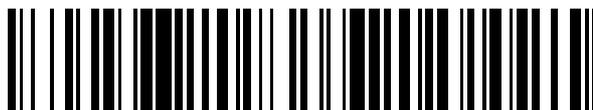


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 402**

51 Int. Cl.:

C07D 261/04 (2006.01)

A01N 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2011 E 11727834 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2576523**

54 Título: **Forma cristalina de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida**

30 Prioridad:

27.05.2010 US 348958 P

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

12.04.2016

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
Chestnut Run Plaza, 974 Center Road, P.O. Box
2915
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

CURRIE, MARTIN JAMES

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 566 402 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

Forma cristalina de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a una forma sólida de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida.

Antecedentes de la invención

- El estado sólido de los compuestos químicos puede ser amorfo (es decir, sin ordenación de largo alcance en las posiciones de los átomos) o cristalino (es decir, los átomos dispuestos en un modelo ordenadamente repetitivo).
10 Aunque solamente es conocida una forma cristalina para el estado sólido de muchos compuestos, han sido descubiertos polimorfos para algunos compuestos. El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular (es decir, estructura del retículo cristalino) de un compuesto químico que puede existir en más de una forma cristalina en estado sólido. Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas y físicas (es decir, físico-químicas) en cuanto a la forma, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, hidrosopicidad,
15 capacidad de suspensión y velocidad de disolución del cristal, y en propiedades biológicas como la disponibilidad biológica.

- Continúa siendo imposible predecir las propiedades físico-químicas como el punto de fusión para una forma cristalina o formas cristalinas en las que puede existir el estado sólido de un compuesto químico. Además, ni siquiera es posible predecir si el estado sólido de un compuesto puede estar presente en más de una forma
20 cristalina.

El documento WO 2009/126668 A2 describe métodos para preparar 3-trifluorometil-calconas. El documento WO 2009/002809 describe agentes para reprimir plagas de invertebrados naftaleno-isoxazolina.

- La publicación de la Patente PCT WO 09/002809 describe 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida y métodos para su
25 preparación, así como la utilidad de este compuesto como un agente para la represión de plagas de invertebrados. Se ha descubierto ahora una nueva forma sólida de este compuesto.

Sumario de la invención

- Esta invención se refiere a una forma sólida 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida (Compuesto 1). Más particularmente,
30 esta invención se dirige a un polimorfo cristalino de Compuesto 1 (denominado Forma B) caracterizado por un modelo de difracción por rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ 17,433, 18,586, 20,207, 20,791, 21,41, 22,112, 23,182, 24,567 y 27,844.

- Esta invención se refiere también a composiciones que contienen una forma sólida de Compuesto 1 y métodos para reprimir una plaga de invertebrados poniendo en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad
35 biológicamente eficaz de una forma sólida de Compuesto 1 o una composición que contiene una forma sólida de Compuesto 1 con la condición de que el método no es un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Breve descripción de los dibujos.

- La Figura 1 es los modelos de difracción por rayos X de polvo de formas de polimorfo y cristales pseudopolimorfos de
40 Compuesto 1 que muestran el recuento de intensidad absoluta representado gráficamente frente a las posiciones de reflexión 2θ .

Descripción detallada de la invención

- Como se usan en la presente memoria descriptiva, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene", "contiene" o "que contiene" o cualquier otra variación de los mismos, está previsto que
45 abarquen una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, procedimiento, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no está necesariamente limitado solamente a esos elementos sino que puede incluir otros elementos no expresamente citados o inherentes a esta composición, procedimiento, método, artículo o aparato. Además, salvo que se establezca expresamente lo contrario, "o" se refiere a un o inclusivo y no exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B es satisfecha por una cualquiera de las siguientes: A es verdadera (o presente) y B
50 es falsa (o no presente), A es falsa (o no presente) y B es verdadera (o presente) y tanto A como B son verdaderas (o presentes).

También, los artículos indefinidos "uno" y "una" que preceden a un elemento o componente de la invención están destinados a ser no restrictivos con respecto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente.

Por lo tanto, "uno" o "una" se deben leer para incluir uno o al menos uno, y la forma singular de la palabra del elemento o componente incluye también el plural salvo que el número esté evidentemente indicado que sea singular.

Las realizaciones de la presente invención incluyen:

5 Realización 1. La forma cristalina de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida en la que al menos un 90% de la forma sólida es el polimorfo según la reivindicación B (denominado "Forma B").

Realización 2. La forma cristalina de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida en la que al menos un 80% de la forma sólida es el polimorfo según la reivindicación 1 (denominado "Forma B").

10 Realización 3. La forma cristalina de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida en la que al menos un 70% de la forma sólida es el polimorfo según la reivindicación 1 (denominado "Forma B").

15 Realización 4. La forma cristalina de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida en la que al menos un 60% de la forma sólida es el polimorfo según la reivindicación 1 (denominado "Forma B").

20 Realización 5. Una composición que comprende Compuesto 1, en que el Compuesto 1 está presente en al menos un 90% del polimorfo según la reivindicación 1 (denominado "Forma B") y al menos un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, comprendiendo dicha composición adicionalmente de forma opcional al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

Realización 6. Una composición que comprende Compuesto 1, en que el Compuesto 1 está presente en al menos 80% del polimorfo según la reivindicación 1 (denominado "Forma B"), y al menos un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, comprendiendo además dicha composición de forma opcional al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

25 Realización 7. Una composición que comprende Compuesto 1, en que el Compuesto 1 está presente en al menos 70% del polimorfo según la reivindicación 1 (denominado "Forma B"), y al menos un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, comprendiendo además dicha composición de forma opcional al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

30 Realización 8. Una composición que comprende Compuesto 1, en que el Compuesto 1 está presente en al menos 60% del polimorfo según la reivindicación 1 (denominado "Forma B"), y al menos un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, comprendiendo además dicha composición de forma opcional al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

35 El polimorfo cristalino de Compuesto 1 según la reivindicación 1 (denominado "Forma B"), y cualesquiera realizaciones de la invención pueden ser usados para la protección de un animal de una plaga de invertebrados mediante la administración del compuesto al animal.

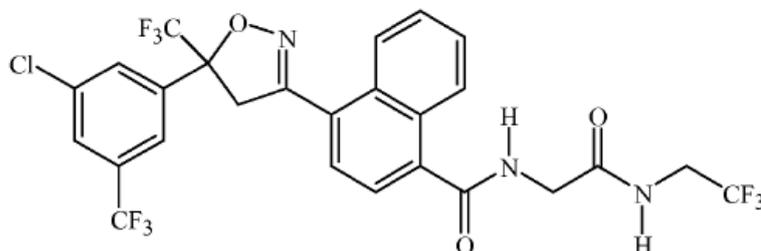
40 Por lo tanto, la invención se entiende que incluye el polimorfo cristalino de Compuesto 1 según la reivindicación 1 (denominado "Forma B"), o cualesquiera realizaciones de la invención para ser usado como un medicamento para animales o, más particularmente, un medicamento para animales parasiticida. El medicamento puede estar en cualesquiera formas de dosificaciones reconocidas en la técnica que incluyen formas de dosificación oral, tópica o parenteral.

45 La invención se entiende también que incluye también el uso del polimorfo cristalino de Compuesto 1 según la reivindicación 1 (denominado "Forma B"), o cualesquiera realizaciones de la invención para la elaboración de un medicamento para la protección de un animal de una placa de invertebrados. El medicamento puede estar en cualesquiera formas de dosificaciones reconocidas en la técnica que incluyen formas de dosificaciones oral, tópica o parenteral.

La invención se entiende que incluye también el polimorfo cristalino de Compuesto 1 según la reivindicación 1 (denominado "Forma B"), o cualesquiera realizaciones de la invención, envasado o presentado para la protección de un animal de una plaga de invertebrados. Los compuestos de la invención pueden ser envasados y presentados como formas de dosificaciones oral, tópica o parenteral.

50 La invención se entiende que incluye también un procedimiento para elaborar una composición para proteger un animal de una plaga de parásitos invertebrados caracterizada por que el polimorfo cristalino de Compuesto 1 según la reivindicación 1 (denominado "Forma B"), o cualesquiera realizaciones de la invención, se mezclan con al menos un vehículo. Los compuestos de la invención pueden envasados y presentados en cualesquiera formas de dosificaciones reconocidas en la técnica que incluyen formas de dosificación oral, tópica o parenteral.

El Compuesto 1 es 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida y tiene la siguiente estructura química:



1

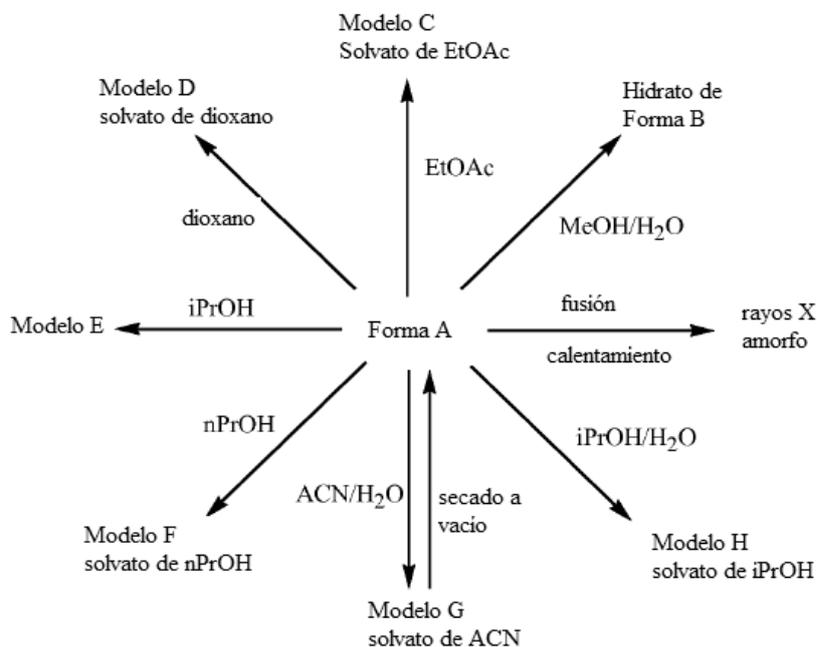
El Compuesto 1 puede existir en una o más de una forma cristalina (es decir, polimorfo). Un experto en la técnica apreciará que un polimorfo de Compuesto 1 puede exhibir efectos beneficiosos (por ejemplo, carácter adecuado para la preparación de formulaciones útiles, rendimiento biológico mejorado) con relación a otro polimorfo o una mezcla de polimorfos del mismo Compuesto 1. Las diferencias con respecto a la estabilidad química, capacidad de filtración, solubilidad, higroscopicidad, punto de fusión, densidad sólida y capacidad de flujo pueden tener un efecto significativo sobre el desarrollo de los métodos de producción y formulaciones y la calidad y eficacia de los agentes para el tratamiento de plantas.

La estructura molecular del Compuesto 1 puede existir como dos estereoisómeros distintos (es decir, enantiómeros). La presente invención abarca una mezcla racémica de Compuesto 1 que comprende cantidades iguales de los dos enantiómeros posibles.

