realiza generalmente en un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo etanol o metanol) y a temperaturas entre aproximadamente -100°C y alrededor de 200°C . Un resumen de estos procedimientos se encuentra en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, RC Larock, pp.6-8.

[0181] Los compuestos de fórmula (I) en la que R_3 se sustituye por vinilo se pueden preparar por reacción de los correspondientes compuestos de fórmula (I) en la que R_3 se sustituye por halógeno (por ejemplo cloro, yodo o bromo), con viniltributylestano, en presencia o ausencia de una base (por ejemplo fluoruro de cesio o carbonato de cesio) y con un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio. La reacción se realiza generalmente en un disolvente, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un dialquil éter (por ejemplo, dietil éter), tetrahidrofurano (THF), o dioxano y a temperaturas entre aproximadamente 10°C y alrededor de 300°C . La reacción se puede calentar en un tubo sellado en un microondas. Esta transformación se conoce como una reacción de acoplamiento cruzado de Stille y un resumen de tales procedimientos se encuentra en "Metal-catalyzed cross coupling reactions", editores Wiley-VCH, 1998, F. Diedrich y PJ Stang, capítulo 4 por TN Mitchell.

Procedimiento alternativo para sintetizar los compuestos de la invención

[0182] Otra realización del segundo aspecto de la invención proporciona un procedimiento de fabricación de compuesto de 1-aril-5-alquilo pirazol de fórmula (I)

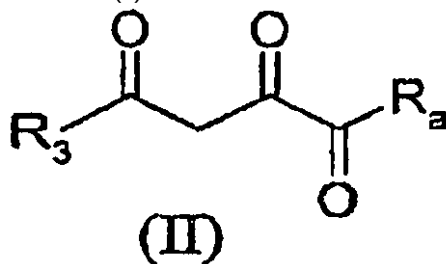


en la que:

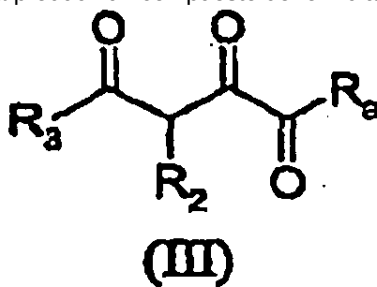
R_1 es ciano;
 R_2 es $-S(O)_m R_{11}$;
 R_3 es un metilo, etilo, $-CH_2F$ o $-CHF_2$;
 R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno o halógeno;
 R_6 es $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-SF_5$;
 R_{11} es $-CF_3$, $-CClF_2$ o $-CCl_2F$;
 Z es un átomo de nitrógeno o $-C-R^{13}$;
 R^{13} es metilo, cloro o fluoro; y
 m es 0, 1 o 2; o

una sal del mismo,
que comprende:

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



con un compuesto de fórmula R_2-Y para producir un compuesto de fórmula (III):

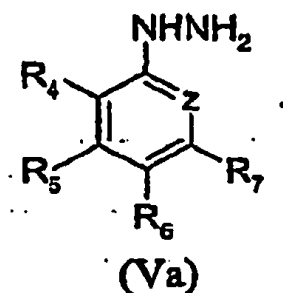


en la que

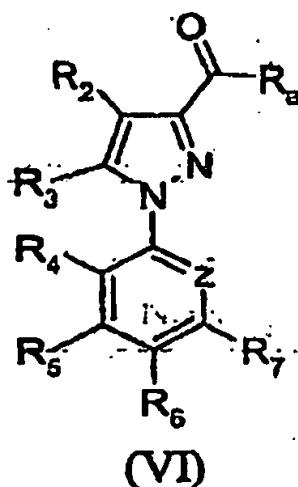
R_a es R_8 , $-OR_8$ o NR_9R_{10}

R_2, R_3 y R_8 , son como se definieron anteriormente; R_9 y R_{10} son cada uno hidrógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi; y Y es un grupo saliente, tal como halógeno (los compuestos di-ceto de la fórmula (II) y fórmula (III) también pueden existir en su forma enol);

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (Va) o sal del mismo:

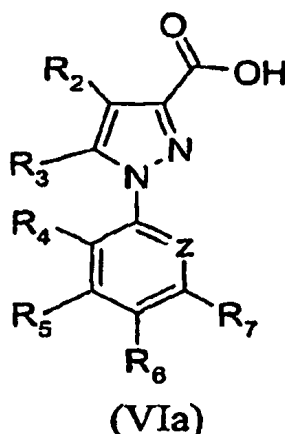


para producir un compuesto de fórmula (VI):



en la que Ra, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y Z son como se definen a continuación; y

(iii) desesterificación del resto éster de fórmula (VI), en la que Ra es igual a O-R₆ y R₈ se ha definido anteriormente, mediante hidrólisis catalizada por base y posterior acidificación para formar el compuesto correspondiente a la fórmula (VIa):



y

(iv) derivatizar el compuesto de fórmula (VIa) para producir el compuesto de fórmula (I).

[0183] En una primera realización del segundo aspecto de la invención, la etapa (iv) se selecciona del grupo que consiste en:

(a) una etapa de descarboxilación;

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIa) o fórmula (VI), en las que Ra es igual a halógeno, tal como cloruro, con HNR₉R₁₀ en la que R₉ y R₁₀ son como se han definido anteriormente;

(c)

(i) reducción del resto -CO₂H a -CH₂OH;

(ii) una etapa de oxidación para formar -CHO;

(iii) reacción con un reactivo de Grignard (Ra-Mg-halógeno);

(iv) una etapa de oxidación adicional; o

(ia) hacer reaccionar el resto -CO₂H de (VIa) con un agente para formar la correspondiente N-metoxi-N-metil amida (amida de Weinreb); y

(iia) la reacción con un reactivo de Grignard (R₈-Mg-halógeno) o un reactivo de organolitio (R₈-Li).

La formación general de cetonas a partir de amidas de Weinreb se describe en March's Advanced Organic Chemistry – Reactions, mechanisms and structure (6ª edición), ed. Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), página 1448, (2007).

[0184] En una segunda realización del segundo aspecto de la invención, la etapa (iv) es una descarboxilación del compuesto de fórmula (IIa) para formar el compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es hidrógeno.

[0185] En una tercera realización del segundo aspecto de la invención, la etapa (iv) es una etapa de descarboxilación, seguido de una etapa de halogenación para producir el compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es halógeno. Un ejemplo de un procedimiento general para la descarboxilación, seguido de halogenaciones es Morimoto et al, "Synthesis of Halosulfuron-methyl Via selective chlorination at 3- and/or 5-position of pyrazole-4-carboxylates", J. Het. Chem., 34: 537-540 (1997).

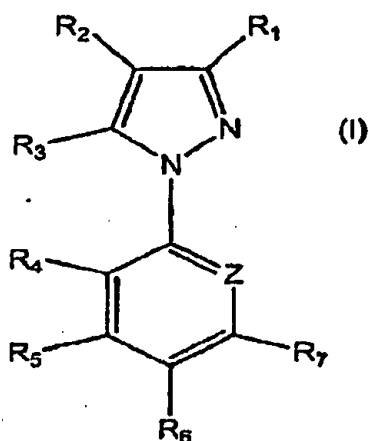
[0186] En una cuarta realización del segundo aspecto de la invención, la etapa (iv) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Via) con $\text{HNR}_9\text{R}_{10}$, en presencia de agentes de acoplamiento, tales como dicitohexilcarbodiimida y similares, en la que R_9 y R_{10} son como se definen anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$. Una descripción general de esta transformación se describe en March's Advanced Organic Chemistry – Reactions, mechanisms and structure (6ª edición), ed. Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), página 1430-1434, (16-74 - La acilación de aminas por ácidos carboxílicos - Amino-deshidroxilación), (2007).

[0187] En una quinta realización del segundo aspecto de la invención, la etapa (iv) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI), en donde R_a es igual a halógeno, tal como cloruro, con $\text{HNR}_9\text{R}_{10}$ en el que R_9 y R_{10} son como se definen anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$. Una descripción general de esta transformación se describe en March's Advanced Organic Chemistry – Reactions, mechanisms and structure (6ª edición), ed. Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), página 1427-1429, (16-72 - La acilación de aminas por haluros de acilo - Amino-deshalogenación), (2007).

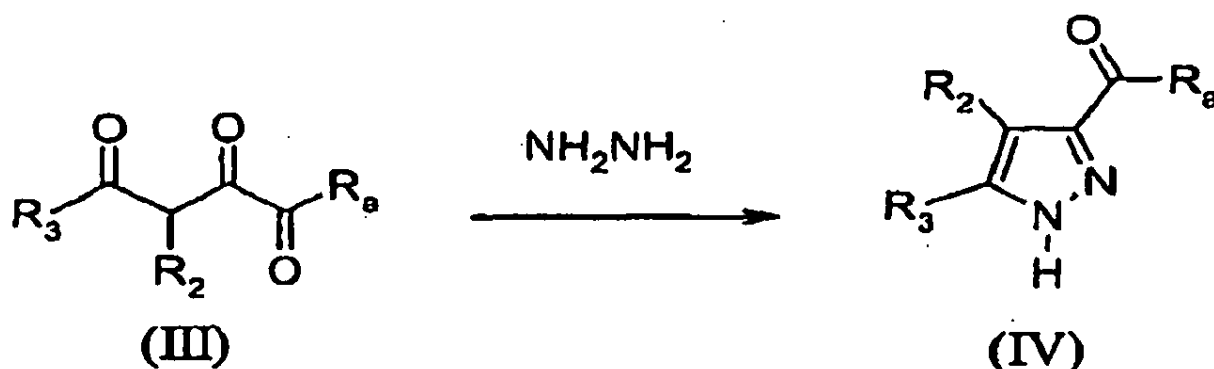
[0188] En una sexta realización del segundo aspecto de la invención, la etapa (iv) comprende la reacción del compuesto de fórmula (Via) o fórmula (VI), en la que R_9 es igual a halógeno, tal como cloruro, con $\text{HNR}_9\text{R}_{10}$ en donde R_9 y R_{10} son ambos hidrógeno, para formar un compuesto de fórmula (I), en la que R_1 es $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, y se hace reaccionar adicionalmente con un agente deshidratante, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares, para formar el compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es ciano. Una descripción general de esta transformación se describe en March's Advanced Organic Chemistry – Reactions, mechanisms and structure (6ª edición), ed. Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), página 1549-1550, (17-30 – Deshidratación de amidas no sustituidas – N,N-dihidro-C-oxoeliminación), (2007).

[0189] El procedimiento alternativo de fabricación de compuesto 1-aril-5-alkilo pirazol de fórmula (I) se diferencia con el procedimiento descrito anteriormente en el que el procedimiento último deriva un compuesto de aril pirazol para formar los restos alkilo en R_3 . Sin embargo, la procedimiento alternativo se dirige hacia la formación de un anillo de pirazol que ya tiene los restos alkilo de R_3 unidos. Las etapas subsiguientes del procedimiento implican la derivatización del resto en la posición R_1 . La invención descrita es un procedimiento más elegante que utiliza un menor número de etapas de procedimiento que requieren una manipulación de la estructura de aril pirazol más grande, es decir, la derivatización se consigue sobre todo trabajando con compuestos de menor tamaño que se combinan a continuación para formar una estructura de aril pirazol más grande.

[0190] Alternativamente, una décima realización del segundo aspecto de la invención proporciona un procedimiento de fabricación de compuesto de 1-aril pirazol 3,4,5-trisustituido de fórmula (I):



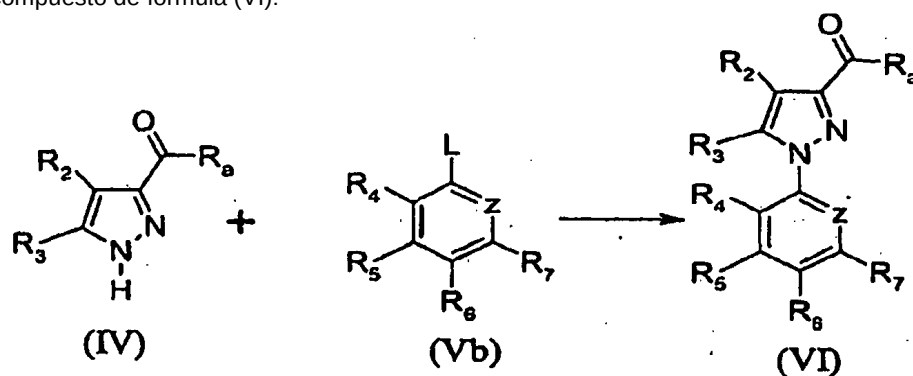
(i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con hidrazina o sal de la misma para formar el compuesto de fórmula (IV):



en la que R_a , R_2 y R_3 tienen los significados anteriores;

y

(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (Vb) en la que L es un grupo saliente para formar el compuesto de fórmula (VI):



en la que R_a , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y Z tienen los significados anteriores y L es un grupo saliente (grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a halógeno, trifluorometano sulfonilo, metanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares);

(iv) opcionalmente, sometiendo el compuesto de fórmula (VI) a modificación del grupo funcional con el resto $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$.

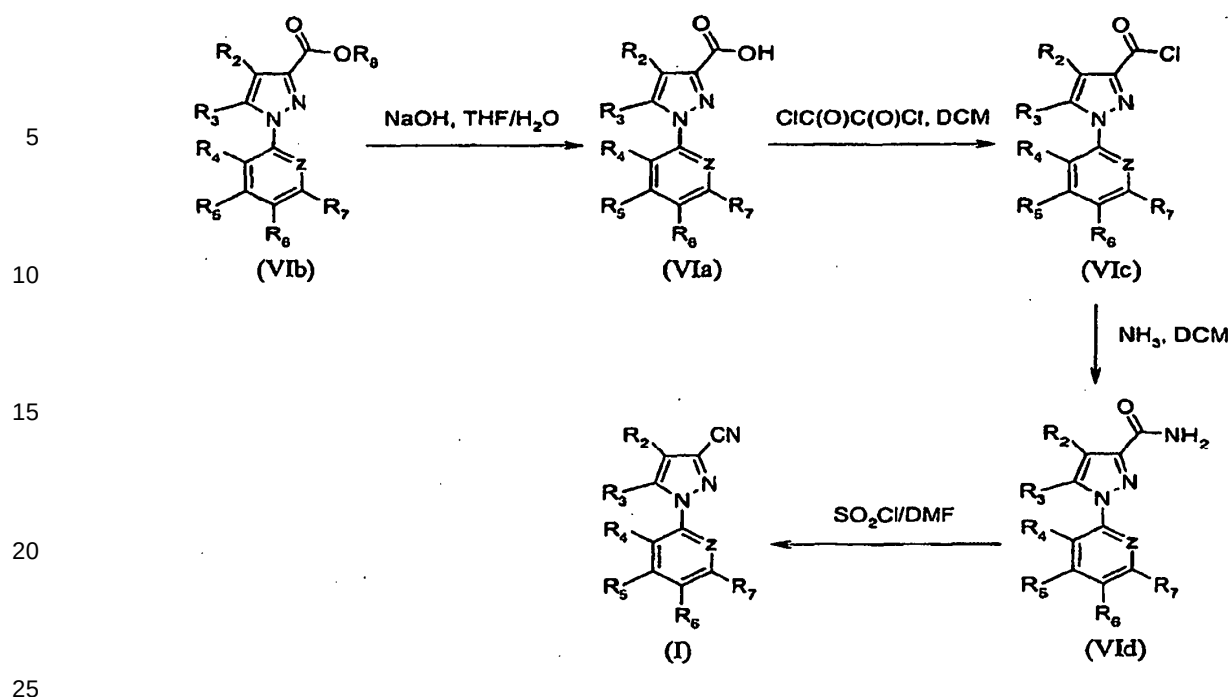
[0191] Una undécima realización del segundo aspecto de la invención es que el procedimiento para la preparación de los 1-arylpirazoles 3,4,5-trisustituídos de fórmula (I) produce un alto rendimiento. En una realización del tercer aspecto de la invención, el rendimiento es de aproximadamente 55% a aproximadamente 95% (para ambos procedimientos alternativos de la invención)

[0192] Una realización duodécima del segundo aspecto de la invención es proporcionar un procedimiento para preparar 1-aryl pirazoles 3,4,5-trisustituídos a partir de 1,3-dicetonas con excelente regioselectividad. En una realización del cuarto aspecto de la invención, la regioselectividad de la formación del compuesto de fórmula (VI) a partir del compuesto de fórmula (III) es de aproximadamente 70% a aproximadamente +99%.