El estado sólido del Compuesto 1 se ha descubierto ahora que puede ser preparado en más de una forma sólida. Estas formas sólidas incluyen una forma sólida amorfa, en la que no hay una ordenación de largo alcance en las posiciones de las moléculas (por ejemplo, espumas y cristales). Estas formas sólidas pueden incluir también formas cristalinas, en las que las moléculas constituyentes están dispuestas en un modelo ordenadamente repetitivo que se extiende en la totalidad de las tres dimensiones espaciales. El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede existir en más de una estructura cristalina (por ejemplo, de tipo retículo) en el estado sólido. Las formas cristalinas de Compuesto 1 en esta invención se refieren realizaciones que incluyen un único polimorfo (es decir, forma cristalina única) y a realizaciones que incluyen una mezcla de polimorfos (es decir, formas cristalinas diferentes). Los polimorfos pueden diferir en las propiedades químicas, físicas y biológicas como la forma del cristal, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, higroscopicidad, capacidad de suspensión, velocidad de disolución y disponibilidad biológica. Un experto en la técnica apreciará que un polimorfo de Compuesto 1 puede exhibir efectos beneficiosos (por ejemplo, carácter adecuado para la preparación de formulaciones útiles, rendimiento biológico mejorado) con relación a otro polimorfo o una mezcla de polimorfos de Compuesto 1. Las diferencias con respecto a la estabilidad química, capacidad de filtración, solubilidad, higroscopicidad, punto de fusión, densidad sólida y capacidad de flujo pueden tener un efecto significativo sobre el desarrollo de métodos de producción y formulaciones y la calidad y eficacia de agentes para el tratamiento de plantas. Se ha conseguido ahora la preparación y aislamiento de polimorfos particulares de Compuesto 1.

La mayor parte de los polimorfos de Compuesto 1 son pseudopolimorfos (tipos de cristales diferentes que son un resultado de hidratación o solvatación). Un solvato es una forma de cristal con una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente. Un hidrato es un solvato con agua como disolvente.

Se realizó una diversidad de procedimientos experimentales para explorar el perfil del sólido cristalino para el Compuesto 1. Fueron generados sólidos cristalinos con ocho modelos únicos de difracción de polvos por rayos X (XRPD) así como material amorfo por rayos X. Los modelos de XRPD para los diversos sólidos se muestran en la Figura 1. La mayor parte de los sólidos son solvatos o hidratos. Los sólidos que se conoce que están compuestos por una fase única son denominados "Forma X" y los sólidos marcados como "Modelo X" pueden representar una mezcla de formas sólidas. Se identificaron dos polimorfos (Forma A y Forma B). Los experimentos de perfiles de sólidos cristalinos pueden ser resumidos como se muestra en el Esquema 1.



El Compuesto 1 puede existir como un sólido amorfo. El modelo de XRPD para el sólido amorfo Compuesto 1 no muestra señales significativas y, por tanto, es fácilmente distinguido de los modelos del Compuesto 1 cristalino.

5 La forma amorfa de Compuesto 1 puede ser caracterizada también mediante Calorimetría de Exploración Diferencial cíclica. Como se describe en el Ejemplo 2 de caracterización, la temperatura de transición vítrea de una forma amorfa de Compuesto 1 se determinó que era de aproximadamente 72 °C. La forma amorfa de Compuesto 1 es normalmente inestable y fácilmente cristalizada en su forma cristalina pura (mostrada en el Ejemplo 3 de caracterización).

10 La forma sólida amorfa se preparó fundiendo Forma A de polimorfo y seguidamente enfriando rápidamente en un baño de hielo seco/acetona.

15 Una forma de polimorfo cristalino de Compuesto 1 es denominada Forma A. Esta forma sólida es un solvato desolvatado. Un solvato desolvatado se forma a partir de una forma cristalina de solvato (que contiene Compuesto 1 y moléculas de disolvente) que pierde las moléculas de disolvente a través de canales en el cristal bajo condiciones de vacío y calentamiento, dando lugar a una forma cristalina desolvatada con la misma envoltura molecular que la forma cristalina del solvato parental. La Forma A puede ser caracterizada mediante Difracción de polvo por rayos X (XRPD) y Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC).

20 El modelo de difracción por rayos X de polvo de Forma A de polimorfo de Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Los valores de 2θ correspondientes se recogen en la Tabla 1 del Ejemplo 1 de caracterización. La Forma A de polimorfo de Compuesto 1 puede ser identificada mediante un modelo de difracción por Rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ .

20
16,196
19,389
20,324
21,494
22,263
22,797
23,766
25,672
27,492

La Forma A de polimorfo de Compuesto 1 puede ser caracterizada también mediante Colorimetría de Exploración

Diferencial. La DSC indica que el punto de fusión de la Forma A de polimorfo es de aproximadamente 113 °C. Los detalles de un experimento de DSC se proporcionan en el Ejemplo 2 de caracterización. La Forma A de polimorfo es no higroscópica y un solvato desolvatado relacionado con el sólido de Modelo G que es el solvato de acetonitrilo de la Forma A (mostrada en los Ejemplos 3 y 5 de caracterización).

5 La Forma A de polimorfo de Compuesto 1 puede ser preparada mediante el procedimiento descrito en la publicación de patente PCT WO 09/025983 (véase, por ejemplo, el Ejemplo de Síntesis 7). La recristalización del producto sólido en bruto de acetonitrilo produce habitualmente una mezcla de sólido de Modelo G y Forma A de Compuesto 1. La conversión del producto recristalizado de solvato mixto/desolvato puede ser conseguida secando a vacío (50 °C, 4-24 horas).

10 Una segunda forma de polimorfo de cristalino de Compuesto 1 es denominada Forma B. Esta forma sólida es un hidrato.

El modelo de difracción por rayos X de polvo de Forma B de polimorfo de Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Los valores de 2θ se recogen en la Tabla 2 del Ejemplo 1 de caracterización. La Forma B de polimorfo de Compuesto 1 puede ser identificada mediante un modelo de difracción por Rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ .

15

2θ
17,433
18,586
20,207
20,791
21,41
22,112
23,182
24,567
27,844

La Forma B de polimorfo de Compuesto 1 puede ser caracterizada también mediante Calorimetría de Exploración Diferencial. La DSC indica que el punto de fusión de Forma B de polimorfo es de aproximadamente 147 °C. Los detalles de un experimento de DSC se proporcionan en el Ejemplo 2 de caracterización. La Forma B de polimorfo es físicamente estable e hidratada en su forma sólida pura (mostrada en el Ejemplo 3 de caracterización). El punto de fusión superior de la Forma B de polimorfo es ventajoso para ser usado en formulaciones que implican la trituración del ingrediente activo o una suspensión del ingrediente activo en vehículos líquidos.

20

La recristalización lenta de la Forma A en metanol/agua proporcionó un primer cultivo purificado de cristales de Forma B como se describe en el Ejemplo 1 de Preparación. La Forma B de polimorfo se produjo también poniendo en suspensión Forma A de polimorfo en metanol/agua (1:2) a 60 °C durante 3 días y enfriando seguidamente a 22 °C y una filtración. La preparación a gran escala eficaz de Forma B es facilitada mediante la adición de los cristales simientes de Forma B previamente preparados a una solución de Compuesto 1 en metanol/agua para provocar que el producto cristalice en Forma B de polimorfo (véanse los Ejemplos 2 y 3 de Preparación).

25

La estabilidad relativa de las Formas A y B polimórficas de Compuesto 1 se caracterizó con experimentos de suspensiones de interconversión (véase el Ejemplo 4 de caracterización). La estabilidad física relativa de las formas sólidas de Compuesto 1 depende del disolvente usado en el experimento de suspensión. El sólido de Modelo G es la forma sólida más estable en acetonitrilo. La Forma A de polimorfo es una forma sólida metaestable con respecto al sólido de Modelo G en acetonitrilo y a veces se forma en una mezcla con sólido de Modelo G en acetonitrilo. El sólido de Modelo G puede ser convertido en la Forma A de polimorfo mediante desolvatación a través de secado a vacío. La Forma B de polimorfo es la forma sólida más estable en mezclas de disolvente orgánico/agua, especialmente en metanol/agua.

30

35

Otra forma sólida cristalina de Compuesto 1 fue denominada sólido de Modelo C. El sólido de Modelo C es caracterizado por difracción de polvos por rayos X y Calorimetría de Exploración Diferencial. El modelo de difracción por rayos X de polvo de Modelo C de Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Mediante DSC el sólido de Modelo C exhibía una única endotermia a 101 °C acompañada de una pérdida de peso de 9,4%. Se detectó acetato de etilo en el ^1H RMN del material, indicando que el sólido es un solvato de acetato de etilo. El sólido de Modelo C se preparó disolviendo Compuesto 1 en acetato de etilo a 80 °C y enfriando lentamente a continuación a 22 °C y filtración.

40

Otra forma sólida cristalina de Compuesto 1 fue denominada sólido de Modelo D. El sólido de Modelo D se

caracterizó mediante difracción de polvo por rayos X y Calorimetría de Exploración Diferencial. El modelo de difracción por rayos X de polvo de Modelo D del Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Mediante DSC el sólido de Modelo D exhibió una única endotermia a 105 °C acompañada de una pérdida de peso de 5,1%. Se detectó dioxano en el ¹H RMN del material, indicando que el sólido es un solvato de dioxano. El sólido de Modelo D se preparó disolviendo Compuesto 1 en dioxano y seguidamente una evaporación rápida bajo una corriente de gas nitrógeno a 22°C.

Otra forma sólida cristalina de Compuesto 1 fue denominada sólido de Modelo E. El sólido de Modelo E fue caracterizado solamente por difracción de polvos por rayos X (Figura 1). El sólido de Modelo E se preparó disolviendo Compuesto 1 en alcohol isopropílico seguido de evaporación rápida bajo una corriente de gas nitrógeno a 22 °C.

Otra forma sólida cristalina de Compuesto 1 fue denominada sólido de Modelo F. El sólido de Modelo F fue caracterizado mediante difracción de polvo por rayos X y Calorimetría de Exploración Diferencial. El modelo de difracción por rayos X de polvo de Modelo F del Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Mediante DSC el sólido de Modelo F exhibió una endotermia única a 87 °C acompañada de una pérdida de peso de 10%. Se detectó 1-propanol en el ¹H RMN del material, indicando que el sólido es un solvato de 1-propanol. El sólido de Modelo F se preparó poniendo en suspensión Compuesto 1 en 1-propanol/agua (9:1) a 40 °C durante 4 días y enfriando seguidamente a 22 °C y filtración.

Otra forma sólida cristalina de Compuesto 1 fue denominada sólido de Modelo G. El sólido de Modelo G fue caracterizado mediante difracción de polvo por rayos X y Calorimetría de Exploración Diferencial. El modelo de difracción por rayos X de polvo de Modelo G del Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Mediante DSC el sólido de Modelo G exhibió una endotermia única a 73 °C acompañada de una pérdida de peso de 7%. Se detectó acetonitrilo en el ¹H RMN del material, indicando que el sólido es un solvato de acetonitrilo. El sólido de Modelo G se preparó poniendo en suspensión Compuesto 1 en acetonitrilo/agua (1:1) a 40 °C y enfriando lentamente a continuación hasta 22 °C y filtración. El sólido de Modelo G se preparó congruentemente a partir de acetonitrilo bajo una diversidad de condiciones de recristalización.

Otra forma sólida cristalina de Compuesto 1 fue denominada sólido de Modelo H. El sólido de Modelo H fue caracterizado mediante difracción de polvo por rayos X y Calorimetría de Exploración Diferencial. El modelo de difracción por rayos X de polvo de Modelo H de Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Mediante DSC el sólido de Modelo H exhibió una endotermia única a 97 °C acompañada de una pérdida de peso de 3,5%. Se detectó isopropanol en el ¹H RMN del material, indicando que el sólido es un solvato de isopropanol. El sólido de Modelo H se preparó poniendo en suspensión Compuesto 1 en isopropanol/agua (1:1) a 40 °C durante 4 días y enfriando seguidamente a 22 °C y filtración.

Ejemplo 1 de caracterización

Experimentos de difracción de polvo por rayos X

Se usó una difracción por rayos X de polvo para identificar las fases cristalizadas de Compuesto 1. Los análisis de Difracción de polvos por rayos X (XRPD) se realizaron usando un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (Sensible a Posiciones Curvadas) con un intervalo 2θ de 120°. Las ranuras usadas de 5 mm por 160 μm.