[0193] Una realización decimotercera del segundo aspecto de la invención es para derivatizar adicionalmente los compuestos de fórmula (I) por transformación de grupos funcionales.

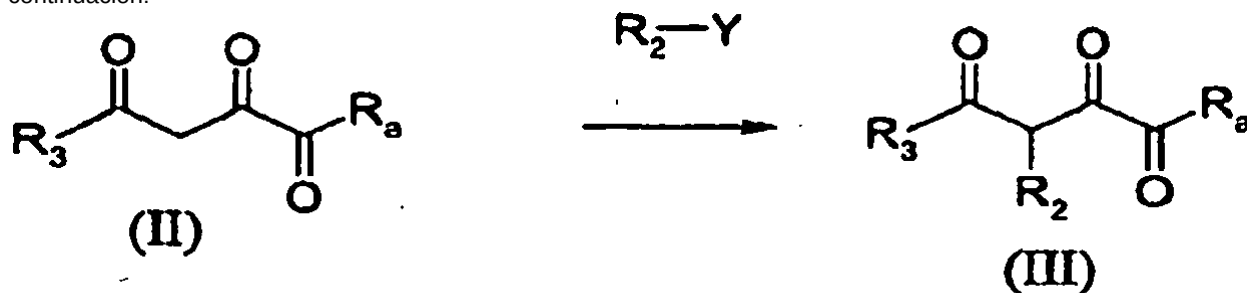
[0194] Una realización decimocuarta del segundo aspecto de la invención, la transformación de grupos funcionales corresponde a la etapa (iv) del primer aspecto de la invención.

[0195] Una realización decimoquinta del segundo aspecto de la invención, en la que R_1 es un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ se derivatiza adicionalmente para formar R_1 como CN a través de un procedimiento de cuatro etapas, en la que la etapa uno comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI b) con una base y posterior acidificación para formar un compuesto de fórmula (Via), la etapa dos comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Via) y un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula (Vlc), la etapa tres comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Vlc) con una base amino para formar el compuesto de fórmula (Vld) y la etapa tres comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Vld) con un agente deshidratante, tal como SOCl_2 para formar el compuesto de fórmula (I). Un ejemplo de esta transformación se representa en el esquema de reacción siguiente:



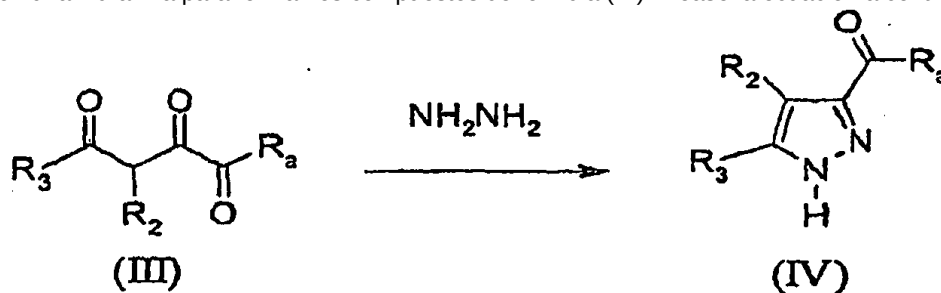
[0196] Una realización decimosexta del segundo aspecto de la invención, en la que R_2 es $-S(O)_m R_{11}$ y m es 0 o 1, el azufre se oxida para formar $-S(O)_m R_7$, donde m es 1 y 2, respectivamente.

[0197] Un aspecto decimoséptimo de la invención es preparar compuestos de 1,3-dicarbonilo por reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto R_2-Y para formar un compuesto de fórmula (III) - véase la ecuación a continuación:



en la que R_a , R_2 , R_3 y Z tienen los significados anteriores. (Los compuestos di-ceto de la fórmula (II) y de fórmula (III) también pueden existir en su forma enol). Ventajosamente, R_2 es $-S(O)_m R_{11}$.

[0198] Un octavo aspecto de la invención es preparar compuestos de fórmula (IV) por reacción de un compuesto de fórmula (III) con una hidrazina para formar los compuestos de fórmula (IV) - véase la ecuación a continuación:



en la que R_a , R_2 y R_3 tienen los significados anteriores.

[0199] Los ácidos, bases y disolventes y las etapas de procedimiento individuales, tales como alquilación, reacción de Grignard/reactivos, halogenación y la oxidación utilizadas en la invención serán evidentes para los expertos

normales en la técnica (por ejemplo, libros de texto de Vogel de Practical Organic Chemistry (quinta edición), Furniss et al, Longman Scientific & Technical (1989); Protective Groups in Organic Synthesis (Tercera Edición), Greene y Wuts, Wiley Interscience (1999); March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure (6^o edición), March y Smith, Wiley, (2007); Advanced Organic Chemistry (Parte A – Structure and Mechanism - 4^a edición), Carey y Sundberg, Springer Science (2000); Advanced Organic Chemistry (Parte 8 – Reaction and Synthesis - 4^o edición), Carey y Sundberg, Springer Science (2001); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Kurti y Czako, Academic Press (2005).

[0200] Los disolventes apropiados para el procedimiento de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula R_2-Z para formar el compuesto de fórmula (III) incluyen tetrahidrofurano, dimetilformamida, hidrocarburos halogenados o mezclas de los mismos.

[0201] Las bases apropiadas para el procedimiento de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula R_2-Z para formar el compuesto de fórmula (III) incluyen hidruro de metal, bis(trimetilsilil) amida de metal, alquilaminas, tales como trialkilamina, hidróxidos, tales como los hidróxidos de metal y alcóxidos, tales como alcóxidos de metales.

[0202] Las temperaturas apropiadas para el procedimiento de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula R_2-Z para formar el compuesto de fórmula (III) varían de aproximadamente -50 a aproximadamente 50°C.

[0203] Los disolventes apropiados para el procedimiento de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo, para formar el compuesto de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol; agua; tetrahidrofurano; formiato dimetilamino; hidrocarburos halogenados o mezclas de los mismos.

[0204] Los aditivos apropiados para el procedimiento de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo, para formar el compuesto de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a compuestos ácidos, tales como haluro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido carboxílico.

[0205] Las temperaturas apropiadas para el procedimiento de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V), o una sal del mismo, para formar el compuesto de fórmula (I) varían de aproximadamente -20 a aproximadamente 100°C.

Procedimiento de tratamiento, intervalos de dosificación y vías de administración

[0206] La invención también se refiere al uso de la composición de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un animal contra un ectoparásito.

[0207] Los mamíferos que se pueden tratar incluyen 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.

[0208] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más de insecto o arácnido incluyendo las de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes*, y *Felicola*.

[0209] En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen pulgas, garrapatas, ácaros mosquitos, moscas, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos incluyen pulgas de gatos y perros (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides sp.* y similares), garrapatas (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyomma sp.* y similares), y los ácaros (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.* y similares), piojos (*Trichodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, *Linognathus sp.*, y similares), los mosquitos (*Aedes sp.*, *sp Culex*, *Anopheles sp.*, y la similares) y moscas (*Hematobia sp.*, *Musca sp.*, *Stomoxys sp.*, *Dematobia sp.*, *Cochliomyia sp.*, y similares). En otra realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una pulga y/o garrapata.

[0210] Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen garrapata del género *Boophilus*, especialmente las de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *annulatus*; miasis, tal como *Dermatobia hominis* (conocida como Berra en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* ("greenbottle"); miasis en ovejas, tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como "blowfly strike" en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Moscas, es decir, aquellas cuya adultos constituye el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); piojos, tales como *Linognathus vitulorum*, 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 migratorios.

[0211] Cuando se añade un agente antihelmíntico a la composición de la invención, la composición también se puede utilizar para tratar endoparásitos, tales como los helmintos seleccionados del grupo que consiste en *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, y *Trichostrongylus*.

[0212] Además, con o sin la adición de otros agentes pesticidas añadidos a la composición, la invención también se puede utilizar para tratar otras plagas que incluyen las plagas:

- (1) de la orden de los isópodos, por ejemplo *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare*, *Porcellio scaber*;
- (2) de la orden de los diplópodos, por ejemplo *Blaniulus guttulatus*;
- (3) de la orden de los quilópodos, por ejemplo *Geophilus carpophagus*, *Scutigera* spp.;
- (4) de la orden de Symphyla, por ejemplo *Scutigera immaculata*;
- (5) de la orden Thysanura, por ejemplo *Lepisma saccharina*;
- (6) de la orden de los colémbolos, por ejemplo *Onychiurus armatus*;
- (7) de la orden de los ortópteros, por ejemplo *Acheta domesticus*, *Gryllotalpa* spp., *Locusta migratoria migratorioides*, *Melanoplus* spp., y *Schistocerca gregaria*;
- (8) de la orden Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;
- (9) de la orden Dermaptera, por ejemplo *Forficula auricularia*;
- (10) de la orden Isoptera, por ejemplo *Reticulitermes* spp.;
- (11) de la orden Phthiraptera, por ejemplo *Pediculus humanus corporis*, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Trichodectes* spp. y *Damalinia* spp.;
- (12) de la orden Thysanoptera, por ejemplo *Hercinothrips femoralis*, *Thrips tabaci*, *Thrips palmi* y *Frankliniella* spp.;
- (13) de la orden Heteroptera, por ejemplo *Eurygaster* spp., *Dysdercus intermedius*, *Piesma quadrata*, *Cimex lectularius*, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma* spp.;
- (14) de la orden de los homópteros, por ejemplo *Aleurodes brassicae*, *Bernisia tabaci*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aphis gossypii*, *Brevicoryne brassicae*, *Cryptomyzus ribis*, *Aphis fabae*, *Aphis pomi*, *Eriosoma lanigerum*, *Hyalopterus arundinis*, *Phylloxera vastatrix*, *Phemigus* spp., *Macrosiphum avenae*, *Myzus* spp., *Phorodon humuli*, *Rhopalosiphum padi*, *Empoasca* spp., *Euscelis bilobatus*, *Nephotettix cincticeps*, *Lecanium corni*, *Oleae Saissetia*, *Laodelphax striatellus*, *Nilaparvata lugens*, *Aonidiella aurantii*, *Aspidiotus hederae*, *Pseudococcus* spp. y *Psylla* spp.;
- (15) de la orden de los lepidópteros, por ejemplo *Pectinophora gossypiella*, *Bupalus piniarius*, *Cheimatobia brumata*, *Lithocolletis blancardella*, *Hyponomeuta padella*, *Plutella xylostella*, *Neustria Malacosoma*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Lymantria* spp., *Bucculatrix thurberiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Agrotis* spp., *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Earias insulana*, *Heliothis* spp., *Helicoverpa* spp., *Mamestra brassicae*, *Panolis flammea*, *Spodopfera* spp., *Trichoplusia ni*, *Carpocapsa pomonella*, *Pieris* spp., *Chilo* spp., *Pyrausta nubilalis*, *Ephestia kuehniella*, *Galleria mellonella*, *Tineola bisselliella*, *Tinea pellionella*, *Hofmannophila pseudospretelia*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Homona magnanima*, *Viridana Tortrix* y *Cnaphalocerus* spp.;
- (16) de la orden de los coleópteros, por ejemplo *Anobium punctatum*, *Rhizopertha dominica*, *Bruchidius obtectus*, *Acanthoscelides obtectus*, *Hylotrupes bajulus*, *Agelastica alni*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Phaedon cochleariae*, *Diabrotica* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Epilachna varivestis*, *Atomaria* spp., *Oryzaephilus surinamensis*, *Anthonomus* spp., *Sitophilus* spp., *Otiorrhynchus sulcatus*, *Cosmopolites sordidus*, *assimilis* *Ceuthorrhynchus*, *Hypera postica*, *Dermestes* spp., *Trogoderma* spp., *Anthrenus* spp., *Attagenus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Ptinus* spp., *Niptus hololeucus*, *psyllioides* *Gibbium*, *Tribolium* spp., *Tenebrio molitor*, *Agriotes* spp., *Conoderus* spp., *Melolontha melolontha*, *Amphimallon solstitialis* y *Costelytra zealandica*;
- (17) de la orden de los himenópteros, por ejemplo *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *pharaonis* *Monomorium* y *Vespa* spp.;
- (18) de la orden de los dípteros, por ejemplo *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Drosophila melanogaster*, *Musca* spp., *Fannia* spp., *Calliphora erythrocephala*, *Lucilia* spp., *Chrysomya* spp., *Cuterebra* spp., *Gastrophilus* spp., *Hyppobosca* spp., *Stomoxys* spp., *estro* spp., *Hypoderma* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Bibio hortulanus*, *Oscinella frit*, *Phorbia* spp., *Pegomyia hyoscyami*, *Ceratitis capitata*, *Dacus oleae*, *Tipula paludosa*, *Hylemyla* spp. y *Liriomyza* spp.;
- (19) de la orden Siphonaptera, por ejemplo *Xenopsylla cheopis* y *Ceratophyllus* spp.;
- (20) de la clase de los arácnidos, por ejemplo *Scorpio maurus*, *Latrodectus mactans*, *Acarus siro*, *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eriophyes ribis*, *Phyllocopiruta oleivora*, *Boophilus* spp., *Rhipicephalus* spp., *Amblyomma* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Sarcoptes* spp., *Tarsonemus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Panonychus* spp., *Tetranychus* spp., *Hemitarsonemus* spp. y *Brevipalpus* spp.;
- (21) los nematodos parásitos de plantas, por ejemplo *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Ditylenchus dipsaci*, *Tylenchulus semipenetrans*, *Heterodera* spp., *Globodera* spp., *Meloidogyne* spp., *Aphelenchoides* spp., *Longidorus* spp., *Xiphinema* spp., *Trichodorus* spp. y *Bursaphelenchus* spp.

[0213] Los compuestos activos según la invención, en combinación con una buena tolerancia de las plantas y toxicidad favorable para animales de sangre caliente y siendo bien tolerado por el medio ambiente, son adecuados para la protección de plantas y órganos de plantas, para aumentar los rendimientos de cosecha, para mejorar la calidad del producto de la cosecha y para el control de plagas de animales, en particular insectos, arácnidos,

helminthos, nematodos y moluscos, que se presentan en agricultura, en horticultura, cría de animales, en los 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 fitosanitarios. Son activos frente a especies normalmente sensibles y resistentes, así como contra todos o algunos estadios de desarrollo. A las plagas anteriormente citadas pertenecen:

[0214] Del orden de los anopluros (Phthiraptera), por ejemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.

[0215] De la clase de los arácnidos, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Choriopetes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates tyropersici*.

[0216] De la clase de la bivalva, por ejemplo, *Dreissena* spp.

[0217] Del orden de los quilópodos, por ejemplo, *Geophilus* spp., *Scutigera* spp.

[0218] Del orden de los coleópteros, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica aini*, *Agriotes* spp., *Solstitialis Amphimallon*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorrhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustino cubae*, *psylloides Gibbium*, *Heteronychus Arator*, *elegans Hylamorphia*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *jucunda Oxycetonia*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *japonica Popilia*, *Premnotypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.

[0219] Del orden de los colémbolos, por ejemplo, *Onychiurus armatus*.

[0220] Del orden de los dermápteros, por ejemplo, *Forficula auricularia*.

[0221] Del orden de los diplópodos, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*.

[0222] Del orden de los dípteros, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *estro* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.

[0223] De la clase de los gastrópodos, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceas* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.

[0224] De la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma Ceylanicum*, *Acylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Lubricoides Ascaris*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllbothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongulus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongulus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.

[0225] Además, es posible controlar los protozoos, tales como *Eimeria*.

[0226] Del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasyneus 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 quadrafa*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.