Se realizaron también análisis XRPD usando un dispositivo Shimadzu XRD-6000 con radiación de Cu (Kα).

La radiación fue Cu (Kα) 40 kV, 30 mA. Las muestras fueron polvos envasados en una centrifugación capilar. Los datos se recogieron a ángulos de 2θ con un tamaño de etapas equivalente de 0,03 grados y el tiempo de adquisición de 300 segundos.

Tabla 1

Máximos de rayos X de 2θ para polimorfo A de Compuesto 1					
2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
7,937	18,804	24,97	32,824	40,012	49,287
11,233	19,389	25,672	33,443	41,447	50,022
13,021	20,324	27,492	34,197	43,486	75,486
13,707	21,494	28,262	34,963	44,001	
14,574	22,263	29,586	36,598	44,675	
16,196	22,797	30,335	37,908	45,726	

Máximos de rayos X de 2θ para polimorfo A de Compuesto 1					
2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
16,797	23,766	30,969	38,338	47,079	
17,203	24,218	31,955	39,073	48,453	

Tabla 2

Máximos de rayos X de 2θ para polimorfo B de Compuesto 1					
2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
9,393	17,433	23,182	28,828	39,273	48,635
11,117	18,586	24,567	29,967	40,593	50,172
2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
12,452	20,207	25,103	32,39	42,034	59,533
14,023	20,791	25,853	34,83	43,237	
14,744	21,41	26,942	36,301	44,906	
15,361	22,112	27,844	37,286	47,078	

Ejemplo 2 de caracterización

Experimentos de Calorimetría de Exploración Diferencial

5 Se realizó una Calorimetría de Exploración Diferencial en un calorímetro de Exploración Diferencial Q2000 de análisis térmico. Se colocó una muestra en una bandeja de DSC de aluminio y se registró exactamente el peso. La celda para muestras se equilibró a 25 °C o -30 °C y se calentó bajo un barrido de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/minuto hasta una temperatura final de 250 °C. Se usó indio metálico como el patrón de calibración.

10 Se realizó también un experimento de DSC cíclica usando un calorímetro de Exploración Diferencial Q2000 de análisis térmico. Se colocó una muestra en una bandeja de DSC de aluminio y se registró exactamente el peso. La celda de muestras se equilibró a 25 °C y se calentó bajo un barrido de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/minuto hasta una temperatura final de 140 °C, se enfrió rápidamente a -40 °C y se volvió a calentar hasta una temperatura final de 250 °C. Se usó indio metálico como el patrón de calibración. La temperatura de transición vítrea (T_g) de Compuesto 1 amorfo se determinó que era de 72 °C a una altura media.

15 La curva de DSC para la Forma A de polimorfo de Compuesto 1 se observó que exhibía una endotermia pronunciada a 113 °C.

La curva de DSC para la Forma B de polimorfo de Compuesto 1 se observó que exhibía una endotermia pronunciada a 147 °C.

Ejemplo 3 de caracterización

Experimentos de estabilidad para formas sólidas de Compuesto 1.

20 Se caracterizó la estabilidad física del material amorfo. El Compuesto 1 amorfo fue sometido a tensión de vapor bajo acetonitrilo a 25 °C durante 2 días dando lugar a la formación de fragmentos irregulares de cristales que se determinó eran material de Modelo G mediante XRPD. El Compuesto 1 amorfo se puso también en suspensión en metanol/agua (1:1) durante 5 días a 60 °C dando lugar a fragmentos irregulares de cristales que se determinó que eran Forma B mediante XRPD. Esto indica que el sólido amorfo era físicamente inestable y cristalizaba fácilmente.

25 Se caracterizó la estabilidad física de Forma A de polimorfo. Las muestras de la Forma A expuestas a una humedad relativa de 5 a 95% a 25 °C (5 horas) mostraron un cambio de peso solamente inapreciable, indicando que el material es no higroscópico.

30 Se caracterizó la estabilidad física de Forma B de polimorfo. Las muestras de Forma B se sometieron a tensión bajo una humedad relativa de 75% (40 °C) y humedad relativa de 60% (25 °C) durante 1 mes estaban también inalteradas mediante XRPD, indicando que la Forma B es estable bajo las condiciones ensayadas.

Ejemplo 4 de caracterización

Experimentos de estabilidad relativa para Forma A y Forma B de polimorfo

Se realizaron experimentos de suspensiones de interconversión en una diversidad de disolventes a temperaturas diferentes. Se añadieron cantidades suficientes de Compuesto 1 a disolventes en viales de forma que permaneciera sólido en exceso. Las mezclas se agitaron en viales sellados a la temperatura seleccionada y los sólidos se aislaron por filtración después del tiempo seleccionado y se analizaron mediante XRPD. El Compuesto 1 puesto en suspensión en acetonitrilo durante 3 días a 83 °C o durante 8 días a 0 °C produjo sólido de Modelo G. El Compuesto 1 puesto en suspensión en acetonitrilo/agua (9:1) durante 3 días a 83 °C produjo Forma B de polimorfo. El Compuesto puesto en suspensión en acetonitrilo/agua (9:1) durante 8 días a 0 °C produjo sólido de Modelo G.

Ejemplo 5 de caracterización

Experimento de Secado a Vacío

10 La conversión de sólido de Modelo G en Forma A se consiguió secando a vacío (36-68 mtorr) sólido de Modelo G a 50 °C durante 4 horas. Un secado a vacío (51 mtorr) a 70 °C durante 5 horas provocó que el sólido de Modelo G se convirtiera en un cristal sólido.

El Compuesto 1 puede ser preparado según los procedimientos descritos en las publicaciones de patentes PCT WO 09/025983) y WO 09/126668.

15 Ejemplo 1 de Preparación

Preparación inicial de Forma B de polimorfo de Compuesto 1

Se añadió Compuesto 1 en bruto (10,2 g) a metanol en ebullición (60 ml). Se añadió lentamente agua (12 ml), seguida de una pequeña cantidad de metanol. El calor se retiró, la mezcla de reacción se dejó enfriar brevemente y seguidamente se añadieron cristales simientes de Forma A de Compuesto 1. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (se añadieron nuevamente cristales simientes hasta que ya no se disolvían) y seguidamente se enfrió adicionalmente a aproximadamente 0 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró para producir 6,0 g de un sólido blanco que fundía a 100-105 °C (la RMN indica contaminación del disolvente).

20 El filtrado que antecede se dejó sedimentar durante aproximadamente 30 días a temperatura ambiente, dando lugar a la formación de un segundo cultivo de cristales. Los cristales se aislaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron brevemente con aire y finalmente se secaron bajo vacío a 50 °C para producir 2,9 g de un sólido blanco que fundía a 144-150 °C.

Ejemplo 2 de Preparación

Preparación de Forma B de polimorfo de Compuesto 1 a partir de Forma A de polimorfo

30 Se añadió Forma A de Compuesto 1 (15,3 g) a metanol (120 g) y agua (50,4 g). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y después de 10 minutos se añadieron cristales simientes de Compuesto 1 (Forma B). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 72 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido aislado se secó en una estufa a vacío a 50-60 °C para producir 13,4 g de un sólido blanco que fundía a 147-149 °C.

Ejemplo 3 de Preparación

Preparación de Forma B de polimorfo de Compuesto 1 usando cristales simientes

35 Se añadió Compuesto 1 (95 g) a metanol (408 g). La mezcla se agitó mecánicamente y se calentó a 30 °C para disolver completamente el sólido. Se añadió agua (129 g) gota a gota hasta que la solución fue turbia y se añadieron cristales simientes de Forma B. La mezcla se dejó enfriar a 25 °C y se agitó durante 3,5 horas. Comenzó a precipitar un sólido blanco espeso y la mezcla seguidamente se calentó a 45 °C durante 1 hora y se enfrió a 25 °C durante 45 minutos. La mezcla se calentó nuevamente a 45 °C durante 50 minutos y seguidamente se enfrió a 25 °C durante 40 minutos y se filtró. El ciclo de temperaturas hace posible que los cristales crezcan hasta un tamaño mayor para hacer posible la filtración. Los cristales se lavaron con una mezcla fría de metanol/agua (95 ml de 3:1) y se secaron en una estufa a vacío a 50 °C durante 16 horas para proporcionar 82 g de un sólido blanco que fundía a 145-148 °C.

Formulación/Utilidad agronómica

45 Un compuesto de esta invención se usará generalmente como un ingrediente activo para la represión de plagas de invertebrados en una composición, es decir, una formulación, con al menos un compuesto adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, que sirven como un vehículo. Los ingredientes de la formulación o composición se seleccionan para que sean congruentes con las propiedades físicas del ingrediente activo, modo de aplicación y factores medioambientales como tipo de terreno, humedad y temperatura.

50 Las formulaciones útiles incluyen composiciones tanto líquidas como sólidas. Las composiciones líquidas incluyen soluciones (que incluyen concentrados emulsionables), suspensiones, emulsiones (que incluyen microemulsiones y/o suspoemulsiones) y similares, que pueden ser opcionalmente espesadas en forma de geles. Los tipos generales

de composiciones líquidas acuosas son concentrado soluble, concentrado en suspensión, suspensión en cápsulas, emulsión concentrada, microemulsión y suspo-emulsión. Los tipos generales de composiciones líquidas no acuosas son concentrado emulsionable, concentrado microemulsionable, concentrado dispersable y dispersión en aceite.

5 Los tipos generales de composiciones sólidas son polvos finos, polvos, gránulos, granulados, píldoras, pastillas, comprimidos, películas rellenas (que incluyen revestimientos simientes) y similares, que pueden ser dispersables en agua ("humectables") o solubles en agua. Las partículas y revestimientos formados a partir de soluciones formadoras de películas o suspensiones fluidas son particularmente útiles para el tratamiento de simientes. El ingrediente activo puede estar (micro)encapsulado o adicionalmente formado en forma de una suspensión o formulación sólida; alternativamente la formulación completa de ingrediente activo puede ser encapsulada (o "sobrerrevestida"). La encapsulación puede regular o retrasar la liberación del ingrediente activo. Un gránulo emulsionable combina las ventajas tanto de una formulación de concentrado emulsionable como de una formulación granular seca. Las composiciones de elevada concentración se usan principalmente como intermedios para una formulación adicional.

15 Las formulaciones pulverizables son normalmente diluidas en un medio adecuado antes de la pulverización. Estas formulaciones líquidas y sólidas son formuladas para ser fácilmente diluidas en el medio de pulverización, habitualmente agua. Los volúmenes de pulverización pueden variar en el intervalo de aproximadamente uno a varios miles de litros por hectárea pero, más normalmente, están en el intervalo de aproximadamente diez a algunos cientos de litros por hectárea. Las formulaciones pulverizables pueden ser mezcladas en depósitos con agua u otro medio adecuado para el tratamiento foliar mediante aplicación aérea o en tierra, o para una aplicación al medio de crecimiento de la planta. Las formulaciones líquidas y secas pueden ser medidas directamente en forma de sistemas de irrigación por goteo o medidas en el surco durante la plantación. Las formulaciones líquidas y sólidas pueden ser aplicadas en semillas o cultivos y otra vegetación deseable en forma de tratamientos de semillas antes de la plantación para proteger el desarrollo de las raíces y otras partes subterráneas de las plantas y/o las hojas a través de una absorción sistémica.