- [0227]** Del orden de los homópteros, por ejemplo, *Acyrtosiphon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonosцена* 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*, *Carneiocephala fulgida*, *lanigera* *Ceratovacuna*, *Cercopidae*, *Caroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolli*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina* *Mbila*, *Cocomytilus halli*, *Coccus* spp., *ribis* *Cryptomyzus*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Dora/es* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscolis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *coagulata* *Homalodisca*, *arundinis* *Hyalopterus*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphas striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costal*, *pecanis* *Monelliopsis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia Myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *pénfigo* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *filoxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidotus* spp., *gigas* *Quesada*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspidus articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*.
- [0228]** Del orden de los himenópteros, por ejemplo, *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*, *Vespa* spp.
- [0229]** Del orden de los isópodos por ejemplo, *Armadillidium vulgare*, *Oniscus asellus*, *Porcellio scaber*.
- [0230]** Del orden de Isoptera, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.
- [0231]** Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, *Acronicta importante*, *leucomelas* *Aedia*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Buccu/Atrix thurberiella*, *pinarius* *Bupalus*, *podaná* *Cacoecia*, *reticulana* *Capua*, *Carpocapsa pomonella*, *brumata* *Cheimatobia*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *antennata* *Lithophane*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatilis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Viridana Tortrix*, *Trichoplusia* spp.
- [0232]** Del orden de los ortópteros, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blatella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.
- [0233]** Del orden de Siphonaptera, por ejemplo, *Ceratophyllus* spp., *Xenopsylla* *Xenopsylla*.
- [0234]** Del orden de los sínfilos, por ejemplo, *Scutigera* *immaculata*.
- [0235]** Del orden de los tisanópteros, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *trips* spp.
- [0236]** Del orden de los tisanuros, por ejemplo, *Lepisma saccharina*.
- [0237]** Los nematodos fitoparásitos incluyen, por ejemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Helicocotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.
- [0238]** Si es apropiado, los compuestos según la invención pueden también usarse, en concentraciones o tasa de aplicación determinadas, como herbicidas, protectores, reguladores o agentes del crecimiento para mejorar las propiedades de las plantas, o como microbicidas, por ejemplo como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluyendo agentes contra 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.
- [0239]** En otra realización de este aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son adecuados para usar en el control de plagas, tales como insectos seleccionados del grupo que consiste en *Blatella*

germanica, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los mismos.

[0240] En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son para usar contra una única plaga o combinaciones de las mismas.

[0241] La composición que contiene el 1-aril-5-alquil pirazol de la invención puede administrarse de forma continua, para el tratamiento o la profilaxis, mediante procedimientos conocidos. Generalmente, una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal administrado como una dosis única 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 esta invención. Está dentro de la experiencia rutinaria del técnico determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específico.

[0242] En una realización, el tratamiento se lleva a cabo con el fin de administrar al animal, en una única ocasión, una dosis que contiene entre 0,001 y 100 mg/kg de un compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol o entre 0,1 y 200 µg/kg o 100 µg/kg de compuesto. En otra realización, el tratamiento es a través de una administración tópica directa, tal como una pasta, formulación del tipo para verter, lista para el uso, "spot-on", etc. Se pueden proporcionar cantidades mayores para una liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. En otra realización, la cantidad de compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol para las aves y los animales que son de pequeño tamaño es mayor que aproximadamente 0,01 mg, y en otra realización para el tratamiento de aves y animales de tamaño pequeño, la cantidad de compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol es entre 1 y 100 mg/kg de peso del animal.

[0243] 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.

[0244] Este procedimiento sirve para limpiar la piel y los pelos de los animales mediante la eliminación de los parásitos que están presentes sobre el mismo, así como sus residuos y deyecciones. El resultado de esto es que los animales no están más estresados por los parásitos y sus picaduras, teniendo esto consecuencias positivas, por ejemplo en su crecimiento y en el uso de su ración de alimentos.

[0245] En una realización, una formulación directa para verter sobre la piel según la presente invención puede proporcionar una eficacia de larga duración y de amplio espectro cuando se aplica la solución a la espalda del animal, por ejemplo, a lo largo de la línea de la espalda en uno o más puntos.

[0246] De acuerdo con una primera realización, las formulaciones para verter ("pour-on") son para la aplicación a los animales, la aplicación se repite cada mes o cada dos meses.

[0247] De acuerdo con otra realización, las formulaciones para verter ("pour-on") son para la aplicación a animales de ganado antes de que lleguen en el lote de alimentación, siendo posible que esta aplicación sea la última antes de que los animales sean sacrificados.

[0248] Obviamente, el procedimiento puede también consistir en la combinación de estas dos realizaciones, a saber, la primera, seguida por la segunda.

[0249] En otra realización, los compuestos de la invención son para administración en formulaciones "spot-on". Si bien no se desea estar ligado por la teoría, se cree que estas formulaciones trabajan 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 a lo largo 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 reservorio natural para el agente activo que permite que el agente sea drenado de vuelta a los folículos para volver a aplicarse en sí a la piel y el pelo. Esto, a su vez, proporciona períodos de tiempo más largos entre aplicación, 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 sobre la piel o el pelaje, donde los animales que se autoasean podrían ingerir por vía oral el agente terapéutico, convirtiéndose así en enfermo o posiblemente interaccionando con otro agente terapéutico que se administra por vía oral.

[0250] En una realización, una única formulación que contiene el agente activo en un vehículo sustancialmente líquido y en forma que hace posible una única aplicación o una aplicación repetida un pequeño número de veces, es para la administración a la animales 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, en otra realización de la invención, la región localizada tiene una superficie son de entre 5 y 10 cm² de área.

[0251] La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que ilustran adicionalmente la invención.

EJEMPLOS

Ejemplos de preparación

[0252] Todas las temperaturas se proporcionan en °Centígrados; la temperatura ambiente significa de 20 a 25°C. Los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos de la bibliografía.

[0253] A menos que se indique lo contrario, la purificación por cromatografía en columna de fase inversa se llevó a cabo disolviendo el residuo en bruto en un pequeño volumen de DMSO y filtrando a través de un filtro de jeringa (disco de nylon) de 0,45 micras. A continuación, la solución se purificó en un sistema de purificación de HPLC dirigido por el software Chromeleon™ utilizando una columna C8 Microsorb Guard-8 de 21,4 m Varian Dynamax HPLC. La mezcla inicial de disolventes MeOH:H₂O se seleccionó según era apropiado para el compuesto objetivo. Esta mezcla inicial se mantuvo durante 0,5 minutos, a continuación se cambió por un gradiente lineal hasta una concentración final de 100% de MeOH durante 5 minutos. Se mantuvo 100% MeOH durante 2 minutos más. El tiempo total de ejecución fue de 8 minutos. Se analizaron las fracciones resultantes, se combinaron según era apropiado, y a continuación se evaporó para proporcionar material purificado.

[0254] Los espectros de resonancia magnética de protón y flúor (respectivamente ¹H RMN y ¹⁹F RMN) se registraron en un espectrómetro RMN Varian INOVA [400 MHz (¹H) y 377 MHz (¹⁹F)]. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados. Los desplazamientos químicos se indican en ppm a campo bajo de tetrametilsilano (TMS), referenciado al pico de protones residuales del respectivo pico del disolvente para RMN de ¹H. Las constantes de acoplamiento interprotónico se presentan en Hertz (Hz). Los espectros LC-MS se obtuvieron utilizando un instrumento Thermofinnigan AQA MS ESI, usando una columna 50 x 4,60 mm C18 125^a de 5 micras Phenomenex Aqua y un gradiente lineal de 55% de MeOH:1% de CH₃CN en H₂O a 100% de MeOH durante 3 minutos. Se mantuvo el 100% de MeOH durante 2 minutos. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato de punto de fusión capilar Thomas Hoover y no están corregidos.

EJEMPLO 1. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (Compuesto No 1)

[0255] Se añadió una solución de L-selectride (14,2 ml, 1 M en THF) a una solución de 5-bromometil-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol (6,75 g) en THF a -78°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente con agitación durante una hora, y a continuación se añadió peróxido de hidrógeno (2,6 ml, 30% p/v), seguido de agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,67 g, 65%). MS (ES): M/Z [M + NH₄]⁺ = 437, ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆); 2,30 (s, 3H) y 8,39 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -44,03 (s, 3F) y -61,98 (s, 3F).

[0256] El material de partida, 5-bromometil-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol, se preparó de la siguiente manera:

a. Una solución de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol (87,5 g), preparada como se describe en el documento EP-A-0 295 117, se añadió gota a gota a una suspensión de terc-butilnitrito (32 ml), acrilato de metilo (149 ml) y bromuro de cobre (55,6 g) en acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La trituración del residuo a partir de acetato de etilo y heptano produjo 5-(2'-bromometil-2'-carbometoxi)etil-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido marronoso (73,7 g, 78%).

b. Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,4 ml) a una solución de 5-(2'-bromometil-2'-carbometoxi)etil-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol (15,1 g) disuelto en tolueno. Después de agitar durante 40 minutos, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-(E-2-metoxycarboniletenil)-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido blanco (11,0 g 85%).

c. Se burbujeó ozono a través de una solución del 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-(E-2-metoxycarboniletenil)-4-trifluorometiltiopirazol (4,8 g) en diclorometano y metanol durante 3 h a -78°C. Después de 3 horas, la solución de color azul intenso se decoloró con gas oxígeno, y después se trató con sulfuro de dimetilo a -78°C. Se dejó que esta mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de bisulfato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-formil-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido blanco (4,2 g).

d. Se disolvió 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-formil-4-trifluorometiltiopirazol (4,2 g) en etanol absoluto y se añadió por partes borohidruro de sodio (0,61 g) gota a gota a 0°C. Esta mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se añadió agua. La mezcla resultante se

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido blanco (4,03 g, 94%).

e. Se añadió lentamente bromo (2,8 ml) a una solución de trifenilfosfina (12 g) en diclorometano. Después de agitar durante 30 minutos, se transfirió mediante una jeringa a una solución de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol (9 g) en diclorometano. Después de agitar durante 2 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 5-bromometil-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido amarillo pálido (9,9 g, 96%).

EJEMPLO 2 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (compuesto n° 7)

[0257] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-3-ciano-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluoro-metiltiopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 2,34 (s, 3H) y 8,27 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -43,96 (s, 3F), -62,08 (s, 3F) y -115,04 (s, 1F).

[0258] El 5-amino-3-ciano-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol se preparó de la siguiente manera:

a. Se añadió N-clorosuccinimida (4,1 g) a una solución de 2-fluoro-4-trifluorometilanilina en acetonitrilo bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilanilina como un líquido (5,9 g). Rf = 0,6 (2:8 EA/heptano); 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃) 4,41 (s ancho, 2H); 7,20 (dd, 1H, J = 10,5, 1,5 Hz) y 7,36 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -130,78 (s, 1F) y -61,98 (s, 3F).

b. Se añadió una solución de 2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilanilina (5 g) en ácido acético gota a gota a una suspensión de ácido nitrosilsulfúrico (11,2 g) en ácido acético a 15°C. Después de agitar durante 1 hora, se añadió esta mezcla de reacción gota a gota a una suspensión de sal potásica de 1,2-diciano-3-hidroxiprop-2-eno (10 g) y trihidrato de acetato de sodio (32 g) en una mezcla de acetato de sodio y agua a 7°C. Después de agitar durante 1 hora, esta mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se agitaron vigorosamente con una solución de hidróxido de amonio al 30% durante 10 minutos, se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol como un sólido amarillo-naranja (5,1 g, 71%). Rf = 0,25 (3:7 EA/heptano); 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 5,94 (s, 1H), 6,14 (s, 2H) y 8,6-8,10 (m, 2H). 19F RMN (376, DMSO-d₆): -61,98 (s, 3F) y -114,38 (s, 1F)

La sal potásica de 1,2-diciano-3-hidroxiprop-2-eno-sal de potasio se preparó de la siguiente manera:

Se añadió una solución de de terc-butóxido potásico (29 g) en terc-butanol gota a gota a una solución de succinonitrilo (20 g) y formiato de etilo (22,7 g) en una mezcla 5:1 de tolueno y terc-butanol a 5°C. Después de agitar durante 6 horas, el sólido se separó por filtración, se lavó una vez con etanol y tres veces con metil terc-butil éter y a continuación se secó durante la noche en un horno de vacío a 55°C para dar sal potásica de 1,2-diciano-3-hidroxiprop-2-eno como un sólido de color canela (35 g, 96%).

c. Se agitó una solución de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol (3 g) en diclorometano a 0°C y se trató gota a gota con una solución de cloruro de trifluorometilsulfenilo (2 g) en diclorometano durante 1 hora. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. A continuación, la mezcla se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido blanco (3,5 g, 86%). Rf = 0,4 (3:7 EA/heptano); 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7,21 (s ancho, 2H) y 8,10-8,14 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -45,33 (s, 3F), -62,08 (s, 3F) y -114,62 (s, 1F).

EJEMPLO 3. 3-ciano-1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (compuesto n° 13).

[0259] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-3-ciano-1-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 2,38 (s, 3H), 7,89 (d, 1H), 8,05 (t, 1H) y 8.16 a 8.19 (m, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -43,68 (s, 3F), -61.86 (s, 3F) y -119,69 (m, 1F).

[0260] El material de partida, 5-amino-3-ciano-1-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol, se preparó a partir 2-fluoro-4-trifluorometilanilina siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, etapas b, c.

EJEMPLO 4A. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-metilpirazol

(compuesto n° 26).

[0261] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorotrifluorometiltiopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z (M+H+CH₃OH) = 468 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,34 (s, 3H), 7,57 (dd, 8,3, 1,4 Hz 1H) y 7,74 (bs, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -21,10 (s, 1F), -63,78 (s, 3F) y -113,47 (d 8,3 Hz, 1F).

[0262] El material de partida, 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltiopirazol, se preparó mediante el siguiente procedimiento:

a. Se añadió monoclورو de azufre (0,78 g) a 10°C a una solución en diclorometano de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol (3,54 g), que se describe en el Ejemplo 2 etapa b. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. El precipitado sólido se filtró, se lavó con diclorometano, heptano y se secó bajo presión reducida para producir el disulfuro de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol-4-ilo como un sólido amarillo pálido (2,8 g, 72%). Rf = 0,3 (4:6 EA/heptano)

b. Se añadieron ditionito de sodio (6,2 g), hidrogenofosfato disódico (4,3 g) y fluorotriclorometano (5,2 g) con agitación a una solución de disulfuro de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol-4-ilo (5,15 g) en una mezcla 2:1 de N,N-dimetilformamida y agua a 15°C. Después de agitar durante una hora, la mezcla se vertió en hielo y se agitó durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltiopirazol como un sólido blanco (4,1 g, 64%). Rf = 0,4 (3:7 EA/heptano).

EJEMPLO 4B. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-metilpirazol (compuesto n° 26 - procedimiento alternativo)

[0263]

a. Se añadió hidróxido sódico (1,65 M, 250 ml) a una solución de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-etoxicarbonil-5-metil-4-fluorodichlorometiltiopirazol (66,0 g) en etanol (750 ml) y THF (100 ml). Después de agitar 60 minutos, se añadió lentamente una solución acuosa de ácido clorhídrico seis normal (70 ml). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y después solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo sólido de color amarillo claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES): M/Z [M + H] = 455,1H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,79 (s, 2H), 6,66 (s, 1H) y 2,18 (s, 3H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -20,35 (s, 1F), -63,74 (s, 3F) y 113,34 (d, 7,9 Hz, 1F).

b. Se añadió cloruro de oxalilo (35 ml) gota a gota a una mezcla del residuo anterior en diclorometano (350 ml) enfriado en un baño de hielo. Se añadieron tres gotas de N,N-dimetilformamida y la mezcla se extrajo del baño de hielo. Después de dos horas de agitación, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo sólido que se disolvió en diclorometano y se enfrió hasta 0°C. Se burbujeó gas amoníaco seco a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos antes de permitir que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la mezcla se concentró hasta un sólido en bruto que se lavó con agua y se secó para dar un residuo sólido de color blanquecino que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rf = 0,25 (3:7 EA/heptano). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 8,0 Hz, 1H) y 2,36 (s, 3H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -20,35 (s, 1F), -63,74 (s, 3F) y -113,32 (d, 7,9 Hz, 1F).

c. Se añadió cloruro de oxalilo (42 ml) gota a gota a una solución agitada de N, N-dimetilformamida (36 ml) en acetonitrilo (500 ml) a 0°C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió gota a gota una solución del residuo anterior en acetonitrilo (400 ml) y N, N-dimetilformamida (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó 1 h, dejándola calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió rápidamente en agua con hielo en agitación y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (57,0 g, 96%). Rf = 0,75 (3:7 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 436. Análisis elemental: Calculado: C, 35,76, H, 1,15, N, 9,62, S, 7,34, Cl, 24,36 y F, 21,76; Encontrado: C, 35,88, H, 1,15, N, 9,53, S, 7,39, Cl, 24,29 y F, 21,80. 1H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂): 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, 8,3 Hz, 1H) y 2,34 (s, 3H). 19F RMN (470 MHz, CD₂Cl₂): -21,43 (s, 1F), -64,17 (s, 3F) y -114,35 (d, 8,4 Hz, 1F). 13C RMN (126 MHz, CD₂Cl₂): 159,04 (d, 259,9 Hz, 1C), 151,10 (s, 1C), 135,90 (s, 10), 135,51 (qd, 34,9, 8,8 Hz, 1C), 134,21 (s, 1C), 128,00 (d, 15,2 Hz, 1C), 124,18 (q, 3,3 Hz, 1C), 122,60 (qd, 273,5, 3,0 Hz, 1C), 121,58 (d, 334,1 Hz, 1C), 114,09 (dc, 23,0, 3,6 Hz, 1C), 112,14 (s, 1C), 110,75 (s, 1C), 10,81 (s, 1C).

[0264] El material de partida, 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-etoxicarbonil-4-diclorofluorometiltiopirazol, se preparó de la siguiente manera:

A. Se añadió una solución etanólica 1,1 normal de ácido clorhídrico (115 ml) a una solución de 2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenilhidrazina (24 g) en 200 ml de etanol enfriado en un baño de hielo. Se añadió 3-diclorofluorometiltio-2,4-dioxovalerato de etilo (38,4 g) y la mezcla resultante se agitó durante la noche permitiendo que se caliente hasta

temperatura ambiente. La mezcla se concentró mediante la extracción de 150 ml de etanol, se enfrió hasta aproximadamente 0°C en un baño de hielo y el precipitado sólido se filtró y se lavó con etanol frío para dar 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-etoxicarbonil-5-metilpirazol como un sólido blanco (34,5 g, 68%). Rf = 0,65 (3:7 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 483. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,70 (s, 1H), 7,52 (dd, 8,3, 1,7 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 2,33 (s, 3H) y 1,42 (t, 7,1 Hz, 3H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -20,36 (s, 1F), -63,74 (s, 3F) y 113,24 (d, 8,6 Hz, 1F).

[0265] El 3-diclorofluorometiltio-2,4-dioxovalerato de etilo utilizado anteriormente se preparó de la siguiente manera: Se añadió trietilamina (5,5 ml, 4,0 g) a 0°C a una solución de 2,4-dioxovalerato de etilo (5 ml, 5,6 g) en 125 ml de diclorometano. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de cloruro de diclorofluorometil sulfenilo (4 ml, 6,8 g de Marshallton, Rey, Carolina del Norte-EE.UU.) en 30 ml de diclorometano a 0°C. Después de agitar 30 minutos a aproximadamente 0°C, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo, se filtró y se concentró para dar un residuo oleoso que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 3-diclorofluorometiltio-2,4-dioxovalerato de etilo como un líquido amarillo pálido (7,5 g, 81%). 1H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂): 4,35 (q, 7,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H) y 1,34 (t, 7,1 Hz, 3H). 19F RMN (376 MHz, CD₂Cl₂): -21,67 (s, 1F).

[0266] Se usó otro procedimiento alternativo para preparar 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-etoxicarbonil-4-diclorofluorometiltio-5-pirazol:

Se añadió carbonato de potasio (100 mg) como un sólido a una solución de 4-diclorofluorometiltio-3-etoxicarbonil-5-metil-1-H-pirazol (100 mg) y 3-cloro-4,5-difluorobenzotrifluoruro (110) en N-metilpirrolidinona (2 ml). La mezcla en un tubo sellado se calentó hasta 100°C durante 10 minutos con un sistema de síntesis de microondas (CEM, Matthews, Carolina del Norte-EE.UU.), después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-etoxicarbonil-5-metil-pirazol como un sólido blanco (51 mg, 30%).

[0267] La preparación de 4-diclorofluorometiltio-3-etoxicarbonil-5-metil-1-H-pirazol utilizado anteriormente se describe a continuación.

A. Se añadió una solución etanólica 1,1 normal de ácido clorhídrico (32 ml) a una solución de hidrazina (1,25 g, 1,23 ml) en 100 ml de etanol enfriado en un baño de hielo. Se añadió 3-diclorofluorometiltio-2,4-dioxovalerato de etilo (9,3 g) y la mezcla resultante se agitó durante la noche permitiendo que se caliente hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y después solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 4-diclorofluorometiltio-3-etoxicarbonil-5-metil-1-H pirazol como un sólido blanco (8,0 g, 87%). Rf = 0,5 (1:1 EA/heptano). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): 12,64 (br s, 1H), 4,43 (q, 2H), 2,50 (s, 3H) y 1,39 (t, 3H, CH₃). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 13,92 (br s, 1H), 4,28 (q, 2H), 2,53 (s, 3H) y 1,28 (t, 3H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -153,31 (s, 1F).

EJEMPLO 5. 3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metilpirazol (compuesto n ° 15).

[0268] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-diclorofluorometiltiopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (ES): M/Z [M+H+CH₃OH] = 485. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 2,31 (s, 3H) y 8,39 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -20,88 (s, 1F) y -61,97 (s, 3F).

[0269] El material de partida, 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-diclorofluorometiltiopirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, etapas a, b, a partir de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)pirazol que en sí, se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, las etapas b, c, a partir de 2,6-dicloro-4-trifluorometilfenilamina.

EJEMPLO 6. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (compuesto n ° 17).

[0270] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-4-trifluorometiltiopirazol, que se describe en el documento EP-A-0295117, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+H] = 436. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 2,29 (s, 3H) y 8,08 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -44,09 (s, 3F) y -57,41 (s, 3F).

EJEMPLO 7. 3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-metilpirazol (compuesto n ° 23).

[0271] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)pirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄] = 485. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,30 (s, 3H) y 7,44 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz,

CDCl_3): -20,99 (s, 1F) y -58,28 (s, 3F).

[0272] El material de partida, 5-amino-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)pirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, etapas a, b, a partir de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)pirazol que en sí, se preparó a partir de 2,6-dicloro-4-trifluorometoxianilina usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, etapas b, c.

EJEMPLO 8. 1-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-metilpirazol (compuesto n° 27).

[0273] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-1-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltiopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): 2,35 (s, 3H), 7,63 (d, 8,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, 8,2, 1,4 Hz, 1H) y 7,91 (d, 1,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): -21,10 (s, 1F), -63,78 (s, 3F) y -113,47 (d, 8,3 Hz, 1F).

[0274] El material de partida, 5-amino-1-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltiopirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, etapas a, b, a partir de 5-amino-1-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol que, en sí, se preparó a partir de 2-cloro-4-trifluorometilanilina usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, etapas b, c.

EJEMPLO 9. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (Compuesto No 34).

[0275] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)-4-trifluorometiltiopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanco. ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): 2,31 (s, 3H) y 7,96 (s, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): -44,10 (s, 3F), 62,68 (d, 152 Hz, 4F) y de 78,16-79,77 (quinteto, 154 Hz, 1F).

[0276] El 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)-4-trifluorometiltiopirazol se preparó a partir de 4-pentafluorotioanilina siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, etapas a, b, c, excepto que se usaron 2,2 equivalentes de N-clorosuccinimida en la etapa a.

EJEMPLO 10. 4-Clorodifluorometiltio-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metilpirazol (compuesto n°36).

[0277] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-clorodifluorometiltio-3-cianopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [$M+\text{NH}_4$] 437. ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): 2,33 (s, 3H), 7,56 (dd, 8,3, 1,4 Hz 1H) y 7,74 (bs, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): -63,79 (s, 3F), -113,48 (d, 8,4 Hz, 1F) y -161,99 (s, 2F).

[0278] El material de partida, 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-clorodifluorometiltio-3-cianopirazol, se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, etapas a, b, excepto que se usó bromoclorodifluorometano en la etapa b en lugar de fluorotriclorometano.

EJEMPLO 11. 3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)-5-metilpirazol (compuesto n°42).

[0279] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que partiendo de 5-amino-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)pirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): 2,31 (s, 3H) y 7,96 (s, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): -21,03 (s, 1F), 62,70 (d, J = 152 Hz, 4F) y 78,19-79,81 (quinteto, J = 154 Hz, 1F).

[0280] El material de partida, 5-amino-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)pirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, etapas a, b, a partir de 6-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)pirazol que, en sí, se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, etapas a, b, a partir de 4-pentafluorotioanilina, excepto que se usaron 2,2 equivalentes de N-clorosuccinimida en la etapa a.

EJEMPLO 12. 3-ciano-1-(2,6-difluoro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (compuesto n°6)

[0281] Se añadió fluoruro de cesio (2,7 g) a una solución de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (0,7 g) en N-metilpirrolidinona. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2 , heptano/EA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,38 g, 59%). ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3): 2,38 (s, 3H) y 7,49 (d, 8 Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): -43,83 (s, 3F), -63,91 (s, 3F) y -113,98 (d, 7 Hz, 2F).

Preparación de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol se describe en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 13. 1-(2-cloro-6-metil-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (Compuesto No 43)

[0282] Se calentó una solución de trimetilboroxina (83 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (10 mg), Xantphos (18 mg), carbonato de potasio (165 mg) y 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (250 mg) en dioxano en un microondas durante 20 minutos a 130°C en un tubo de vidrio Pyrex sellado de 10 ml. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre Celite. El filtrado orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄]⁺ = 417. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,13 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 7,60 (s ancho, 1H) y 7,73 (bs, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃): -44,25 (s, 3F) y -63,63 (s, 3F).

Preparación de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol se describe en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 14. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfinilpirazol (compuesto nº 5)

[0283] Se añadió una solución acuosa al 30% en peso de peróxido de hidrógeno (29 µl) a una solución en ácido trifluoroacético de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol (116 mg) descrito en el Ejemplo 1. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después de lo cual disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 83%). MS (ES): M/Z [M+NH₄]⁺ = 453. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 2,35 (s, 3H) y 8,41 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -62,01 (s, 3F) y -74,18 (s, 3F).

EJEMPLO 15. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metil-4-trifluorometilsulfinilpirazol (compuesto nº 9).

[0284] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol descrito en el Ejemplo 2, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,45 (bs, 3H), 7,59 (d, 8,3 Hz, 1H) y 7,76 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃): -63,84 (s, 3F), -73,85 (d, 3F) y -113,29 (dd, 1 F).

EJEMPLO 16. 3-ciano-1-(2,6-difluoro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfinilpirazol (compuesto nº 12).

[0285] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 3-ciano-1-(2,6-difluoro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol descrito en el Ejemplo 12, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): -2,50 (s, 3H) y 7,51 (d, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃): -63,96 (s, 3F), -73,63 (s, 3F) y -114,52-114,76 (d, 2F).

EJEMPLO 17. 3-ciano-1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfinilpirazol (compuesto nº 14).

[0286] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 3-ciano-1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol descrito en el Ejemplo 3, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco.

EJEMPLO 18. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfinilpirazol (compuesto nº 19).

[0287] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-metil-4-trifluorometiltiopirazol descrito en el Ejemplo 6, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+H]⁺ 452. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 2,34 (s, 3H) y 8,10 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,40 (s, 3F) y -74,24 (s, 3F).

EJEMPLO 19. 3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-6-metilpirazol (compuesto nº20).

[0288] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metilpirazol descrito en el Ejemplo 5, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄]⁺ 485. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 2,39 (s, 3H) y 8,40 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz DMSO-d₆): -61,99 (S, 3F) y -64,05 (s, 1F).

EJEMPLO 20. 3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-metilpirazol (compuesto n°24).

[0289] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-metilpirazol descrito en el Ejemplo 7, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄] 501. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,43 (s, 3H) y 7,45 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -58,25 (s, 3F) y -63,02 (s, 1F).

EJEMPLO 21. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-5-metilpirazol (Compuesto n° 29).

[0290] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-metilpirazol descrito en el ejemplo 4, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄] 469. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,39 (s, 3H), 7,51 (d, 1H) y 7,68 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -63,00 a -63,06 (d, 1F), -63,82 (s, 3F) y -113,01 a -113,30 (m, 1F).

EJEMPLO 22. 1-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-5-metilpirazol (compuesto n°30).

[0291] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 4-clorodifluorometiltio-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometilpirazol descrito en el Ejemplo 8, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,47 (s, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,80 (d, 1H) y 7,93 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -62,97 (s ancho, 1F), -63,54 (s, 3F).

EJEMPLO 23. 4-clorodifluorometilsulfinil-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metilpirazol (Compuesto n° 37).

[0292] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 4-clorodifluorometiltio-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metilpirazol descrito en el Ejemplo 10, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄] 453. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,46 (s, 3H), 7,59 (dd, 8,3, 1,5 Hz 1H) y 7,76 (bs, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -60,68 a -62,28 (m, 2F), -63,83 (s, 3F) y -112,99 a 113,31 (m, 1 F).

EJEMPLO 24. 1-(2-cloro-6-metil-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metil-4-trifluorometilsulfinilpirazol (compuesto n° 44).

[0293] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14, excepto que partiendo de 1-(2-cloro-6-metil-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metil-4-trifluorometilpirazol descrito en el Ejemplo 13, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄] 433. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,63 (sa, 1H) y 7,74 (bs, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -63,67 (s, 3F) y -73,96 (s, 3F).

EJEMPLO 25. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometilsulfonylpirazol (compuesto n° 4)

[0294] Se añadieron peryodato de sodio (20 mg) y cloruro de rutenio (3 mg) a una solución de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metil-4-trifluorometilpirazol (100 mg), que se describe en el Ejemplo 1, en una mezcla de acetonitrilo-agua (4:1). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después de lo cual la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre gel de sílice. El filtrado orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (73 mg, 68%). MS (ES): M/Z [M+H] = 452. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 2,46 (s, 3H) y 7,87 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -63,77 (s, 3F) y -79,83 (s, 3F).

EJEMPLO 26. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometilsulfonyl-5-metilpirazol (Compuesto n° 31).

[0295] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25, excepto que partiendo de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-metilpirazol descrito en el ejemplo 4, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,50 (bs, 3H), 7,61 (d, 8,3 Hz, 1H) y 7,78 (bs, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -63,77 (s ancho, 1F), -63,84 (s, 3F) y -112,96 (bs, 1F).

EJEMPLO 27. 4-clorodifluorometilsulfonyl-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metilpirazol (Compuesto n°39).