25 Las formulaciones contendrán normalmente cantidades eficaces de ingrediente activo, diluyente y tensioactivo en los siguientes intervalos aproximados que suman hasta 100 por ciento en peso

	Porcentaje en peso		
	Ingrediente activo	Diluyente	Tensioactivo
Gránulos, comprimidos y polvos dispersables en agua	0,001-90	0-99,999	0-15
Dispersiones en aceite, suspensiones acuosas	1-50	40-99	0-50
Polvos finos	1-25	70-99	0-5
Gránulos y Granulados	0,001-95	5-99,999	0-15
Composiciones de concentración elevada	90-99	0-10	0-2

30 Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas como bentonita, montmorillonita, atapulgita y caolín, yeso, celulosa, dióxido de titanio, óxido de cinc, almidón, dextrina, azúcares (por ejemplo, lactosa o sacarosa), sílice, talco, mica, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato y bicarbonato de sodio y sulfato de sodio. Los diluyentes sólidos típicos se describen Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

35 Los diluyentes líquidos incluyen, por ejemplo, agua, N,N-dimetilalcanamidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), limoneno, dimetil-sulfóxido, N-alquilpirrolidonas (por ejemplo, N-metilpirrolidinona), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de butileno, parafinas (por ejemplo, aceites minerales blancos, parafinas laurílicas, isoparafinas), alquilbencenos, alquilnaftalenos, glicerina, triacetato de glicerol, sorbitol, hidrocarburos aromáticos, productos alifáticos desaromatizados, alquilbencenos, alquilnaftalenos, cetonas como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona, acetatos como acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de heptilo, acetato de octilo, acetato de nonilo, acetato de tridecilo y acetato de isobornilo, otros ésteres como ésteres de lactatos alquilados, ésteres dibásicos y γ -butirolactona y alcoholes, que pueden ser lineales, ramificados, saturados o insaturados como metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, alcohol isobutílico, n-hexanol, 2-etilhexanol, n-octanol, decanol, alcohol isodecílico, isooctadecanol, alcohol cetílico, alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol oleílico, ciclohexanol, alcohol tetrahidrofurfurílico, diacetona-alcohol y alcohol bencílico. Los diluyentes líquidos incluyen también ésteres de glicerol y ácidos grasos saturados e insaturados (normalmente de C₆-C₂₂), como aceites de semillas de plantas y frutas (por ejemplo, aceites de oliva, ricino, lino, sésamo, maíz, cacahuete, girasol, semilla de uva, cártamo, semilla de algodón, soja, colza, coco y palmiste), grasas derivadas de animales (por ejemplo, sebo de ternera, sebo de cerdo, manteca, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado) y sus mezclas. Los diluyentes líquidos pueden incluir también ácidos grasos alquilados (por ejemplo, metilados, etilados o butilados) en que los ácidos grasos pueden ser obtenidos mediante hidrólisis de ésteres de glicerol derivados de plantas y animales y pueden ser purificados mediante destilación. Los diluyentes líquidos típicos se describen por Marsden, Solvents Guide, 2nd Ed.,

Interscience, New York, 1950.

Las composiciones sólidas y líquidas de la presente invención incluyen a menudo uno o más tensioactivos. Cuando son añadidos a un líquido, los tensioactivos (también conocidos como "agentes de actividad superficial") generalmente modifican, lo más a menudo reducen la tensión superficial del líquido. Dependiendo de la naturaleza de los grupos hidrófilos y lipófilos en una molécula de tensioactivo, los tensioactivos pueden ser útiles como agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes o agentes desespumantes.

Los tensioactivos pueden ser clasificados como no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los tensioactivos no iónicos útiles para las presentes composiciones incluyen, pero sin limitación: alcoxilatos de alcoholes como alcoxilatos de alcoholes basados en alcoholes naturales y sintéticos (que pueden ser ramificados o lineales) y preparados a partir de los alcoholes o óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas; etoxilatos de aminas, alcanolamidas y alcanolamidas etoxiladas; triglicéridos etoxilados como soja etoxilada, aceites de ricino y palmiste; alcoxilatos de alquilfenol como etoxilatos de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, etoxilatos de dinonil-fenol y etoxilatos de dodecil-fenol (preparados a partir de los fenoles y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); polímeros de bloques preparados a partir de óxido de etileno u óxido de propileno y polímeros de bloques invertidos en los que los bloques terminales se preparan a partir de óxido de propileno, ácidos grasos saturados; ésteres y aceites grasos etoxilados; ésteres metílicos etoxilados; triestirilfenol etoxilado (que incluye los preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, derivados basados en lanolina, ésteres de polietoxilatos como ésteres de ácido graso y sorbitán polietoxilados, ésteres de ácidos grasos y sorbitol polietoxilados y ésteres de ácidos grasos y glicerol polietoxilados; otros derivados de sorbitán como ésteres de sorbitán, tensioactivos polímeros como copolímeros al azar, copolímeros de bloques, resinas de PEG (polietilenglicol) alquílicas, polímeros injertados o polímeros de peine y polímeros de estrella; polietilenglicoles (PEGs); ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol; tensioactivos basados en siliconas; y derivados de azúcares como ésteres de sacarosa, alquil-poliglicósidos y alquil-polisacáridos.

Los tensioactivos aniónicos útiles incluyen, pero sin limitación: ácidos alquilarilsulfónicos y sus sales; etoxilatos de alcohol o alquilfenol carboxilado; derivados de difenil-sulfonatos; lignina y derivados de lignina como lignosulfatos; ácidos maleico o succínico y sus anhídridos; olefino-sulfonatos; ésteres de fosfatos como ésteres de fosfatos de alcoxilatos de alcoholes, ésteres de fosfatos o alcoxilatos de alquilfenol y ésteres de fosfatos de etoxilatos de estirilfenol; tensioactivos basados en proteínas; derivados de sarcosina; estiril-fenol-éter-sulfato; sulfatos y sulfonatos de aceites y ácidos grasos; sulfatos y sulfonatos de alquilfenoles etoxilados; sulfatos de alcoholes; sulfatos de alcoholes etoxilados; sulfonatos de aminas y amidas como N,N-alquiltauratos; sulfonatos de benceno, cumeno, tolueno, xileno y dodecil- y tridecil-bencenos; sulfonatos de naftalenos condensados; sulfonatos de naftaleno y alquil-naftaleno; sulfonatos de petróleo fraccionado; sulfosuccinamatos y sulfosuccinamatos y sus derivados como sales de dialquil-sulfosuccinato.

Los tensioactivos catiónicos útiles incluyen, pero sin limitación: amidas y amidas etoxiladas; aminas como N-alquilpropanodiaminas, tripropileno-triaminas y dipropileno-triaminas y aminas etoxiladas, diaminas etoxiladas y aminas propoxiladas (preparadas a partir de las aminas y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); sales de aminas como acetatos de aminas y sales de diaminas; sales de amonio cuaternario como sales cuaternarias, sales cuaternarias etoxiladas y sales dicuaternarias y óxidos de aminas como óxidos de alquildimetilamina y óxidos de bis-(2-hidroxietil)-alquilaminas.

También son útiles para las presentes composiciones mezclas de tensioactivos no iónicos y aniónicos o mezclas de tensioactivos no iónicos y catiónicos. Los tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos y sus usos recomendados se exponen en una diversidad de referencias publicadas que incluyen McCutcheon's Emulsifier and Detergents, annual American and International Editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely and Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; and A. S. Davidson and B. Milwidsky, Synthetic Detergents, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Las composiciones de esta invención pueden contener también auxiliares y aditivos de formulación, conocidos por los expertos en la técnica de los adyuvantes de formulación (algunos de los cuales se puede considerar que funcionan también como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o tensioactivos). Estos auxiliares y aditivos de formulación pueden regular: pH (tampones), tratamiento durante la formación de espuma (antiespumantes como poliorganosiloxanos), sedimentación de ingredientes activos (agentes suspensores), viscosidad (espesantes tixotrópicos), crecimiento microbiano en recipientes (antimicrobianos), congelación de productos (anticongelantes), color (dispersiones de colorantes/pigmentos), decoloración (formadores o adherentes de películas), evaporación (retardantes de la evaporación) y otros atributos de la formulación. Los formadores de películas incluyen, por ejemplo, poli(acetatos de vinilo), copolímeros de poli(acetato de vinilo), copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de poli(alcohol vinílico) y ceras. Ejemplos de auxiliares y aditivos de formulación incluyen los citados en el volumen 2 de McCutcheon's: Functional Materials, ediciones anuales Internacional y Norteamericana publicadas por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; y la publicación PCT WO 03/024222.

El compuesto de la invención y otros ingredientes activos son incorporados normalmente en las presentes composiciones disolviendo el ingrediente activo en un disolvente o triturando en un líquido o diluyente seco. Las

- soluciones, que incluyen concentrados emulsionables, pueden ser preparadas mezclando simplemente los ingredientes. Si el disolvente de una composición líquida destinada a ser usada como un concentrado emulsionable es inmiscible con agua, normalmente es añadido un emulsionante para emulsionar el disolvente que contiene componente activo tras una dilución con agua. Las suspensiones de ingredientes activos con diámetros de partículas de hasta 2.000 µm, pueden ser trituradas en húmedo usando molinos de bolas pequeñas para obtener partículas con diámetros medios por debajo de 3 µm. Las suspensiones acuosas se pueden preparar en forma de concentrados de suspensiones acabadas (véase, por ejemplo, el documento US 3.060.084) o adicionalmente tratadas mediante secado por aspersión para formar gránulos dispersables en agua. Las formulaciones secas habitualmente requieren procedimientos de trituración en seco, que producen diámetros de partículas medias en el intervalo de 2 a 10 µm. Los polvos finos y polvos pueden ser preparados combinando y habitualmente triturando (como en un molino de martillos o un molino de chorro). Los gránulos y granulados pueden ser preparados pulverizando el material activo sobre portadores granulares previamente formados o mediante técnicas de aglomeración. Véase la publicación de Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, pág. 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, páginas 8-57 y siguientes y el documento WO 91/13546. Los granulados pueden ser preparados como se describe en el documento US 4.172.714. Los gránulos dispersables en agua y solubles en agua se pueden preparar como se expone en los documentos US 4.144.050, US 3.920.442 y DE 3.246.493. Los comprimidos pueden ser preparados como se expone en los documentos US 5.180.587, US 5.232.701 y US 5.208.030. Las películas pueden ser preparadas como se expone en los documentos GB 2.095.558 y US 3.299.566.
- Para más información relativa a la técnica de la formulación, véase T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" en Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pág. 120-133. Véase también el documento US 3.235.361, col. 6, línea 16 a col. 7, línea 19 y Ejemplos 10-41; US 3.309.192, col. 5, línea 43 a col. 7, línea 62 y Ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169-182; US 2.891.855, col. 3, línea 66 a col. 5, línea 17 y Ejemplos 1-4; Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pág 81-96; Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; y Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

- En los siguientes ejemplos, todas las formulaciones se preparan de formas convencionales. Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica usando la descripción que antecede puede utilizar la presente invención en su alcance más amplio. Los siguientes ejemplos, por lo tanto, deben ser concebidos como meramente ilustrativos y no como una limitación de la descripción en modo alguno. Los porcentajes están en peso excepto cuando se indique otra cosa.