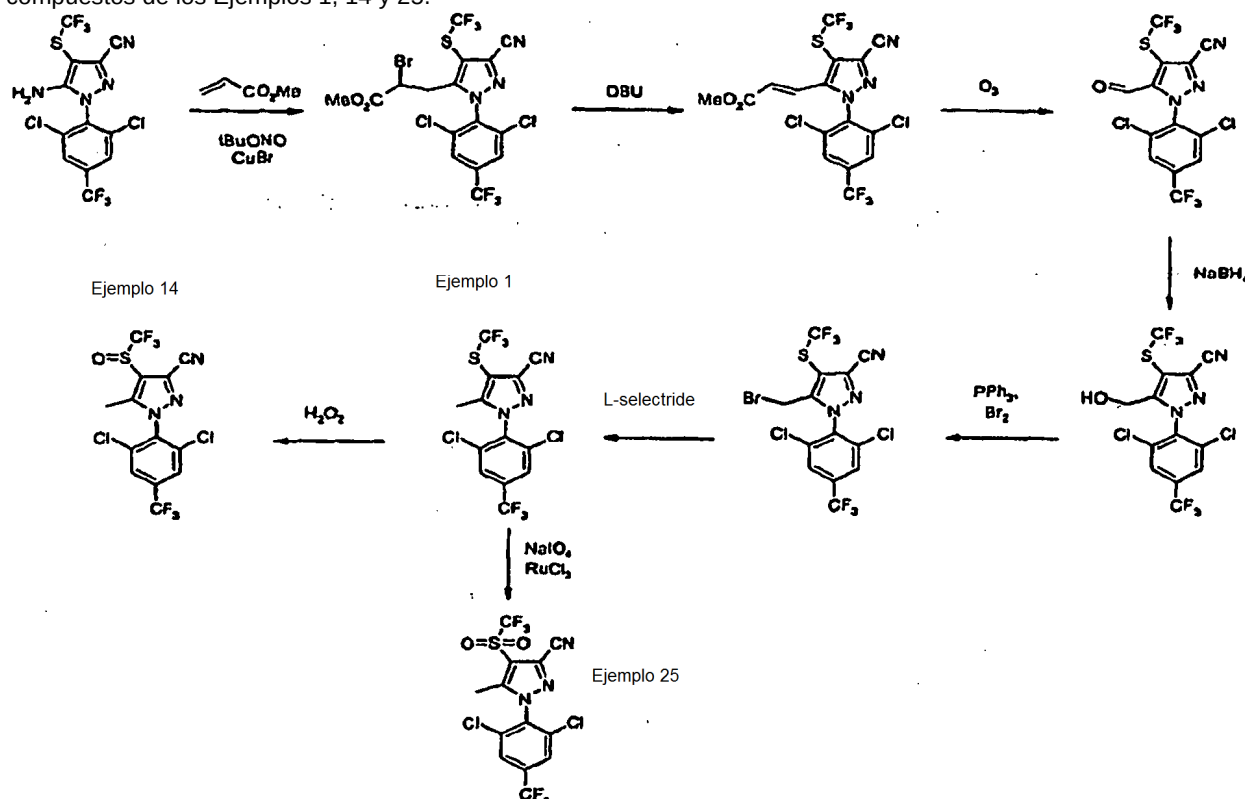
[0296] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25, excepto que partiendo de 4-clorodifluorometiltio-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-metilpirazol descrito en el Ejemplo 10, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄] 469. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 2,49 (s, 3H),

7,60-7,63 (m, 1H) y 7,78 (bs, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃): -63,86 (s, 3F), -64,87 (s, 2F) y -112,92 (m 1F.).

EJEMPLO 28. 3-ciano-4-diclorofluorometilsulfonil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metilpirazol (compuesto n°41).

[0297] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 25, excepto que partiendo de 3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1- (2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-metilpirazol descrito en el Ejemplo 5, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄]⁺ 501. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 2,50 (s, 3H) y 8,44 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -62,04 (s, 3F) y -65,19 (s, 1F).

[0298] El siguiente esquema de reacción ilustra la aplicación del esquema general de reacción para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 1, 14 y 25.



EJEMPLO 29. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-etil-4-trifluorometiltiopirazol (compuesto n° 2)

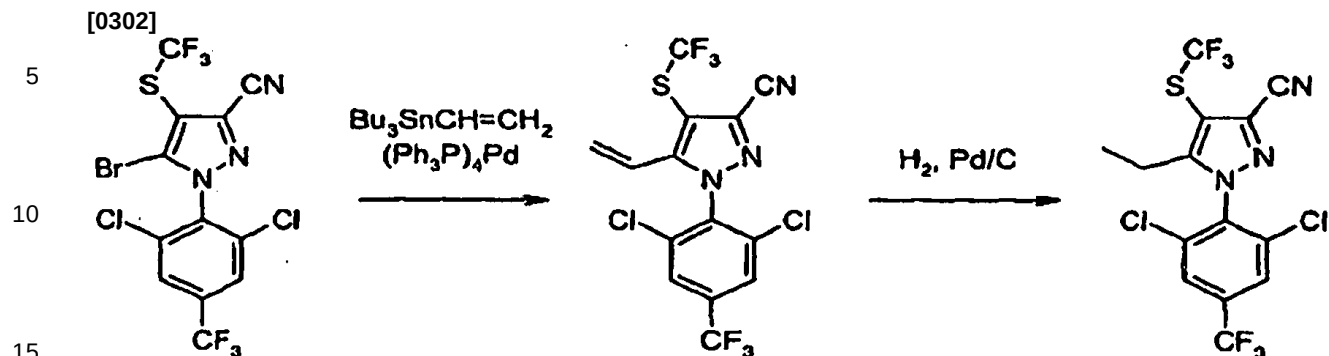
[0299] Se cargó una solución de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-(2-etenil)-4-trifluorometiltiopirazol (120 mg) en etanol con una cantidad catalítica de paladio sobre carbón en un recipiente a presión de acero bajo una presión de hidrógeno de 50 psi y se calentó hasta 80°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celite, y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó sobre cromatografía de columna de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (39 mg, 32%). MS (ES): M/Z [M+H+CH₃OH]⁺ = 466. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 1,11 (t, 3H), 2,71 (cuarteto, 2 H) y 7,82 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃): -43,92 (s, 3F) y -63,68 (s, 3F).

[0300] El material de partida, 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-(2-etenil)-4-trifluorometiltiopirazol, se preparó de la siguiente manera:

a. Se transfirió una solución en dioxano de 5-bromo-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol (100 mg), preparado como se describe en el documento EP-A-0 295 117, mediante una jeringa en un tubo Pyrex de vidrio sellado de 10 ml previamente cargado con fluoruro de cesio (30 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (11 mg) y viniltributilestano (0,07 ml). El tubo de vidrio se calentó en un microondas durante 10 minutos a 180°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó sobre cromatografía de columna de fase inversa para dar 3-ciano-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-(2-etenil)-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido blanco (24 mg, 28%). ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 5,80-6,02 (m, 2H), 6,54-6,61 (tm, 1H) y 8,39 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -43,65 (s, 3F) y -61,99 (s, 3F).

[0301] El siguiente esquema de reacción ilustra la aplicación de este procedimiento para preparar el compuesto

descrito en el Ejemplo 29:



EJEMPLO 30. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-fluorometil-4-trifluorometiltiopirazol (compuesto No 3)

[0303] Se añadió trifluoruro de dimetilaminoazufre (2,27 ml) a una solución de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol (2,9 g) en diclorometano. Después de agitar durante 3 horas, se añadió agua seguido de diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco sólido (2,45 g, 84%). 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 5,38 (d, 47,5 Hz, 2H) y 7,83 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -43,83 (s, 3F), -63,76 (s, 3F) y -84,12 (t, 47,5 Hz, 1F).

[0304] El material de partida, 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol, se preparó como se describe a continuación:

a. Se añadió una solución de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol (87,5 g), preparada como se describe en el documento EP-A-0295117, gota a gota a una suspensión de terc-butilnitrito (32 ml), acrilato de metilo (149 ml) y bromuro de cobre (55,6 g) en acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La trituración del residuo en acetato de etilo y heptano produjo 5-(2-bromo-2'-carbometoxi)etil-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido marronoso (73,7 g, 78%).

b. Se añadió 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (4,4 ml) a una solución de 5-(2-bromo-2'-carbometoxi)etil-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol (15,1 g) disuelto en tolueno. Después de agitar durante 40 minutos, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-(E-2-metoxicarboniletenil)-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido blanco (11,0 g 85%).

c. Se burbujeó ozono a través de una solución de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-(E-2-metoxicarboniletenil)-4-trifluorometiltiopirazol (4,8 g) en diclorometano y metanol durante 3 h a -78°C. Después de 3 horas, la solución de color azul intenso se decolora con gas oxígeno, y después se trató con sulfuro de dimetilo a -78°C. Se dejó que esta mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de bisulfato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-formil-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido blanco (4,2 g).

d. Se disolvió 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-formil-4-trifluorometiltiopirazol (4,2 g) en etanol absoluto y se añadió borohidruro de sodio (0,61 g) por partes a 0°C. Esta mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido blanco (4,03 g, 94%).

EJEMPLO 31. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometil-4-trifluorometiltiopirazol (compuesto n° 8).

[0305] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, excepto que partiendo de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 5,46-5,67 (m, 2H) y 8,41 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -43,57 (s,

3F), -62.14 (s, 3F), -82.55 (t, 47 Hz, 1F), y - 114,79 (m, 1F).

[0306] El material de partida, 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, etapas a, b, c, d a partir de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltiopirazol, preparado de la siguiente manera:

a. Se añadió N-clorosuccinimida (4,1 g) a una solución de 2-fluoro-4-trifluorometilanilina en acetonitrilo bajo nitrógeno y la mezcla se calentó hasta 75°C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con éter, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilanilina como un líquido (5,9 g). R_f = 0,6 (2:8 EA/heptano); ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) 4,41 (bs, 2H); 7,20 (dd, 1H, J = 10,5, 1,5 Hz) y 7,36 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃): -130,78 (s, 1F) y - 61,98 (s, 3F).

b. Se añadió una solución de 2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilanilina (5 g) en ácido acético gota a gota a una suspensión de ácido nitrosilsulfúrico (11,2 g) en ácido acético a 15°C. Después de agitar durante 1 hora, se añadió esta mezcla de reacción gota a gota a una suspensión de sal dipotásica de 1,2-diciano-3-hidroxiprop-2-eno (10 g) y trihidrato de acetato de sodio (32 g) en una mezcla de acetato sódico y agua a 7°C. Después de agitar durante 1 hora, esta mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se agitaron vigorosamente con una solución de hidróxido de amonio al 30% durante 10 minutos, se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol como un sólido amarillo-naranja (5,1 g, 71%). R_f = 0,25 (3:7 EA/heptano): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 5,94 (s, 1H), 6,14 (s, 2H) y 8,6-8,10 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376, DMSO-d₆): -61,98 (S, 3F) y -114,38 (s, 1F).

La sal potásica de 1,2-diciano-3-hidroxiprop-2-eno se preparó de la siguiente manera:
Se añadió una solución de de terc-butóxido potásico (29 g) en terc-butanol gota a gota a una solución de succinonitrilo (20 g) y formiato de etilo (22,7 g) en una mezcla 5:1 de tolueno y terc-butanol a 5°C. Después de agitar durante 6 horas, el sólido se separó por filtración, se lavó una vez con etanol y tres veces con metil terc-butil éter y a continuación se secó durante la noche en un horno de vacío a 55°C para dar la sal potásica de 1,2-diciano-3-hidroxiprop-2-eno como un sólido de color canela (35 g, 96%).

c. Se agitó una solución de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol (3 g) en diclorometano a 0°C y se trató gota a gota con una solución de cloruro de trifluorometilsulfenilo (2 g) en diclorometano durante 1 hora. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. A continuación, la mezcla se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltiopirazol como un sólido blanco (3,5 g, 86%). R_f = 0,4 (3:7 EA/heptano); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7,21 (bs, 2H) y 8,10-8,14 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): - 45,33 (s, 3F), -62,08 (s, 3F) y -114,62 (s, 1F).

EJEMPLO 32. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluorometil-4-trifluorometiltiopirazol (compuesto n°16).

[0307] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, excepto que partiendo de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (ES): M/Z [M + H] 454. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 5,47 (d, 46 Hz, 2H) y 8,09 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -43,67 (s, 3F), -57,37 (s, 3F) y -82,82 (t, 45 Hz, 1F).

[0308] El material de partida, 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, etapas a, b, c, d, a partir de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-4-trifluorometiltiopirazol que se describe en el documento EP-A-0295117.

EJEMPLO 33. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-fluorometilpirazol (Compuesto n° 25).

[0309] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, excepto que partiendo de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-hidroximetilpirazol se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 5,29-5,54 (m, 2H), 7,57 (dd, 8, 1,5 Hz, 1H) y 7,74 (bs, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃): -21,99 (s, 1F), -37,00 (t, 47 Hz, 1F), -63,81 (s, 3F) y -113,28 (bs, 1F).

[0310] El material de partida, 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-hidroximetilpirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, etapas a, b, c, d, a partir de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltiopirazol, preparado de la siguiente manera:

a. Se añadió monoclóruo de azufre (0,78 g) a 10°C a una solución en diclorometano de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol (3,54 g), que se describe en el Ejemplo 31 etapa b. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. El precipitado sólido se filtró, se lavó con diclorometano, heptano y se secó bajo presión reducida para dar disulfuro de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol-4-ilo como un sólido amarillo pálido (2,8 g, 72%). Rf = 0,3 (4:6 EA/heptano)

b. Se añadieron ditionito de sodio (6,2 g), hidrogenofosfato disódico (4,3 g) y fluorotriclorometano (5,2 g) con agitación a una solución de disulfuro de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol-4-ilo (5,15 g) en una mezcla 2:1 de N, N-dimetilformamida y agua a 15°C. Después de agitar durante una hora, la mezcla se vertió en hielo y se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltiopirazol como un sólido blanco (4,1 g, 64%). Rf = 0,4 (3:7 EA/heptano).

EJEMPLO 34. 3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluorometilpirazol (compuesto n°21).

[0311] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, excepto que partiendo de 3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-hidroximetilpirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 5,59 (d, J = 46 Hz, 2H) y 8,10 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -21,31 (s, 1F), -57,36 (s 3F) y -83,08 (t, J = 45 Hz, 1F).

[0312] El material de partida, 3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-hidroximetilpirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30, etapas a, b, c, d, a partir de 5-amino-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)pirazol, que se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33, etapas a, b, a partir de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)pirazol que en sí se preparó a partir de 2,6 dicloro-4-trifluorometoxianilina usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 31, etapas b, c.

EJEMPLO 35. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)-5-fluorometil-4-trifluorometiltiopirazol (Compuesto No 33).

[0313] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, excepto que partiendo de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido de color blanco. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 5,39 (d, J = 47 Hz, 2H) y 7,96 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -43,76 (s, 3F), 62,68 (d, J = 151 Hz, 4F) y 78,84 (quinteto, J = 150 Hz, 1F).

[0314] El material de partida, 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)-5-hidroximetil-4-trifluorometiltiopirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, etapas a, b, c, d, a partir de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-pentafluorotiofenil)-4-trifluorometiltiopirazol, preparado a partir de 4-pentafluorotioanilina siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 31, etapas a, b, c, excepto que se utilizaron 2,2 equivalentes de N-clorosuccinimida en la etapa a.

EJEMPLO 36. 4-clorodifluorometiltio-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometilpirazol (Compuesto n°35).

[0315] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, excepto que partiendo de 4-clorodifluorometiltio-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-hidroximetilpirazol, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [MH] 436. 1H RMN: (400 MHz, GDCl₃): 5,29-5,54 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H) y 7,74 (bs, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -63,83 (s, 3F), -84,17 (t, J = 47 Hz, 1F), -113,31 (s, 1 F) y -162,04 (s, 2F).

[0316] El material de partida, 4-clorodifluorometiltio-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometilpirazol, se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, etapas a, b, c, d, a partir de 5-amino-4-clorodifluorometiltio-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-cianopirazol, preparado siguiendo el mismo procedimiento al descrito en el Ejemplo 33, etapas a, b, excepto que se usó bromoclorodifluorometano en la etapa b en lugar de fluorotriclorometano.

EJEMPLO 37. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-fluorometil-4-trifluorometilsulfonilpirazol (compuesto n° 10).

[0317] Se añadió una solución acuosa al 30% en peso de peróxido de hidrógeno (50 µl) a una solución de ácido trifluoroacético de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-fluorometil-4-trifluorometiltiopirazol (205 mg), preparado como se describe en el Ejemplo 30. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, después de lo cual el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (66,5 mg, 32%). MS (ES): M/Z [MH] 452. 1H RMN:

(400 MHz, DMSO- d_6): 5,48-5,75 (m, 2H) y 8,41 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -62,05 (s, 3F), -73,68 (d, 3F) y -82,41 (m, 1F).

EJEMPLO 38. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometil-4-trifluorometilsulfinilpirazol (Compuesto n°11).

[0318] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 37, excepto que partiendo de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometil-4-trifluorometilpirazol descrito en el Ejemplo 31, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M + H] 438.1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 5,48-5,77 (m, 2H) y 8,26 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -62,17 (s, 3F), -73,63 (bs, 3F), -82,18 (m, 1F) y -114,50 a -114,84 (m, 1F).

EJEMPLO 39. 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluorometil-4-trifluorometilsulfinilpirazol (compuesto n° 18).

[0319] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 37, excepto que partiendo de 3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluorometil-4-trifluorometilpirazol descrito en el Ejemplo 32, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+H] 470. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 5,46-5,74 (m, 2H) y 8,10 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,37 (s, 3F), -73,72 (s, 3F) y -82,46 (t, J = 46 Hz, 1F).

EJEMPLO 40. 3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluorometilpirazol (Compuesto n°22).

[0320] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 37, excepto que partiendo de 3-ciano-4-diclorofluorometil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometoxifenil)-5-fluorometilpirazol descrito en el Ejemplo 33, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄] 519. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 5,50-5,72 (m, 2H) y 7,44 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -58,25 (s, 3F), -63,63 (s, 1F) y -85,23 (t, 1F).

EJEMPLO 41. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-5-fluorometilpirazol (Compuesto n° 28).

[0321] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 37, excepto que partiendo de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometil-5-fluorometilpirazol descrito en el Ejemplo 34, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M + NH₄] 487. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 5,20-5,87 (m, 2H), 7,58 (d, 1H) y 7,74 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -63,59 a -63,69 (d, 1F), -63,83 (s, 3F) y -112,95 a -113,38 (m, 1F).

EJEMPLO 42. 4-clorodifluorometilsulfinil-1-(2-cloro-5-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometilpirazol (Compuesto n° 38).

[0322] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 37, excepto que partiendo de 4-clorodifluorometil-1-(2-cloro-5-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometilpirazol descrito en el Ejemplo 35, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄] 471. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 5,45-5,82 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H) y 7,74 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -8,59 a -8,91 (m, 1F), -60,81 a -62,41 (m, 2F), -63,84 (s, 3F) y -112,99 a -113,35 (m, 1F).

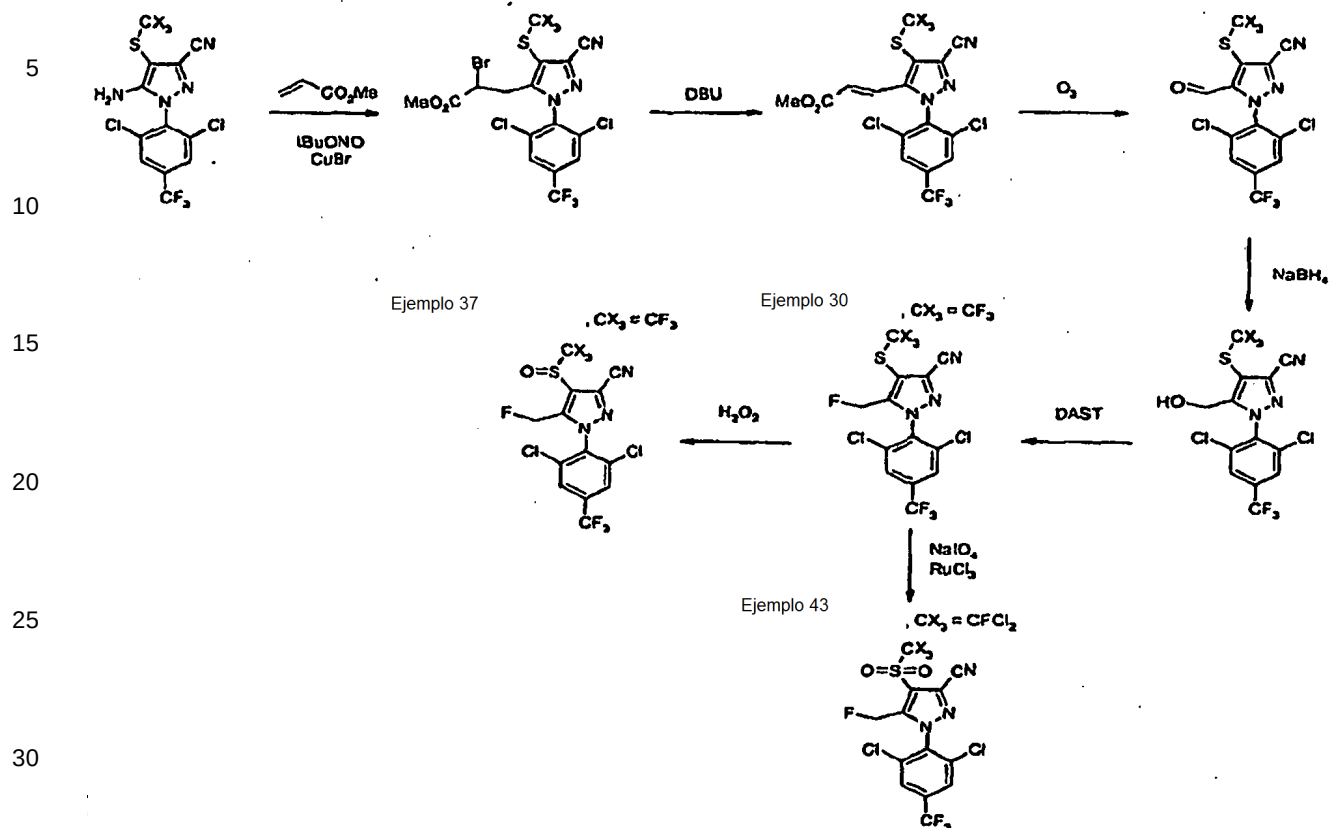
EJEMPLO 43. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-5-fluorometilpirazol (Compuesto n° 32).

[0323] Se añadieron peryodato de sodio (100 mg) y cloruro de rutenio (3 mg) a una solución de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometil-5-fluorometilpirazol (100 mg), preparado como se describe en el Ejemplo 33, en una mezcla de acetonitrilo-agua (mezcla 2: 1. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después de lo cual se diluyó la mezcla con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El extracto orgánico se separó, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco MS (ES): M/Z [m+NH₄] 503. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 5,48-5,77 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H) y 7,77 (bs, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -63,77 (bs, 1F), -63,86 (s, 3F), -87,74 a -87,99 (m, 1F) y -113,09 (m, 1F).

EJEMPLO 44. 4-clorodifluorometilsulfinil-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometilpirazol (Compuesto n° 40).

[0324] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 43, excepto que partiendo de 4-clorodifluorometil-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-5-fluorometilpirazol descrito en el Ejemplo 36, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): M/Z [M+NH₄] 487. 1H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 5,46-5,74 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H) y 7,77 (bs, 1H). 19F RMN (376 MHz, CDCl₃): -10,69 (t, J = 47 Hz, 1F), -63,87 (bs, 3F), -64,56 (s, 2F) y -113,04 (m, 1F).

[0325] El siguiente esquema de reacción ilustra la aplicación del esquema general de reacción para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 30, 37 y 43.



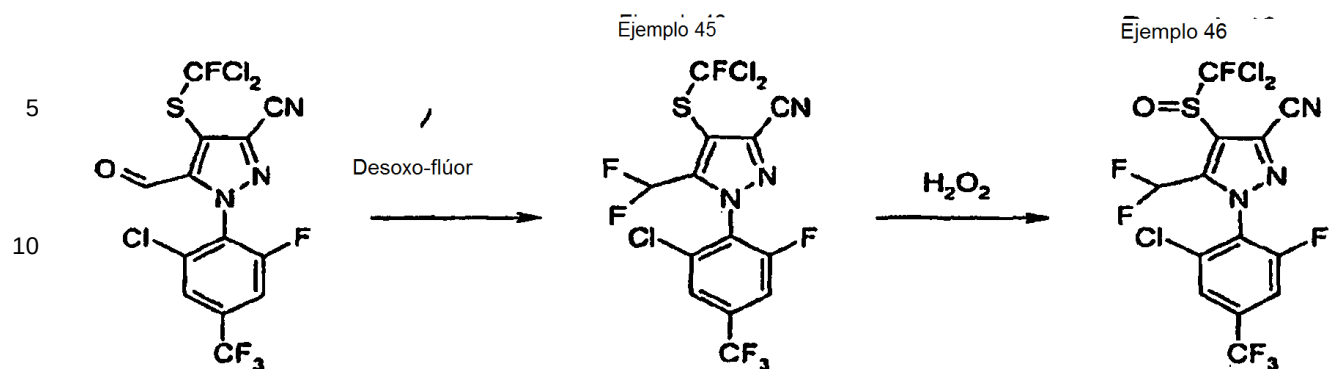
[0326] Se calentó a reflujo durante 6 h una mezcla de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-formilpirazol (450 mg) y trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (660 mg) en diclorometano, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg, 44%). ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 6,88 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, 8,3, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H). ¹⁹F RMN: (376 MHz, CDCl₃): -20,6 (s, 1F), -63,8 (s, 3F), -112,8 (s, 1H), -115,9 a -118,0 (m, 2F).

[0327] El material de partida, 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-formilpirazol, se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 30, etapas a, b y c, a partir de 5-amino-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltiopirazol, preparado como se describe en el Ejemplo 31, etapas a, b y c.

EJEMPLO 46. 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-5-difluorometilpirazol (Compuesto n° 46).

[0328] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 37, excepto que partiendo de 1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-difluorometilpirazol descrito en el Ejemplo 45, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃): 7,40 (dd, J = 51,9, 8,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H). ¹⁹F RMN: (376 MHz, CDCl₃): -63,3 (d, J = 39 Hz, 1F), -63,9 (s, 3F), -112,1 a -112,8 (m, 1F), -116,2 a -116,7 (m, 2F).

[0329] El siguiente esquema de reacción ilustra la aplicación de este procedimiento para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 45 y 46:



EJEMPLO 47. 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-ciano-4-diclorofluorometiltio-5-metilpirazol (compuesto 47)

[0330] Se añadió una solución acuosa de hidróxido de amonio al 30% en peso (50 ml) a una solución en etanol (150 ml) de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-4-diclorofluorometiltio-3-etoxicarbonil-5-metilpirazol (9,0 g). Después de una semana de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo sólido que se disolvió en metanol (40 ml) y se trató con más solución de hidróxido de amonio (30% acuoso, 12 ml). Después de 3 días, el disolvente se extrajo parcialmente a presión reducida para dar una mezcla que contiene sólidos que se separaron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con agua y se secaron para dar un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional (6,25 g, 74%). $R_f = 0,2$ (3:7 EA/heptano). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,82 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,77 (br s, 1H) y 2,46 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): -62,69 (s, 3F) y -153,47 (s, 1F).

[0331] Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,3 ml) a una solución agitada de N, N-dimetilformamida (3,7 ml) en acetonitrilo (150 ml) a $0^\circ C$. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución del sólido blanco anterior en acetonitrilo (60 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó 1 h permitiendo que se caliente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió rápidamente en agua con hielo en agitación, se agitó 30 minutos y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5,35 g, 93%). $R_f = 0,6$ (3:7 EA/heptano). MS (ES): M/Z $[M+H]^+ = 419$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,82 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) y 2,47 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): -21,25 (s, 1F) y -62,69 (s, 3F).

[0332] El material de partida, 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-4-diclorofluorometiltio-3-etoxicarbonil-5-metilpirazol se preparó de la siguiente manera:

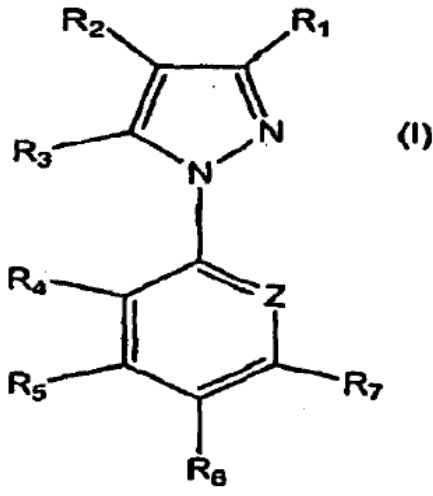
Se añadió carbonato de potasio (7,0 g) como un sólido a una solución de 4-diclorofluorometiltio-3-etoxicarbonil-5-metil-1-H-pirazol (7,25 g) y 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (5,9 g) en dimetoxietano (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2 , heptano/EA) para proporcionar 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-4-diclorofluorometiltio-3-etoxicarbonil-5-metilpirazol como un sólido blanco (9,0 g, 76%). $R_f = 0,8$ (1:1 EA/heptano). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8-62 (d, 1H), 8,23 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H) y 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): -20,43 (s, 1 F) y -62,70 (s, 3F).

EJEMPLO 48. 1-(6-cloro-4-trifluorometilpirid-2-il)-3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-5-metilpirazol (compuesto No. 48)

[0333] Se añadió una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% en peso (550 μl) a la solución de 1-(6-cloro-4-trifluorometilpirid-2-il)-3-ciano-5-metil-4-fluorodiclorometiltiopirazol (9,0 g) en ácido trifluoroacético (15 ml) y diclorometano (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 ml), seguido de carbonato de sodio hasta que se alcanzó un pH neutro. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de tiosulfato sódico y después con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2 , heptano/EA) para proporcionar 1-(6-cloro-4-trifluorometilpirid-2-il)-3-ciano-4-diclorofluorometilsulfinil-5-metilpirazol como un sólido blanco (1,15 g, 55%). MS (ES): M/Z $[M+NH_4]^+ = 452$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,84 (s, 1H), 8,30 (1, 1H) y 2,57 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): -62,74 (s, 3F) y -62,85 (s, 1F).

[0334] Los compuestos adicionales de 1-aril-5-alkil pirazol y 1-aril-3,4,5 pirazol se pueden preparar mediante el procedimiento de la invención. En la Tabla 1 a continuación se describen realizaciones de ejemplo de los compuestos.

Tabla 1 ($R_5 = R_7 = H$; $Z = C-R_{13}$)

 (I)							
Compuesto	#	R_1	R_2	R_3	R_4	R_6	Z
1		CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
2		CN	SCF	CH ₂ CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
3		CN	SCF ₃	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-Cl
4		CN	S(O) ₂ CF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
5		CN	S(O)CF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
6		CN	SCF ₃	CH ₃	F	CF ₃	C-F
7		CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
8		CN	SCF ₃	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
9		CN	S(O)CF ₃	CHO	Cl	CF ₃	C-F
10		CN	S(O)CF ₃	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-Cl
11		CN	S(O)CF ₃	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
12		CN	S(O)CF ₃	CH ₃	F	CF ₃	C-F
13		CN	SCF ₃	CH ₃	H	CF ₃	C-F
14		CN	S(O)CF ₃	CH ₄	H	CF ₃	C-F
15		CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
16		CN	SCF ₃	CH ₂ F	Cl	OCF ₃	C-Cl
17		CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	OCF ₃	C-Cl
18		CN	S(O)CF ₃	CH ₂ F	Cl	OCF ₃	C-Cl
19		CN	S(O)CF ₃	CH ₃	Cl	OCF ₃	C-Cl

(continuación)

Compuesto #	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	Z
20	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
21	CN	SCCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	OCF ₃	C-Cl
22	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	OCF ₃	C-Cl
23	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	OCF ₃	C-Cl
24	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	Cl	OCF ₃	C-Cl
25	CN	SCCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
26	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
27	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	H	CF ₃	C-Cl
28	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
29	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
30	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	H	CF ₃	C-Cl
31	CN	S(O) ₂ CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
32	CN	S(O) ₂ CCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
33	CN	SCF ₃	CH ₂ F	Cl	SF ₅	C-Cl
34	CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	SF ₅	C-Cl
35	CN	SCCIF ₂	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
36	CN	SCCIF ₂	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
37	CN	S(O)CCIF ₂	CH ₃	Cl	C-F ₃	C-F
38	CN	S(O)CCIF ₂	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
39	CN	S(O) ₂ CCIF ₂	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
40	CN	S(O) ₂ CCIF ₂	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
41	CN	S(O) ₂ CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
42	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	SF ₅	C-Cl
43	CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-CH ₃
44	CN	S(O)CF ₃	CH ₃	Cl	C-F ₃	C-CH ₃
45	CN	SCCl ₂ F	CHF ₂	Cl	CF ₃	C-F
46	CN	S(O)CCl ₂ F	CHF ₂	Cl	CF ₃	C-F
47	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	N
48	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	N

Ejemplos de procedimiento de uso**PROCEDIMIENTO A: Procedimiento de cribado para detectar la actividad de contacto de compuestos contra las garrapatas**

[0335] Se utilizó una solución del compuesto de ensayo para recubrir la pared interior de viales de vidrio y para el tratamiento de dos papeles de filtro. Una vez seco, un papel de filtro se colocó en el tapón del vial y el otro en la parte inferior del vial. Cada vial tratado se infestó con 10 *Rhipicephalus sanguineus* adultos (garrapata de perro marrón). El contacto de las garrapatas con residuos se indujo manteniendo los viales en un medio controlado (24°C, 90-95% de humedad relativa) y la evaluación se realizó a las 24, 48 horas después de la aplicación en comparación con controles no tratados. Los compuestos números 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43 y 44 dieron al menos el 80% del control de *Rhipicephalus sanguineus* en la evaluación de 48 horas, a una concentración de ensayo de 25 ppm o menos; y tenía valores LD₅₀ por debajo de 6 ppm en la evaluación de 48 horas.