Ejemplo A

Concentrado de elevado contenido	
Compuesto 1	98,5%
Aerogel de sílice	0,5%
Sílice fina amorfa sintética	1,0%

Ejemplo B

Polvo humectable

Compuesto 1	65,0%
Dodecilfenol-polietilenglicol-éter	2,0%
Ligninosulfonato de sodio	4,0%
Silicoaluminato de sodio	6,0%
Montmorillonita (calcinada)	23,0%

Ejemplo C

Gránulo

Compuesto 1	10,0%
Gránulos de atapulgita (materia poco volátil 0,71/0,30 mm; tamices U.S.S. nº 25-50)	90,0%

Ejemplo D

Granulado extruido

Compuesto 1	25,0%
Sulfato de sodio anhidro	10,0%
Ligninosulfonato de calcio en bruto	5,0%
Alquilnaftaleno-sulfonato de sodio	1,0%
Bentonita de calcio/magnesio	59,0%

Ejemplo E

Concentrado emulsionable

Compuesto 1	10,0%
Hexoleato de polioxietileno-sorbitol	20,0%
Éster metílico de ácido graso C ₆ -C ₁₀	70,0%

5 Ejemplo F

Microemulsión

Compuesto 1	5,0%
Copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	30,0%
Alquil-poliglicósido	30,0%
Monooleato de glicerilo	15,0%
Agua	20,0%

Ejemplo G

Tratamiento de semillas

Compuesto 1	20,00%
Copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	5,00%
Cera de ácido montánico	5,00%
Ligninosulfonato de calcio	1,00%
Copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno	1,00%
Alcohol estearílico (POE 20)	2,00%
Poliorganosilano	0,20%
Colorante rojo	0,05%
Agua	65,75%

Ejemplo H

10 Adherente fertilizante

Compuesto 1	2,50%
Copolímero de depirrolidona-estireno	4,80%
16-etoxilato de triestirilfenilo	2,30%
Talco	0,80%

ES 2 566 402 T3

Compuesto 1	2,50%
Almidón de maíz	5,00%
Fertilizante de liberación lenta	36,00%
Caolín	38,00%
Agua	10,60%

Ejemplo I

Concentrado en suspensión

Compuesto 1	35%
Copolímero de bloques de polioxietileno/polipropileno de butilo	4,0%
Copolímero de ácido esteárico/polietilenglicol	1,0%
Polímero acrílico de estireno	1,0%
Goma de xantano	0,1%
Polietilenglicol	5,0%
Desespumante basado en silicona	0,1%
1,2-bencisotiazolin-3-ona	0,1%
Agua	53,7%

Ejemplo J

Emulsión en agua

Compuesto 1	10,0%
Copolímero de bloques de polioxietileno/polipropileno de butilo	4,0%
Copolímero de ácido esteárico/polietilenglicol	1,0%
Polímero acrílico de estireno	1,0%
Coma de xantano	0,1%
Propilenglicol	5,0%
Desespumante basado en silicona	0,1%
1,2-bencisotiazolin-3-ona	0,1%
Hidrocarburo basado en petróleo aromático	20,0
Agua	58,7%

5 Ejemplo K

Dispersión en aceite

Compuesto 1	25%
Hexaoleato de polioxitileno-sorbitol	15%
Arcilla de bentonita orgánicamente modificada	2,5%
Éster metílico de ácido graso	57,5%

Ejemplo L

Suspoemulsión

ES 2 566 402 T3

Compuesto 1	10,0%
Fipronilo (Segundo ingrediente activo)	5,0%
Copolímero de bloques de polioxietileno/polipropileno de butilo	4,0%
Copolímero de ácido esteárico/polietilenglicol	1,0%
Polímero acrílico de estireno	1,0%
Goma de xantano	0,1%
Propilenglicol	5,0%
Desespumante basado en silicona	0,1%
1,2-bencisotiazolin-3-ona	0,1%
Hidrocarburo basado en petróleo aromático	20,0%
Agua	53,7%

Los compuestos de esta invención exhiben actividad frente a un amplio espectro de plagas de invertebrados. Estas plagas incluyen invertebrados que habitan en una diversidad de entornos como, por ejemplo, hojas de plantas, raíces, terreno, cultivos recolectados u otros productos alimenticios, estructuras de edificios o tegumentos de animales. Estas placas incluyen, por ejemplo, alimentar invertebrados en el follaje (incluidas hojas, tallos, flores y frutos), semillas, madera, fibras textiles o sangre o tejidos de animales y provocar así que la herida se deteriore, por ejemplo, para el crecimiento de cultivos agronómicos almacenados, bosques, cultivos de invernaderos, plantas ornamentales, viveros, alimentos almacenados o productos de fibras o casas u otras estructuras o sus contenidos, o que son perjudiciales para la salud animal o la salud pública. Los expertos en la técnica apreciarán que no todos los compuestos son igualmente eficaces contra todas las fases de crecimiento de todas las plagas.

Estos presentes compuestos y composiciones, por tanto, son agronómicamente útiles para proteger cultivos de plagas de invertebrados fitófagos y también de forma no agronómica para proteger otros cultivos hortícolas y plantas de plagas de invertebrados fitófagos. Esta utilidad incluye proteger cultivos y otras plantas (es decir, tanto agronómicos como no agronómicos) que contienen material genético introducido mediante ingeniería genética (es decir, transgénica) o modificado mediante mutagénesis para proporcionar cualidades ventajosas. Ejemplos de estas cualidades incluyen tolerancia a herbicidas, resistencia a plagas fitófagas (por ejemplo, insectos, ácaros, áfidos, arácnidos, nematodos, caracoles, hongos patógenos para plantas, bacterias y virus), un crecimiento mejorado de las plantas, tolerancia aumentada a condiciones de crecimiento adversas como temperaturas elevadas o bajas, humedad baja o elevada del terreno y salinidad elevada, floración aumentada de frutos, mayores rendimientos de recolección, maduración más rápida, un índice de calidad y/o nutritivo superior del producto recolectado o propiedades mejoradas de almacenamiento o tratamiento de los productos recolectados. Las plantas transgénicas pueden ser modificadas para expresar múltiples cualidades. Ejemplos de plantas que contienen cualidades proporcionadas por ingeniería genética o mutagénesis incluyen variedades de maíz, algodón, soja y patata que expresan una toxina *Bacillus thuringiensis* insecticida como YIELD GARD®, KNOCKOUT®, STARLINK®, BOLLGARD®, NuCOTN® y NEWLEAF®, y variedades tolerantes a herbicidas de maíz, algodón, soja y colza como ROUNDUP READY®, LIBERTY LINK®, IMI®, STS® y CLEARFIELD®, así como cultivos que expresan N-acetiltransferasa (GAT) para proporcionar resistencia a herbicida de glifosato, o cultivos que contienen el gen HRA que proporciona resistencia a herbicidas que inhiben acetolactato sintasa (ALS). Los presentes compuestos y composiciones pueden interaccionar sinérgicamente con cualidades introducidas mediante ingeniería genética o modificados por mutagénesis, aumentando así la expresión fenotípica o eficacia de las cualidades o aumentando la eficacia de la represión de plagas de invertebrados de los presentes compuestos y composiciones. En particular, los presentes compuestos y composiciones pueden interaccionar sinérgicamente con la expresión fenotípica de proteínas u otros productos naturales tóxicos para plagas de invertebrados, para proporcionar una represión mayor que aditiva de estas plagas.

Las composiciones de esta invención pueden comprender también opcionalmente nutrientes para plantas, por ejemplo, una composición fertilizante que comprenda al menos un nutriente para plantas seleccionado entre nitrógeno, fósforo, potasio, azufre, calcio, magnesio, hierro, cobre, boro, manganeso, cinc y molibdeno. Son dignas de considerar que las composiciones que comprenden al menos una composición fertilizante que comprende al menos un nutriente para plantas seleccionado entre nitrógeno, fósforo, potasio, azufre, calcio y magnesio. Las composiciones de la presente invención que comprenden adicionalmente al menos un nutriente para plantas pueden estar en la forma de líquidos o sólidos. Son dignas de considerar las formulaciones sólidas en forma de gránulos, bastoncillos o comprimidos. Las formulaciones sólidas que comprenden una composición fertilizante se pueden preparar mezclando el compuesto o composición de la presente invención con la composición fertilizante junto con ingredientes de la formulación y preparando seguidamente la formulación mediante métodos como granulación o extrusión. Alternativamente, dichas formulaciones pueden ser preparadas pulverizando una solución o suspensión de un compuesto o composición de la presente invención en un disolvente volátil sobre una composición fertilizante

previamente preparada en la forma de mezclas de dimensiones estables, por ejemplo, gránulos, bastoncillos o comprimidos y evaporando seguidamente el disolvente.

Plagas agronómicas y no agronómicas

Ejemplos de plagas agronómicas o no agronómicas de invertebrados incluyen huevos, lavaras y adultos del orden Lepidoptera, como gusanos soldados, gusanos cortadores, orugas agrimensoras y heliothines en la familia Noctuidae (por ejemplo, barrenador rosa de tallos (*Sesamia injerens* Walker), gorgojo del tallo de maíz (*Sesamia nonagrioides* Lefebvre), gusano soldado del sur (*Spodoptera eridania* Cramer), palomilla del maíz (*Spodoptera fugiperda* J. E. Smith), rosquilla verde (*Spodoptera exigua* Hiibner), oruga del algodón (*Spodoptera littoralis* Boisduval), oruga soldado de rayas amarillas (*Spodoptera ornithogalli* Guenee), gusano cortador grasiento (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), oruga del terciopelo (*Anticarsia gemmatalis* Hiibner), gusano de frutas verdes (*Lithophane antennata* Walker), gusano soldado del repollo (*Barathra brassicae* Linnaeus), oruga de la soja (*Pseudoplusia includens* Walker), oruga del repollo (*Trichoplusia ni* Hiibner), oruga del tabaco (*Heliothis virescens* Fabricius)); barrenadores, orugas de las vainas, palomill, gusanos de la piña, gusanos del repollo y esqueletizadores de la familia Pyralidae (por ejemplo, perforador del maíz (*Ostrinia nubilalis* Hiibner), gusano de la naranja navelina (*Amyelois transitella* Walker), gusano de las mallas de raíces del maíz (*Crambus caliginosellus* Clemens), gusanos telarañeros del césped (Pyralidae: Crambinae) como el gusano telarañero (*Herpetogramma licarsialis* Walker), barrenador del tallo de la caña de azúcar (*Chilo infuscatellus* Snellen), barrenador del tomate pequeño (*Neoleucinodes elegantalis* Guenee), barrenador de hojas verdes (*Cnaphalocerus medinalis*), cigarrero de la uva (*Desmia funeralis* Hiibner), gusano del melón (*Diaphania nitidalis* Stoll), oruga del repollo (*Helluala hydralis* Guenee), barrenador del tallo amarillo (*Scirpophaga incertulas* Walker), barrenador de repuntos de brotes (*Scirpophaga infuscatellus* Snellen), barrenador blanco de tallos (*Scirpophaga innotata* Walker), barrenador de brotes altos (*Scirpophaga nivella* Fabricius), barrenador del arroz de cabeza blanca (*Chilo polychrysus* Meyrick), oruga del racimo de repollo (*Crociodomia binotalis* English)); cigarreros, troceadores, orugas de semillas y gusanos de frutas en la familia Tortricidae (por ejemplo, codling moth (*Cydia pomonella* Linnaeus), polilla de las uvas (*Endopiza viteana* Clemens), polillas de frutas orientales (*Grapholita molesta* Busck), agusandado de las nueces (*Cryptophlebia leucotreta* Meyrick), performador de cítricos (*Ecdytolopha aurantiana* Lima), barrenador de bandas rojas (*Argyrotaenia velutinana* Walker), barrenador de bandas oblicuas (*Choristoneura rosaceana* Harris), polilla de la manzana marrón claro (*Epiphyas postvittana* Walker), polilla del racimo europea (*Eupoecilia ambiguella* Hiibner), polilla de las yemas (*Pandemis pyrusana* Kearfott), barrenador omnívoro (*Platynota stultana* Walsingham), cacoecia de los frutales (*Pandemis cerasana* Hiibner), oruga marrón de la manzana (*Pandemis heparana* Denis & Schiffermuller)); y muchos otros lepidópteros de importancia económica (por ejemplo, polilla de dorso negro (*Plutella xylostella* Linnaeus), lagarta rosada del algodonero (*Pectinophora gossypiella* Saunders), lagarta peluda (*Lymantria dispar* Linnaeus), barrenador del melocotonero (*Carposina niponensis* Walsingham), polilla del melocotonero (*Anarsia lineatella* Zeller), palomilla de la patata (*Phthorimaea operculella* Zeller), minador de hojas teniforme manchado (*Lithocolletis blanchardella* Fabricius), minador de hojas de la manzana asiático (*Lithocolletis ringoniella* Matsumura), oruga de la hoja de arroz (*Lerodea eufala* Edwards), minador de hojas de la manzana (*Leucoptera scitella* Zeller)); huevos, ninfas y adultos del orden Blattodea que incluye cucarachas de las familias Blattellidae y Blattidae (por ejemplo, cucaracha oriental (*Blatta orientalis* Linnaeus), cucaracha asiática (*Blatella asahinai* Mizukubo), cucaracha alemana (*Blattella germanica* Linnaeus), cucaracha de bandas marrones (*Supella longipalpa* Fabricius), cucaracha americana (*Periplaneta americana* Linnaeus), cucaracha marrón (*Periplaneta brunnea* Burmeister), cucaracha de Madeira (*Leucophaea maderae* Fabricius), cucaracha marrón ahumada (*Periplaneta fuliginosa* Service), cucaracha australiana (*Periplaneta australasiae* Fabr.), cucaracha langosta (*Nauphoeta cinerea* Olivier) y cucaracha blanda (*Symptloce pattens* Stephens)); larvas que se alimentan de huevos, follaje, frutas, raíces, semillas y tejidos vesiculares y adultos del orden de los coleópteros que incluyen gorgojos de las familias Anthribidae, Bruchidae y Curculionidae (por ejemplo, picudo algodonero (*Anthonomus grandis* Boheman), gorgojo del arrozal (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), gorgojo del granero (*Sitophilus granarius* Linnaeus), gorgojo del arroz (*Sitophilus oryzae* Linnaeus)), gorgojo azul de los prados (*Listronotus maculicollis* Dietz), picudo de los prados (*Sphenophorus parvulus* Gyllenhal), picudo cazador (*Sphenophorus venatus vestitus*), picudo de Denver (*Sphenophorus cicatristriatus* Fahraeus)); escarabajos pequeño, escarabajos del pepino, gusanos de las raíces, gorgojos de las hojas, escarabajos de la patata y minadores de hojas en la familia Chrysomelidae (por ejemplo, escarabajo de la patata de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata* Say), gusano de las raíces de maíz occidental (*Diabrotica virgifera virgifera* LeConte)); gusanos blancos y otros escarabajos de la familia Scarabaeidae (por ejemplo, Japanese beetle (*Popillia japonica* Newman), escarabajo oriental (*Anomala orientalis* Waterhouse, *Exomala orientalis* (Waterhouse) Baraud), gusano blanco enmascarado norteño (*Cyclocephala borealis* Arrow), gusano blanco inmascarado del sur (*Cyclocephala immaculata* Olivier or *C. lurida* Bland), escarabajo pelotero y excavador blanco (*Aphodius* spp.), ataenius negro del césped (*Ataenius spretulus* Haldeman), escarabajo de Junio verde (*Cotinis nitida* Linnaeus), escarabajo jardinero asiático (*Maladera castanea* Arrow), escarabajos de mayo/junio (*Phyllophaga* spp.) y escarabajo europeo (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky)); escarabajo de las alfombras de la familia Dermestidae; gusanos de alambres de la familia Elateridae; escarabajos del corcho de la familia Scolytidae y escarabajos de los cereales de la familia Tenebrionidae. Además, las plagas agronómicas y no agronómicas incluyen: huevos, adultos y larvas del orden Dermaptera que incluyen tijeretas de la familia Forficulidae (por ejemplo, tijereta europea (*Forficula auricularia* Linnaeus), tijereta negra (*Chelisoche morio* Fabricius)); huevos, inmaduros, adultos y ninfas de los órdenes hemipteros y homópteros, como insectos de la familia Miridae, cigarras de la familia Cicadidae, chicharras (por ejemplo *Empoasca* spp.) de la familia Cicadellidae, chinches (por ejemplo, *Cimex lectularius* Linnaeus) de la

familia Cimicidae, saltaplastas de las familias Fulgoridae y Delphacidae, saltadores de árboles de la familia Membracidae, psílidos de la familia Psyllidae, moscas blancas de la familia Aleyrodidae, áfidos de la familia Aphididae, filoxera de la familia Phylloxeridae, cochinillas de la familia Pseudococcidae, sarros de las familias Coccidae, Diaspididae y Margarodidae, chinches de la familia Tingidae, chinches verdes de la familia Pentatomidae, chinches (por ejemplo, chinche del cabello (*Blissus leucopterus hirtus* Montandon) y chinche del sur (*Blissus insularis* Barber)) y otros insectos de semillas de la familia Lygaeidae, salivazo de la familia Cercopidae, chinches hediondas de la familia Coreidae, e insectos rojos bugs y chinches del algodón de la familia Pyrrhocoridae. También están incluidos los huevos larvas, ninfas y adultos del orden Acari (garrapatas) como arañules rojas y arañuela roja europea y arañuelas rojas de la familia Tetranychidae (por ejemplo, ácaros rojos europeos (*Panonychus ulmi* Koch), arañas rojas de dos manchas (*Tetranychus urticae* Koch), ácaros de McDaniel (*Tetranychus mcdanieli* McGregor)); ácaros lisos de la familia Tenuipalpidae (por ejemplo, ácaros lisos de cítricos (*Brevipalpus lewisi* McGregor)); ácaros amarillos y rojizos de la familia Eriophyidae y otros ácaros de alimentación foliar y ácaros importantes en la salud humana y animal, es decir, es decir, ácaros del polvo de la familia Epidermoptidae, ácaros de folículos de la familia Demodicidae, ácaros de cereales de la familia Glycyphagidae; garrapatas de la familia Ixodidae, garrapatas comúnmente conocidas blandas y duras (por ejemplo, garrapata del venado (*Ixodes scapularis* Say), garrapata de la parálisis australiana (*Ixodes holocyclus* Neumann), garrapata del perro americano (*Dermacentor variabilis* Say), Garrapata estrellada de Lone (*Amblyomma americanum* Linnaeus)) y garrapatas de la familia Argasidae, comúnmente conocidas como garrapatas blandas (por ejemplo, garrapata de fiebre recurrente (*Ornithodoros turicata*), garrapata del pollo común (*Argas radiatus*)); garrapatas de la roña y el picazón de las familias Psoroptidae, Pyemotidae y Sarcoptidae; huevos, adultos e inmaduros del orden Orthoptera que incluyen saltamontes, langostas y grillos (por ejemplo, saltamontes migradores (por ejemplo, *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), saltamontes americanos (por ejemplo, *Schistocerca americana* Drury), langosta del desierto (*Schistocerca gregaria* Forskal), langosta migradora (*Locusta migratoria* Linnaeus), langosta de los arbustos (*Zonocerus* spp.), grillo doméstico (*Acheta domesticus* Linnaeus), grillos topos (por ejemplo, grillo topo leonado (*Scapteriscus vicinus* Scudder) grillo topo del sur (*Scapteriscus borellii* Giglio-Tos)); huevos, adultos e inmaduros del orden Diptera que incluyen minadores de hojas (por ejemplo, *Liriomyza* spp. como minador de hojas de verduras serpentina (*Liriomyza sativae* Blanchard)), midges, fruit flies (*Tephritidae*), frit flies (por ejemplo, *Oscinella frit* Linnaeus), lombrices de tierra, moscas domésticas (por ejemplo, *Musca domestica* Linnaeus), moscas domésticas menores (por ejemplo, *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), moscas de establo (por ejemplo, *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), moscas de la cara, moscas del cuerno, moscas azules (por ejemplo, *Chrysomya* spp., *Phormia* spp.), y otras plagas de moscas muscoides, moscas del caballo (por ejemplo, *Tabanus* spp.), estros (por ejemplo, *Gastrophilus* spp., *Oestrus* spp.), estros bovinos (por ejemplo, *Hypoderma* spp.), moscas del venado (por ejemplo, *Chrysops* spp.), moscas melófagas (por ejemplo, *Melophagus ovinus* Linnaeus) y otras *Brachycera*, mosquitos (por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp.), moscas negras (por ejemplo, *Prosimulium* spp., *Simulium* spp.), jejenes picadores, moscas de arena, esciáridas y otras Nematocera; huevos, adultos e inmaduros del Thysanoptera que incluyen piojillos de la cebolla (*Thrips tabaci* Lindeman), piojillos de la flor (*Frankliniella* spp.), y otros piojillos de alimentación foliar; plagas de insectos del orden Hymenoptera que incluyen hormigas de la familia Formicidae incluida la hormiga carpintera de Florida (*Camponotus floridanus* Buckley), hormiga carpintera roja (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), hormiga carpintera negra (*Camponotus pennsylvanicus* De Geer), hormiga de patas blancas (*Technomyrmex albipes* fr. Smith), hormigas de cabeza grande (*Pheidole* sp.), hormiga fantasma (*Tapinoma melanocephalum* Fabricius); hormiga cosechadora (*Monomorium pharaonis* Linnaeus), hormiga roja pequeña (*Wasmannia auropunctata* Roger), hormiga roja (*Solenopsis geminata* Fabricius), hormiga roja importada (*Solenopsis invicta* Buren), hormiga argentina (*Iridomyrmex humilis* Mayr), hormiga loca (*Paratrechina longicornis* Latreille), hormiga del pavimento (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), hormiga de los maizales (*Lasius alienus* Forster) y hormiga doméstica olorosa (*Tapinoma sessile* Say). Otros heminópteros que incluyen abejas (incluidas abejas carpinteras), avispones, avispas amarillas, avispas y moscas de la sierra (*Neodiprion* spp.; *Cephus* spp.); plagas de insectos del orden Isoptera que incluyen termitas en las familias Termitidae (por ejemplo, *Macrotermes* sp., *Odontotermes obesus* Rambur), *Kalotermitidae* (por ejemplo, *Cryptotermes* sp.), y *Rhinotermitidae* (por ejemplo, *Reticulitermes* sp., *Coptotermes* sp., *Heterotermes tenuis* Hagen), la termita subterránea oriental (*Reticulitermes flavipes* Kollar), termita subterránea occidental (*Reticulitermes hesperus* Banks), termita subterránea de Formosa (*Coptotermes formosanus* Shiraki), termita de madera seca de India Occidental (*Incisitermes immigrans* Snyder), termita de la carcoma (*Cryptotermes brevis* Walker), termita de la madera seca (*Incisitermes snyderi* Light), termita subterránea suroriental (*Reticulitermes virginicus* Banks), termita de la madera seca occidental (*Incisitermes minor* Hagen), termitas arbóreas como *Nasutitermes* sp. y otras termitas de importancia económica; plagas de insectos de orden Thysanura como pececillo de plata (*Lepisma saccharina* Linnaeus) e insectos de fuego (*Thermobia domestica* Packard); plagas de insectos del orden Mallophaga y que incluyen el piojo de la cabeza (*Pediculus humanus capitis* De Geer), piojo del cuerpo (*Pediculus humanus* Linnaeus), piojo corporal del pollo (*Menacanthus stramineus* Nitsch), piojo picador del perro (*Trichodectes canis* De Geer), piojo de las pelusas (*Goniocotes gallinae* De Geer), piojo corporal ovino (*Bovicola ovis* Schrank), piojo del ganado de nariz corta (*Haematopinus eurysternus* Nitsch), piojo del ganado de nariz larga (*Linognathus vituli* Linnaeus) y otros piojos parásitos sorbedores y mordedores que atacan al hombre y los animales; plagas de insectos del Siphonoptera que incluyen la mosca de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), pulga del gato (*Ctenocephalides felis* Bouche), pulga del perro (*Ctenocephalides canis* Curtis), pulga de la gallina (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), pulga adherente (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), pulga humana (*Pulex irritans* Linnaeus) y otras pulgas que afectan a mamíferos y aves. Plagas de artrópodos adicionales abarcadas incluyen: arañas del orden Araneae como araña reclusa marrón (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) y la araña viuda negra (*Latrodectus mactans* Fabricius), y ciempiés del orden Scutigleromorpha como el ciempiés doméstico

(*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). Los compuestos de la presente invención tienen también actividad sobre miembros de las Nematoda, Cestoda, Trematoda y Acanthocephala que incluyen miembros económicamente importantes de los órdenes Strongylida, Ascaridida, Oxyurida, Rhabditida, Spirurida y Enoplida como, pero sin limitación, plagas agrícolas económicamente importantes (es decir, nematodos de nudos de las raíces del género *Meloidogyne*, nematodos de lesiones del género *Pratylenchus*, nematodos de raíces cortas del género *Trichodorus*, etc.) y plagas para la salud animal y humana (es decir, todos los trematodos, cestodos y ascárides económicamente importantes, *Strongylus vulgaris* en caballos, *Toxocara canis* en perros, *Haemonchus contortus* en ovejas, *Dirofilaria immitis* Leidy en perros, *Anoplocephala perfoliata* en caballos, *Fasciola hepatica* Linnaeus en rumiantes, etc.).