PROCEDIMIENTO B: Procedimiento de cribado para detectar la actividad de contacto de prueba de compuestos contra las pulgas

[0336] Se dispensó una solución del compuesto de ensayo usando una pipeta sobre papel de filtro colocado en un vial de vidrio. El papel de filtro se dejó secar antes de infestar cada vial con 10 adultos de *Ctenocephalides felis*. Los *Ctenocephalides felis* tratados se mantuvieron en un medio controlado (24°C, 90-95% de humedad relativa) y la evaluación se realizó a los 24, 48 y 72 horas después de la aplicación, en comparación con los controles no tratados. Los compuestos con números 1, 6, 7, 15, 20, 21, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40 y 42 dieron al menos el 80% del control en la evaluación de 72 horas a una concentración de ensayo de 25 ppm o menos; y tenía valores LD₅₀ por debajo de 12 ppm en la evaluación de 72 horas. A modo de comparación, el fipronil (el principio activo en Frontline®, un producto conocido utilizado para combatir las pulgas), utilizado como control positivo, tenía un valor LD₅₀ alrededor de 20 ppm en la evaluación de 72 horas.

PROCEDIMIENTO C: Procedimiento de cribado para detectar la actividad de los compuestos contra las pulgas después de la ingestión.

[0337] Se llenó un recipiente de ensayo cilíndrico 10 adultos de *Ctenocephalides felis*. Un pocillo cilíndrico se cerró en un extremo con una película flexible de auto-sellado y se colocó en la parte superior del recipiente de ensayo en una posición tal que las pulgas podrían perforar la película y alimentarse del contenido del cilindro. A continuación, la solución de compuesto de ensayo se pipeteó en sangre bovina y se añadió al pocillo. La parte del contenedor con *Ctenocephalides felis* se mantuvo a 20-22°C y 40-60% de humedad relativa, mientras que la parte de pocillo que contenía la sangre tratada se mantuvo a 37°C y 40-60% de humedad relativa. La evaluación se lleva a cabo a las 72 horas después de la aplicación en comparación con los controles no tratados. Los compuestos números 1, 5, 6, 7, 9, 15, 20, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 41 y 42 dieron al menos el 80% del control a una concentración de ensayo de 2,5 ppm o menos; y tenían valores de LD₅₀ por debajo de 1,5 ppm en la evaluación de 72 horas.

PROCEDIMIENTO D: Procedimiento de cribado para detectar la actividad de los compuestos contra *Heliothis virescens*.

[0338] Los compuestos experimentales se diluyeron en acetona. Usando una jeringa, se aplicó 1 µl de la solución de ensayo al tórax de larvas *Heliothis virescens* de tercer estadio susceptibles. Las larvas se colocaron en una dieta artificial y se mantuvieron a 27°C y 50-70% de humedad relativa. Se evaluó la mortalidad durante un período de cinco días. Las larvas tratadas con acetona solamente sirvieron como controles. En la evaluación de 5 días, los compuestos números 26 y 29 dieron al menos el 50% del control de *Heliothis virescens* a una concentración de ensayo de 260 µg/gramo de principio activo por gramo de insectos.

PROCEDIMIENTO E: Procedimiento de cribado para detectar la actividad de los compuestos de ensayo contra *Leptinotarsa decemlineata*.

[0339] Se diluyeron compuestos experimentales en una formulación acuosa que contenía DMSO al 5% y Triton X100 al 0,1%. Se coraron discos de hojas con un diámetro de 3 cm de hojas de *Solanum tuberosum* y se sumergieron en las formulaciones. Después del secado, dos discos de hojas tratadas se colocaron en una placa de ensayo que contenía agar en agua al 2%. Los discos tratados con DMSO al 5%, Triton X100 al 0,1% sirvieron como controles. Diez adultos susceptibles de *Leptinotarsa decemlineata* se añadieron a continuación a cada placa de prueba. Las placas de ensayo se mantuvieron a continuación a 27°C durante 24 horas durante las cuales se evaluó *L. decemlineata* por su eliminación, la mortalidad y el consumo de la hoja. Los compuestos números 26 y 29 dieron al menos el 50% de control de *Leptinotarsa decemlineata* a una concentración de ensayo de 0,03% de principio activo (p/v).

PROCEDIMIENTO F: Procedimiento de cribado para detectar la actividad de los compuestos de ensayo contra *Blattella germanica*.

[0340] Se diluyeron compuestos experimentales en una formulación acuosa que contenía DMSO al 5% y Triton X100 al 0,1% y se extendieron uniformemente sobre la superficie interior de placas de ensayo. Después de secar las placas, se añadieron 10 machos adultos de *Blattella germanica* a cada placa de ensayo. Después de 30 minutos, los insectos fueron extraídos de la superficie tratada y se transfirieron a una placa limpia que contenía una mecha dental de algodón saturado con agua. Las placas se mantuvieron a 27°C durante 24 horas durante las cuales se observaron la eliminación y mortalidad de *B. germanica*. Las placas tratadas con DMSO al 5% y Triton X100 al 0,1% sirvieron como controles. Los compuestos números 26 y 29 dieron al menos el 50% del control de *Blattella germanica* a una concentración de ensayo de 3 µg/ml de principio activo por cm².

PROCEDIMIENTO G: Procedimiento de cribado para detectar la actividad de los compuestos contra *Reticulitermes flavipes* y *caespitum Tetramorium*.

[0341] Se diluyeron compuestos experimentales en una formulación acuosa que DMSO al 5% y Triton X100 al 0,1% y se extendieron uniformemente sobre la superficie interior de placas de ensayo. Después de secar las placas, se añadieron 12-15 trabajadores de *Reticulitermes flavipes* o *Tetramorium caespitum* a cada placa de ensayo. Después de 30 minutos, los insectos se extrajeron de la superficie tratada y se transfirieron a una placa limpia que contenía una mecha dental de algodón saturado con agua. Las placas se mantuvieron a 27°C durante 24 horas, durante las cuales se observó la eliminación y mortalidad de los insectos. Las placas tratadas con DMSO al 5% y Triton X100 al 0,1% sirvieron como controles. Los compuestos números 26 y 29 dieron al menos el 50% del control de *Reticulitermes flavipes* a una concentración de ensayo de 3 µg/ml de principio activo por cm² y dieron al menos el 50% de control de *Tetramorium caespitum* a una concentración de ensayo de 0,3 µg/ml de principio activo por cm².

PROCEDIMIENTO H: Prueba de *Phaedon cochleariae* (aplicación por pulverización)

[0342]

Disolvente:	78 partes en peso de acetona
	1,5 partes en peso de dimetilformamida
Emulsionante	0,5 partes en peso de alquilaril poliglicoléter

[0343] Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, 1 parte en peso de compuesto activo se mezcla con la cantidad indicada de disolvente y de emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

[0344] Se pulverizan discos de hojas de coles chinas (*Brassica pekinensis*) con una preparación del principio activo de la concentración deseada. Una vez secos, los discos de hojas se cubren con larvas del escarabajo de la mostaza (*Phaedon cochleariae*).

[0345] Después del período de tiempo especificado, la mortalidad se determina en %. 100% significa que todas las larvas del escarabajo han muerto, 0% significa que ninguna de las larvas del escarabajo ha muerto. En esta prueba, por ejemplo, los compuestos 1-32 y 34-46 de los ejemplos de preparación mostraron ≥ 80% de actividad a la concentración de 500 g/ha.

PROCEDIMIENTO I: Prueba de *Spodoptera frugiperda* (aplicación por pulverización)

[0346]

Disolvente:	78 partes en peso de acetona
	1,5 partes en peso de dimetilformamida
Agente humectante	0,5 partes en peso de alquilaril poliglicoléter

[0347] Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, 1 parte en peso de compuesto activo se mezcla con la cantidad indicada de disolvente y de emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

[0348] Se pulverizan secciones de hojas de maíz (*Zea mais*) con una preparación del principio activo de la concentración deseada. Una vez secas, las secciones de hojas se infestan con larvas del gusano cogollero (*Spodoptera frugiperda*).

[0349] Después del período de tiempo especificado, la mortalidad se determina en %. 100% significa que todas las larvas de oruga han muerto, 0% significa que ninguna de las larvas de oruga ha muerto.

[0350] En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron ≥ 80% de actividad a la concentración de 500 g/ha 5, 10, 15, 20, 22, 23, 24, 27, 28, 30, 34, 42, 46.

PROCEDIMIENTO J: Prueba de *Myzus persicae* (aplicación por pulverización)

[0351]

Disolvente: 78 partes en peso de acetona
1,5 partes en peso de dimetilformamida
Agente humectante 0,5 partes en peso de alquilaril poliglicoléter

[0352] Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, 1 parte en peso de compuesto activo se mezcla con la cantidad indicada de disolvente y de emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

[0353] Se pulverizan discos de hojas de coles chinas (*Brassica pekinensis*) infectadas con todos los estadios del áfido verde del melocotonero (*Myzus persicae*), con una preparación del principio activo de la concentración deseada.

[0354] Después del período de tiempo especificado, la mortalidad se determina en %. 100% significa que todos los áfidos han muerto, 0% significa que ninguno de los áfidos ha muerto.

[0355] En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron $\geq 80\%$ de actividad a la concentración de 500 g/ha: 1-12, 14, 15-32, 34-40 y 42-46.

PROCEDIMIENTO K: Prueba de *Tetranychus urticae*; resistente a OP (aplicación por pulverización)

[0356]

Disolvente: 78 partes en peso de acetona
1,5 partes en peso de dimetilformamida
Agente humectante 0,5 partes en peso de alquilaril poliglicoléter

[0357] Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, 1 parte en peso de compuesto activo se mezcla con la cantidad indicada de disolvente y de emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

[0358] Se pulverizan judías verdes (*Phaseolus vulgaris*), que están fuertemente infestadas con todos los estadios de las crías de araña rojas de dos puntos (*Tetranychus urticae*), con una preparación del principio activo a la concentración deseada.

[0359] Después del período de tiempo especificado, la mortalidad se determina en %. 100% significa que todas las arañas rojas han muerto y 0% significa que ninguna de las arañas rojas ha muerto.

[0360] En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron $\geq 80\%$ de actividad a la concentración de 100 g/ha: 14, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 46.

PROCEDIMIENTO L: Prueba de *Frankliniella occidentalis* (aplicación por pulverización)

[0361]

Disolvente: 78 partes en peso de acetona
1,5 partes en peso de dimetilformamida
Emulsionante 0,5 partes en peso de alquilaril poliglicoléter

[0362] Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, 1 parte en peso de compuesto activo se mezcla con la cantidad indicada de disolvente y de emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

[0363] Se pulverizan discos de hojas de judías verdes (*Phaseolus vulgaris*), con una solución de ensayo que contiene la concentración deseada de principio activo. Una vez secos, los discos de hojas se infestan con trips occidental de las flores (*Frankliniella occidentalis*).

[0364] Después del período de tiempo especificado, la mortalidad se determina en %. 100% significa que todos los trips han muerto; 0% significa que ninguno de los trips ha muerto.

[0365] En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación muestran $\geq 80\%$ de actividad a la concentración de 500 g/ha: 1-10, 12, 16, 19-22, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 34-36, 38-40, 42, 44-46.

PROCEDIMIENTO M: Prueba de *Liriomyza trifolii* (aplicación por pulverización)

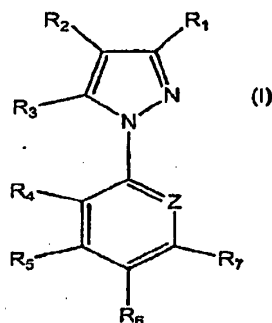
[0366]

Disolvente: 78 partes en peso de acetona
1,5 partes en peso de dimetilformamida
Emulsionante 0,5 partes en peso de alquilaril poliglicoléter

- 5 **[0367]** Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, 1 parte en peso de compuesto activo se mezcla con la cantidad indicada de disolvente y de emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.
- 10 **[0368]** Se pulverizan discos de hojas de judías verdes (*Phaseolus vulgaris*) infestados con larvas de minador de la hoja de serpetina (*Liriomyza trifolii*) con una solución de ensayo que contiene la concentración deseada de principio activo.
- [0369]** Después del período de tiempo especificado, la mortalidad se determina en %. 100% significa que todos los minadores de hojas han muerto; 0% significa que ninguno de los minadores de hojas ha muerto.
- 15 **[0370]** En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación mostraron $\geq 80\%$ de actividad a la concentración de 500 g/ha: 10, 15, 34.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de 1-aryl-5-alkyl pirazol de fórmula (I)



en la que:

R₁ es ciano;

R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es un metilo, etilo, -CH₂F o -CHF₂;

R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno o halógeno;

R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;

R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;

Z es un átomo de nitrógeno o -C-R¹³;

R¹³ es metilo, cloro o fluoro; y

m es 0, 1 o 2; o

una sal del mismo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

R₁ es ciano;

R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es un metilo, etilo, -CH₂F o -CHF₂;

R₄, es hidrógeno, Cl o F;

R₅ y R₇ son ambos hidrógeno;

R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;

R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;

R¹³ es metilo, cloro o fluoro; y

m es 0, 1 o 2; o

una sal del mismo.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

R₁ es ciano;

R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es metilo o etilo;

R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno o halógeno;

R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;

R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;

R¹³ es metilo, cloro o fluoro; y

m es 0, 1 o 2; o

una sal del mismo.

4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

R₁ es ciano;

R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es metilo o etilo;

R₄ es hidrógeno, Cl o F;

R₅ y R₇ son ambos hidrógeno;

R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;

R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;

R¹³ es metilo, cloro o fluoro; y

m es 0, 1 o 2; o

una sal del mismo.

5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

R₁ es ciano;

R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es -CH₂F o -CHF₂;

5 R₄ es hidrógeno, fluoro o cloro;

R₅ y R₇ son ambos hidrógeno;

R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;

R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;

R₁₃ es metilo, cloro o fluoro; y

10 m es 0, 1 o 2; o

una sal del mismo.

6. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

R₁ es ciano;

15 R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es -CH₂F o -CHF₂;

R₄ es -Cl;

R₅ y R₇ son ambos hidrógeno;

R₆ es -CF₃, -OCF₃ o -SF₅;

20 R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o -CCl₂F;

R₁₃ es cloro o fluoro; y

m es 0, 1 o 2; o

una sal del mismo.