El compuesto 1 de la invención muestra una actividad particularmente elevada contra plagas del orden Lepidoptera (por ejemplo, *Alabama argillacea* Hiibner (gusano de la hoja de algodón), *Archips argyrospila* Walker (rolla de los árboles frutales), *A. rosana* Linnaeus (rolla de la hoja europea) y otras especies *Archips*, *Chilo suppressalis* Walker (perforador del tallo de arroz), *Cnaphalocrosis medinalis* Guenee rolla de la hoja de arroz), *Crambus caliginosellus* Clemens (gusano de la raíz del algodón), *Crambus teterrellus* Zincken (gusano de los prados), *Cydia pomonella* Linnaeus (gusano de las manzanas y peras), *Earias insulana* Boisduval (oruga espinosa), *Earias vittella* Fabricius (oruga moteada), *Helicoverpa armigera* Hiibner (oruga americana), *Helicoverpa zea* Boddie (gusano elotero), *Heliothis virescens* Fabricius (gusano del tabaco), *Herpetogramma licarsisalis* Walker (gusano del césped), *Lobesia botrana* Denis & Schiffermüller (polillas de las uvas), *Pectinophora gossypiella* Saunders (gusano rosado del algonodero), *Phyllocnistis citrella* Stainton (minador de las hojas de cítricos), *Pieris brassicae* Linnaeus (gran mariposa blanca de la col), *Pieris rapae* Linnaeus (pequeña mariposa blanca de la col), *Plutella xylostella* Linnaeus (rasquiña), *Spodoptera exigua* Hiibner (gusano soldado de la remolacha), *Spodoptera litura* Fabricius (gusano cortador del tabajo, rosquilla negra), *Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (cogollero), *Trichoplusia ni* Hiibner (falso medidor) y *Tuta absoluta* Meyrick (minador de las hojas del tomate)).

El Compuesto 1 de la invención tiene actividad también sobre miembros del orden Homoptera que incluyen: *Acyrtosiphon pisum* Harris (pulgón negro de las habas), *Aphis craccivora* Koch (pulgón del caupí), *Aphis fabae* Scopoli (pulgón negro de las judías), *Aphis gossypii* Glover (pulgón del algodón, pulgón del melón), *Aphis pomi* De Geer (pulgón verde del manzano), *Aphis spiraeicola* Patch (pulgón de las espíreas), *Aulacorthum solani* Kaltentbach (pulgón de la dedalera), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (pulgón de la fresa), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (pulgón del trigo ruso), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (pulgón ceciniento), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (pulgón lanígero), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (pulgón ceroso del ciruelo), *Lipaphis erysimi* Kaltentbach (pulgón del nabo), *Metopolophium dirrhodum* Walker (pulgón de los cereales), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (pulgón verde de la patata), *Myzus persicae* Sulzer (pulgón verde del melocotonero), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (pulgón de la lechuga), *Pemphigus* spp. (pulgón de las raíces y pulgón gálica), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (pulgón de la hoja de maíz), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (pulgón del cerezo), *Schizaphis graminum* Rondani (pulgón de las gramíneas), *Sitobion avenae* Fabricius pulgón del cereal inglés), *Therioaphis maculata* Buckton (pulgón de la alfalfa), *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (pulgón negro de los cítricos), y *Toxoptera citricida* Kirkaldy (pulgón marrón de los cítricos); *Adelges* spp. (adelgids); *Phylloxera devastatrix* Pergande (filoxera del pecan); *Bemisia tabaci* Gennadius (pulgón blanco del tabaco, pulgón blanco de la patata), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (pulgón del mal del plomo del ciruelo), *Dialeurodes citri* Ashmead (pulgón de los cítricos) y *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (pulgón blanco de los invernaderos); *Empoasca fabae* Harris (saltamontes de la patata), *Laodelphax striatellus* Fallen (cicadella), *Macrolestes quadrilineatus* Forbes (saltador de las margaritas), *Nephotettix cincticeps* Uhler (saltahojas verde), *Nephotettix nigropictus* Stal (saltador del arroz), *Nilaparvata lugens* Stal (saltaplantas marrón), *Peregrinus maidis* Ashmead (saltador del maíz), *Sogatella furcifera* Horvath (saltaplantas de dorso blanco), *Sogatodes orizicola* Muir (chicharrita), *Typhlocyba pomaria* McAtee (saltador blanco del manzano), *Ery throne oura* spp. (saltahojas de la vid); *Magidada septendecim* Linnaeus (cicada periódica); *Icerya purchasi* Maskell (cochinilla algonodosa), *Quadraspidotus perniciosus* Comstock (piojo de San José); *Planococcus citri* Risso (cochinilla algonodosa de los cítricos); *Pseudococcus* spp. (otras cochinillas complejas); *Cacopsylla pyricola* Foerster (psila de la pera), *Trioza diospyri* Ashmead (psila del persimón).

El Compuesto 1 de esta invención tiene actividad también sobre miembros del orden Hemiptera que incluyen: *Acrosternum hilare* Say (pudenta verde), *Anasa tristis* De Geer (chinche de la calabaza), *Blissus leucopterus* leucopterus Say (chinche de los cereales), *Cimex lectularius* Linnaeus (chinche de la cama) *Corythuca gossypii* Fabricius (chinche del algodón), *Cyrtopeltis modesta* Distant (chinche del tomate), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schaffer (chinche tintórea), *Euchistus servus* Say (pudenta marrón), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (pudenta de macha única), *Graptosthetus* spp. (complejo de insectos de semillas), *Leptoglossus corculus* Say (chinche de pata de hojas del pino), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (chinche manchador), *Nezara viridula* Linnaeus (pudenta del sur), *Oebalus pugnax* Fabricius (pudenta del arroz), *Oncopeltus fasciatus* Dallas (escarabajo grande), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (pungón del algodón). Otros órdenes de insectos reprimidos por los compuestos de la invención incluyen *Thysanoptera* (por ejemplo, *Frankliniella occidentalis* Pergande (trips de flores occidentales), *Scirtothrips citri* Moulton (trips de los cítricos), *Sericothrips variabilis* Beach (trips de la soja), y *Thrips tabaci* Lindeman (trips de la cebolla); y el orden *Coleoptera* (por ejemplo, *Leptinotarsa decemlineata* Say (escarabajo de la patata del Colorado), *Epilachna varivestis* Mulsant (antigorgojo mexicano) y gusanos de los géneros *Agriotes*, *Athous* o *Limonius*).

Debe apreciarse que algunos sistemas de clasificación contemporáneos colocan los homópteros como una subclase del orden los Hemípteros.

Es digno de ser considerado el uso de Compuesto 1 de esta invención para reprimir la mosca blanca (*Bemisia argentifolii*). Es digno de ser considerado el uso del Compuesto 1 de esta invención para reprimir la mosca blanca occidental (*Frankliniella occidentalis*). Es digno de ser considerado el uso del Compuesto 1 de esta invención para reprimir el saltador de la patata (*Empoasca fabae*). Es digno de ser considerado el uso del Compuesto 1 de esta invención para reprimir la palomilla de la col (*Plutella xylostella*). Es digno de ser considerado el uso del Compuesto 1 de esta invención para reprimir el gusano cogollero (*Spodoptera frugiperda*).

Mezclas/Composiciones agronómicas

Los compuestos de esta invención pueden ser mezclados también con uno o más de otros compuestos o agentes biológicamente activos que incluyen insecticidas, fungicidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, protectores de herbicidas, reguladores del crecimiento como inhibidores de la muda de insectos y estimuladores del enraizamiento, quimioesterilizantes, semioquímicos, repelentes, atractores, feromonas, estimuladores de la alimentación, otros compuestos biológicamente activos o bacterias etomopatógenas, virus u hongos para formar un plaguicida multi-componentes que proporcione un espectro incluso más amplio de utilidad agronómica y no agronómica. Por tanto, la presente invención se refiere también a una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente adicional biológicamente activo y puede comprender adicionalmente al menos uno de tensioactivos, diluyentes sólidos o diluyentes líquidos. Para las mezclas de la presente invención, los otros compuestos o agentes biológicamente activos pueden ser formulados conjuntamente con los presentes compuestos, que incluyen el compuesto de la invención, para formar una mezcla previa, o los otros compuestos o agentes biológicamente activos pueden ser formulados separadamente de los presentes compuestos, que incluyen el compuesto de la invención y las dos formulaciones combinadas conjuntamente antes de la aplicación (por ejemplo, en un depósito pulverizador) o, alternativamente, aplicadas de forma sucesiva.

El Compuesto 1 de esta invención puede ser mezclado también con uno o más de otros compuestos o agentes biológicamente activos que incluyen insecticidas, fungicidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, protectores de herbicidas, reguladores del crecimiento como inhibidores de la muda de insectos y estimulantes del enraizamiento, quimioesterilizantes, semioquímicos, repelentes, atractores, feromonas, estimuladores de la alimentación, otros compuestos biológicamente activos o bacterias entomopatógenas, virus u hongos para formar un plaguicida multi-componentes que proporcione un espectro incluso más amplio de utilidad agronómica y no agronómica. Por tanto, la presente invención se refiere también a una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de la invención, al menos un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos y al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional. Para las mezclas de la presente invención, los otros compuestos o agentes biológicamente activos pueden ser formulados conjuntamente con los presentes compuestos, que incluyen el compuesto de la invención en la forma de una mezcla previa, o los otros compuestos o agentes biológicamente activos pueden ser formulados separadamente de los presentes compuestos, que incluyen el compuesto de la invención y las dos formulaciones combinadas conjuntamente antes de la aplicación (por ejemplo, en un depósito pulverizador) o, alternativamente, aplicadas de forma sucesiva.