25 7. Compuesto, según la reivindicación 1, que se selecciona entre:

Compuesto #	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	Z
1	CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
2	CN	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
3	CN	SCF ₃	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-Cl
4	CN	S(O) ₂ CF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
5	CN	S(O)CF ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	C-Cl
6	CN	SCF ₃	CH ₃	F	CF ₃	C-F
7	CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
8	CN	SCF ₃	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
9	CN	S(O)CF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
10	CN	S(O)CF ₃	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-Cl
11	CN	S(O)CF ₃	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
12	CN	S(O)CF ₃	CH ₃	F	CF ₃	C-F
13	CN	SCF ₃	CH ₃	H	CF ₃	C-F
14	CN	S(O)CF ₃	CH ₃	H	CF ₃	C-F
15	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
16	CN	SCF ₃	CH ₂ F	Cl	OCF ₃	C-Cl
17	CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	OCF ₃	C-Cl
18	CN	S(O)CF ₃	CH ₂ F	Cl	OCF ₃	C-Cl
19	CN	S(O)CF ₃	CH ₃	Cl	OCF ₃	C-Cl
20	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
21	CN	SCCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	OCF ₃	C-Cl
22	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	OCF ₃	C-Cl
23	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	OCF ₃	C-Cl
24	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	Cl	OCF ₃	C-Cl
25	CN	SCCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
26	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
27	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	H	CF ₃	C-Cl
28	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	CF ₄	C-F
29	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
30	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	H	CF ₃	C-Cl
31	CN	S(O) ₂ CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
32	CN	S(O) ₂ CCl ₂ F	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
33	CN	SCF ₃	CH ₂ F	Cl	SF ₅	C-Cl
34	CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	SF ₅	C-Cl
35	CN	SCClF ₂	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
36	CN	SCClF ₂	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
37	CN	S(O)CClF ₂	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F

Compuesto #	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	Z
38	CN	S(O)CCIF ₂	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
39	CN	S(O) ₂ CCIF ₂	CH ₃	Cl	CF ₃	C-F
40	CN	S(O) ₂ CCIF ₂	CH ₂ F	Cl	CF ₃	C-F
41	CN	S(O) ₂ CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	C-Cl
42	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	SF ₅	C-Cl
43	CN	SCF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-CH ₃
44	CN	S(O)CF ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	C-CH ₃
45	CN	SCCl ₂ F	CHF ₂	Cl	CF ₃	C-F
46	CN	S(O)CCl ₂ F	CHF ₂	Cl	CF ₃	C-F
47	CN	SCCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	N
48	CN	S(O)CCl ₂ F	CH ₃	Cl	CF ₃	N

8. Composición para el tratamiento de animales contra ectoparásitos, que comprende el compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y un vehículo aceptable.

5 9. Composición, según la reivindicación 8, en la que la composición es una formulación tópica, dérmica o subdérmica.

10 10. Composición, según la reivindicación 8, en la que la composición es una microemulsión, pasta, formulación para verter ("pour-on"), formulación lista para usar, solución oral para formulación "spot-on", emulsión, solución inyectable, suspensión o formulación entérica.

11. Composición, según la reivindicación 8, que comprende además un principio activo plaguicida adicional.

15 12. Composición, según la reivindicación 11, en la que el principio activo plaguicida adicional se selecciona del grupo que consiste en arilpirazoles, ácido nodulispórico o derivados del mismo, lactonas macrocíclicas, formamidas, piretroides, reguladores del crecimiento de insectos, compuestos de bencenodisulfonamida, agentes anticestodos, derivados de piridilmetilo, depsipéptidos, metaflumazona y mezclas de los mismos.

20 13. Utilización de la composición, según cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un animal contra un ectoparásito y/o un endoparásito.

25 14. Utilización, según la reivindicación 13, en la que el tratamiento es contra un ectoparásito seleccionado del grupo que consiste en artrópodos, acarinas y mezclas de los mismos.

15. Utilización, según la reivindicación 13, en la que el ectoparásito se selecciona del grupo que consiste en pulgas, moscas, piojos, ácaros y garrapatas.

30 16. Utilización, según la reivindicación 13, en la que el tratamiento es contra un endoparásito.

17. Composición insecticida que comprende un compuesto de fórmula I, según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo aceptable.

35 18. Utilización de los compuestos de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o composiciones, según la reivindicación 8, en la fabricación de una composición para el control de plagas.

19. Procedimiento para la preparación de composiciones plaguicidas, **caracterizado porque** los compuestos de la fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, se mezclan con extensores y/o sustancias tensioactivas.

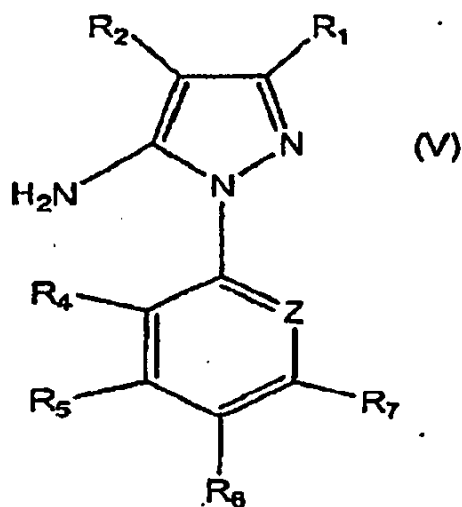
40 20. Procedimiento para el control de plagas en agricultura, en el que un compuesto de la fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición, según la reivindicación 17, se deja actuar sobre las plagas y/o su medio o sobre las plantas, partes de plantas, semillas, suelos, superficies, materiales o espacios a preservar de los mismos.

45 21. Compuestos de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o composiciones, según la reivindicación 17, para usar en el control de plagas.

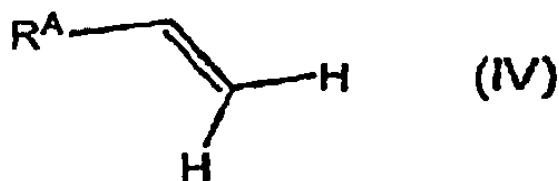
22. Utilización de compuestos de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o composiciones, según la reivindicación 17, para tratar plantas transgénicas.

50 23. Procedimiento para la preparación del compuesto, según la reivindicación 1, que comprende:

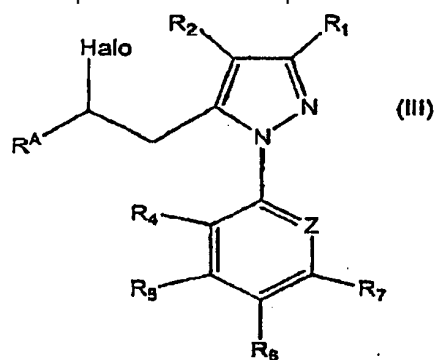
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



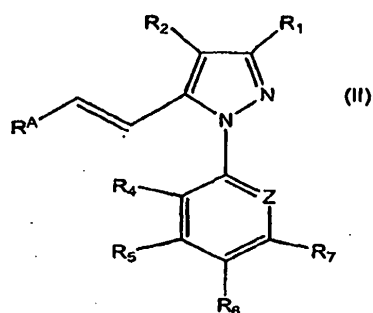
con un compuesto de fórmula (IV)



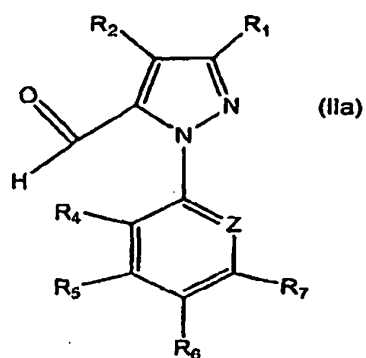
en la que R^A se selecciona de alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ciano y nitro, y R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , Z y R_7 son como se definen en la reivindicación 1, en presencia de una sal de haluro de metal para formar un compuesto de fórmula (III):



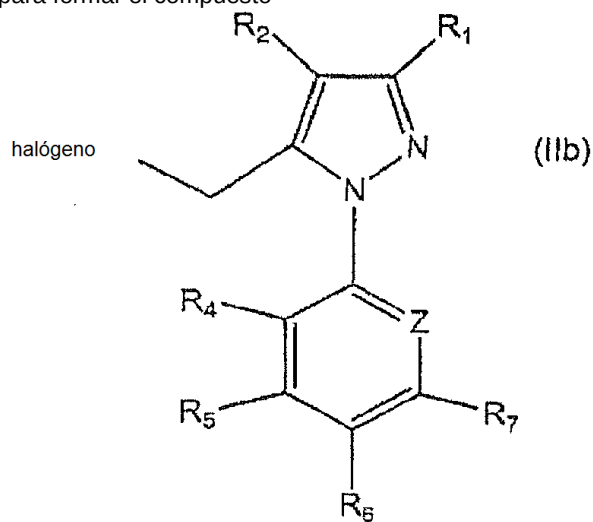
(ii) deshalogenación del compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (II):



(iii) escisión oxidativa del compuesto de fórmula (II) para formar un compuesto de fórmula (IIa):



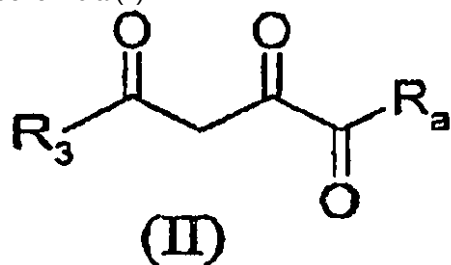
(iv) reducción y halogenación para formar el compuesto



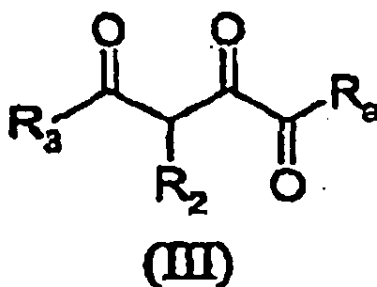
(v) opcionalmente, derivatizar adicionalmente el compuesto de fórmula (IIb) para formar el compuesto de fórmula (I).

24. Procedimiento para la preparación del compuesto, según la reivindicación 1, que comprende:

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



con un compuesto de fórmula R₂-Y para producir un compuesto de fórmula (III):



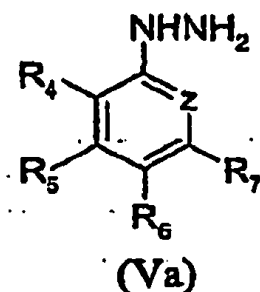
en la que

R_a es R₈, -OR₈ o NR₉R₁₀

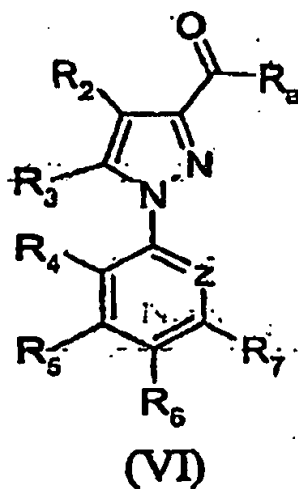
R₂, R₃ y R₈, son como se definieron anteriormente; R₉ y R₁₀ son cada uno hidrógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi; e

Y es un grupo saliente, tal como halógeno;

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (Va) o sal del mismo:

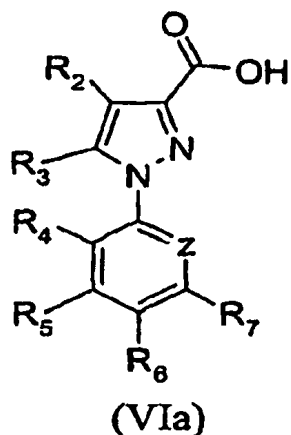


para producir un compuesto de fórmula (VI):



en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y Z son como se definen en la reivindicación 1; y Ra es como se define anteriormente;

(iii) desesterificación del resto éster de fórmula (VI), en la que R_a es igual a O-R₈ y R₈ es como se ha definido anteriormente, mediante hidrólisis catalizada por base y posterior acidificación para formar el compuesto correspondiente a la fórmula (Via):



y
(iv) derivatizar el compuesto de fórmula (Via) para producir el compuesto de fórmula (I).

25. Procedimiento, según la reivindicación 24, en el que la etapa (iv) se selecciona del grupo que consiste en:

(a) una etapa de descarboxilación;

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Via) o fórmula (VI), en las que Ra es igual a halógeno, tal como cloruro, con $\text{HNR}_9\text{R}_{10}$ en la que R_9 y R_{10} son como se han definido anteriormente;

(c)

(i) reducción del resto $-\text{CO}_2\text{H}$ a $-\text{CH}_2\text{OH}$;

(ii) una etapa de oxidación para formar $-\text{CHO}$;

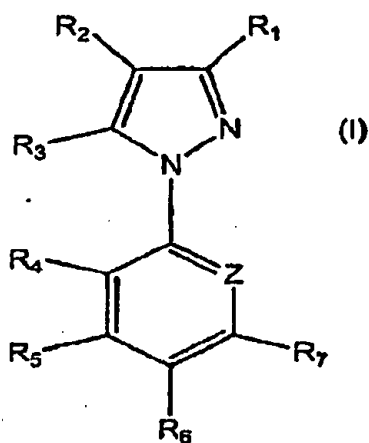
(iii) reacción con un reactivo de Grignard ($\text{R}_8\text{-Mg-halógeno}$);

(iv) una etapa de oxidación adicional; o

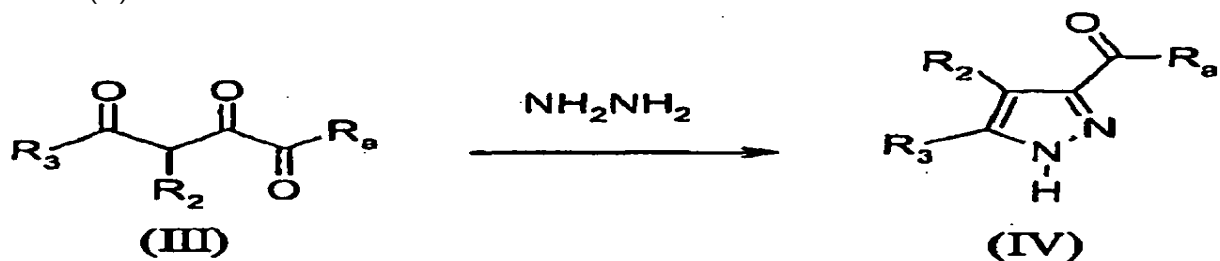
(ia) hacer reaccionar el resto $-\text{CO}_2\text{H}$ de (Via) con un agente para formar la correspondiente *N*-metoxi-*N*-metil amida (amida de Weinreb); y

(iia) la reacción con un reactivo de Grignard ($\text{R}_8\text{-Mg-halógeno}$) o un reactivo de organolitio ($\text{R}_8\text{-Li}$).

26. Procedimiento para la preparación del compuesto, según la reivindicación 1, que comprende



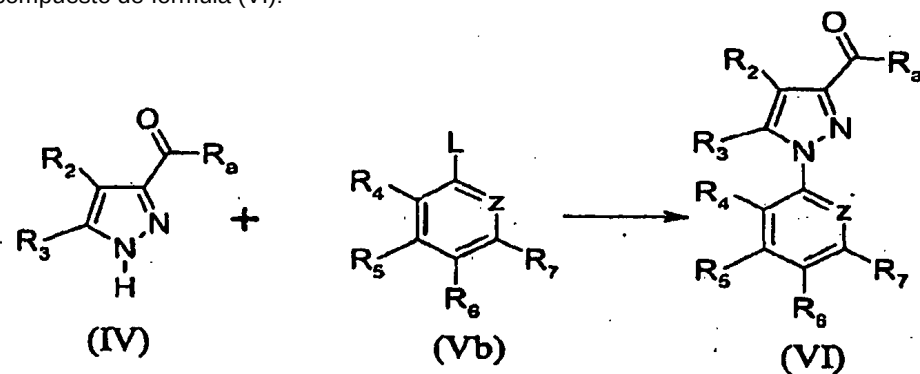
(i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con hidrazina o sal de la misma para formar el compuesto de fórmula (IV):



en la que R_a , R_2 y R_3 tienen los significados anteriores;

y

(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (Vb) en la que L es un grupo saliente para formar el compuesto de fórmula (VI):



en la que R_a , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y Z tienen los significados anteriores y L es un grupo saliente;

(iv) opcionalmente, someter el compuesto de fórmula (VI) a modificación del grupo funcional con el resto $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$.