Ejemplos de estos compuestos o agentes biológicamente activos con los que se pueden formular los compuestos de esta invención son insecticidas como abamectina, acefato, acequinocilo, acetamiprid, acrinatrina, amidoflumet, amitraz, avermectina, azadirachtina, azinfos-metilo, bifentrina, bifenazato, bistrifluron, borato, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamide, buprofezina, cadusafos, carbarilo, carbofurano, cartap, carzol, clorantraniliprol, clorfenapir, clorfluzaron, clorpirifos, clorpirifos-metilo, chromafenozida, clofentezina, clotianidina, cyflumetofeno, cyflutrina, beta-cyflutrina, cyhalotrina, gamma-cyhalotrina, lambda-cyhalotrina, cypermetrina, alfa-cypermetrina, zeta-cypermetrina, cyromazina, deltametrina, diafenturon, diazinon, dieldrina, diflubenzuron, dimeflutrina, dimehipo, dimetoato, dinotefurano, diofenolan, emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, ólx ido de fenbutatina, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flubendiamide, flucytrinato, flufenimer, flufenoxuron, fluvalinato, tau-fluvalinato, fonofos, formetanato, fostiazato, halofenozida, hexaflumuron, hexyiazox, hidrametilnon, imidacloprid, indoxacarb, jabones insecticidas, isofenfos, lufenuron, malation, metaflumizone, metaldehído, metamidofos, metidation, metiodicarb, metomilo, metoprene, metoxiclor, metoxifeno, metoflutrina, milbemycin oxime, monocrotofos, nicotina, nitenpiram, nitiazina, novaluron, noviflumuron, oxamilo, paration, paration-metilo, permetrina, forato, fosalone, fosmet, fosfamidon, pirimicarb, profenofos, proflutrina, propargita, protrifenbute, pimetozina, pirafluprol, piretrina, piridabeno, piridalilo, pirifluquinazon, piriprol, piriproxifeno, rotenone, ryanodina, spinetoram, spinosad, espiroclorfen, espiromesifeno, espirotetramat, sulprofos, tebufenozida, tebufenpirad, teflubenzuron, teflutrina, terbufos, tetraclorvinfos, tetrametrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap- sodium, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfon, triflumuron, delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*, bacterias entomopatógenas, virus entomopatógenos y hongos entomopatógenos.

Son dignos de consideración insecticidas como abamectina, acetamiprid, acrinatrina, amitraz, avermectina, azadirachtina, bifentrina, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamide, buprofezina, cadusafos, carbarilo, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifos, clotianidina, cyflutrina, beta-cyflutrina, cyhalotrina, gamma-cyhalotrina, lambda-cyhalotrina, cypermetrina, alfa-cypermetrina, zeta-cypermetrina, cyromazina, deltametrina, dieldrina, dinotefurano, diofenolan, emamectina, endosulfano,

esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flubendiamide, flufenoxuron, fluvalinato, formetanato, fostiazato, hexaflumuron, hidrametilnon, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, metaflumizone, metiodicarb, metomilo, metoprene, metoxifenoazida, nitenpiram, nitiazina, novaluron, oxamilo, pimetrozina, piretrina, piridabeno, piridalilo, piriproxifeno, ryanodina, spinetoram, spinosad, espiroclifeno, espiromesifeno, espirotetramat, tebufenoazida, tetrametrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodium, tralometrina, triazamato, triflumuron, delta-endo toxinas de *Bacillus thuringiensis*, todas las cepas de *Bacillus thuringiensis* y todas las cepas de virus *Nucleo polyhydrosis*.

Una realización de agentes biológicos para ser mezclados con los compuestos de esta invención incluye bacterias entomopatógenas como *Bacillus thuringiensis*, y las delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, Cellcap, MPV, MPVII); hongos entomopatógenos como hongo muscardino verde; y virus entomopatógenos (tanto que se producen de forma natural como genéticamente modificados) que incluyen baculovirus, virus nucleopoliedro (NPV) como nucleopoliedrovirus *Helicoverpa zea* (HzNPV), nucleopoliedrovirus *Anagrapha falcifera* (AfNPV) y virus de granulosis (GV) como virus de granulosis *Cydia pomonella* (CpGV).

Es digna de ser considerada una combinación en la que el otro ingrediente activo para la represión de plagas de invertebrados pertenece a una clase química diferente o tiene un sitio de acción diferente al compuesto de la invención. En ciertos casos, una combinación con al menos un ingrediente activo para la represión de plagas de invertebrados que tiene un espectro de represión similar, pero un sitio de acción diferente, será particularmente ventajoso para el manejo de la resistencia. Por tanto, una composición de la presente invención puede comprender adicionalmente una cantidad biológicamente eficaz de al menos un ingrediente activo para la represión de plagas de invertebrados adicional que tenga un espectro similar de represión pero que pertenezca a una clase química o que tenga un sitio de acción diferente. Estos compuestos o agentes biológicamente activos adicionales incluyen, pero sin limitación, moduladores de canales de sodio como bifentrina, cypermetrina, cyhalotrina, lambda-cyhalotrina, cyflutrina, beta-cyflutrina, deltametrina, dimeflutrina, esfenvalerato, fenvalerato, indoxacarb, metoflutrina, proflutrina, pyretrina y tralometrin Inhibidores de colinesterasa como clorpirifos, metomilo, oxamilo, tiodicarb y triazamato; neonicotinoides como acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, nitenpyram, nitiazina, tiacloprid y tiametoxam; lactonas macrocíclicas insecticidas como espinetoram, espinosad, abamectina, avermectina y emamectin; antagonistas de canales de cloruros cerrados por GABA (ácido γ -aminobutírico acid) como avermectina o bloqueadores como etiprol y fipronil; inhibidores de la síntesis de quitinas como buprofezina, cyromazina, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron y triflumuron; emuladores de hormonas juveniles como diofenolan, fenoxicarb, metoprene y pyriproxifeno; ligandos de receptores de octopamina como amitraz; inhibidores de mudas y agonistas de ecdysona como azadirachtina, metoxifenoazida y tebufenoazida; ligandos receptores de ryanodina como ryanodina, diamidas antranílicas como clorantraniliprol (véase la Patente de EE.UU. nº 6.747.047; publicaciones PCT WO 2003/015518 y WO 2004/067528) y flubendiamida (véase la Patente de EE.UU. nº 6.603.044); análogos de nereistoxina como cartap; inhibidores del transporte de electrones mitocondriales como clorfenapyr, hidrametilnon y pyridaben; inhibidores de la biosíntesis de lípidos como espiroclifeno y espiromesifeno; insecticidas de ciclodieno como dieldrina o endosulfano; piretroides, carbamatos; ureas insecticidas; y agentes biológicos que incluyen nucleopoliedro-virus (NPV), miembros *Bacillus thuringiensis*, delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis*, y otros virus insecticidas que se producen de forma natural o genéticamente modificados.

Ejemplos adicionales de compuestos o agentes biológicamente activos con los que se pueden formular compuestos de invención son: fungicidas como acibenzolar, aldimorf, ametocradina, amisulbrom, azaconazol, azoxistrobina, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, binomial, bifenilo, bitertanol, blastidina-S, mezcla de Burdeos (sulfato de cobre tribásico), boscalid/nicobifeno, bromuconazol, bupirimato, butiobato, carboxina, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, clotrimazol, oxiclورو de cobre, sales de cobre como sulfato de cobre e hidróxido de cobre, cyazofamid, cyflunamid, cymoxanilo, cyproconazol, cyprodinilo, diclofluanid, diclocymet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazole-M, dinocap, discostrobina, ditianon, dodemorf, dodina, econazol, etaconazol, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fencaramid, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fepiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fentin acetato, hidróxido de fentina, ferbam, ferfurazoato, ferimzóna, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, fluopicolida, fluoxastrobina, fluquinconazol, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametapir, hexaconazol, hymexazol, guazatina, imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, iodicarb, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoconazol, isoprotilano, kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamid, maneb, mapanipirina, mfenoxam, mepronilo, metalaxilo, metconazol, metasulfocarb, metiram, metominostrobina/fenominostrobina, mepanipirim, metrafenona, miconazol, miclobutanilo, neo-asozin (metanoestearato férrico), nuarimol, octilinona, ofurace, orysastrobina, oxadixilo, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, paclobutrazol, penconazol, pencycuron, penflufeno, pentiopirad, perfurazoato, ácido fosfónico, ftalida, picobenzamid, picoxistrobina, polyoxina, probenazol, proclozaz, procymidona, propamocarb, hidroclozoro de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobin, pirametrostrobina, piraoxistrobina, pirazofos, pirifenox, pirimetanilo, pirifenox, pirolnitrina, piroquilon, quinconazol, quinoxifeno, quitozène, siltiofam, simeconazol, espiroxamina, streptomycin, azufre, tebuconazol, tebufloquina, techrazene, tecloftalam, tecnazene, tetraconazol, tiabendazol, tfluzamida, tiofanato, tiofanate-metilo, tiram, tiadinilo, tolclofos-metilo, tolyfluanid, triadimefon, triadimenol, triarimol, triazóxido, tridemorf, trimoprhamide, tricyclazol, trifloxistrobina, triforina, triticonazol,

uniconazol, validamicina, valifenalato, vinclozolina, zineb, ziram y zoxamide; nematocidas como as aldicarb, imicyafos, oxamil y fenamifos; bactericidas como estreptomycin; acaricidas como amitraz, quinometionat, clorobenzilato, cyhexatina, dicofol, dienoclor, etoxazol, fenazaquina, óxido de fenbutaestaño, fenpropratrina, fenpiroximato, hexitiazox, propargite, piridabeno y tebufenpirad.

5 En ciertos casos, las combinaciones de un compuesto de esta invención con otros compuestos o agentes (es decir, ingredientes activos) biológicamente activos (particularmente de represión de plagas de invertebrados) puede dar lugar a un efecto mayor que aditivo (es decir, sinérgico). Es siempre deseable reducir la cantidad de ingredientes activos liberados en el entorno al mismo tiempo que se asegura una represión eficaz de la plaga. Cuando el sinergismo de los ingredientes activos para la represión de plagas de invertebrados se produce a velocidades de aplicación que dan lugar a niveles agrónomicamente satisfactorios de represión de la plaga de invertebrados, estas combinaciones pueden ser ventajosas para reducir el coste de la producción de cultivos y disminuir la carga medioambiental.

10 Los compuestos de esta invención y sus composiciones pueden ser aplicados a plantas genéticamente transformadas para expresar proteínas tóxicas para plagas de invertebrados (como delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*). Esta aplicación puede proporcionar un espectro más amplio de protección de las plantas y ser ventajosa para el manejo de la resistencia. El efecto de los compuestos de represión de plagas de invertebrados exógenamente aplicados de esta invención puede ser sinérgico con las proteínas de toxinas expresadas.

15 Las referencias generales para estos protectores agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003 y The BioPesticide Manual, 2nd Edition, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

20 Para realizaciones en las que se usan uno o más de estos diversos miembros de la mezcla, la relación en peso de estos diversos miembros de la mezcla (en total) respecto al compuesto de la invención está normalmente entre aproximadamente 1:3.000 y aproximadamente 3.000:1. Son dignas de apreciar las relaciones en peso entre aproximadamente 1:300 y aproximadamente 300:1 (por ejemplo, relaciones entre aproximadamente 1:30 y aproximadamente 30:1). Un experto en la técnica puede determinar fácilmente a través de una experimentación sencilla las cantidades biológicamente eficaces de ingredientes activos necesarias para el espectro deseado de actividad biológica. Será evidente que la inclusión de estos componentes adicionales puede ampliar el espectro de plagas de invertebrados reprimidas más allá del espectro reprimido por el compuesto de la invención solo.

25 La Tabla A recoge combinaciones específicas de un compuesto de la invención con otros agentes de represión de plagas de invertebrados ilustrativas de las mezclas, composiciones y métodos de la presente invención. La primera columna de la Tabla A recoge los agentes para la represión de plagas de invertebrados específicos (por ejemplo, "Abamectina" en la primera línea). La segunda columna de la Tabla A recoge el modo de acción (si es conocido) o la clase química de los agentes para la represión de plagas de invertebrados. La tercera columna de la Tabla A recoge realización(es) de intervalos de relaciones en peso para las velocidades a las que pueden ser aplicado el agente para la represión de plagas de invertebrados con relación al compuesto de la invención (por ejemplo, "50:1 a 1:50" de abamectina con relación a un compuesto de la invención en peso). Por tanto, por ejemplo, la primera línea de la Tabla A describe específicamente que la combinación de un compuesto de la invención con abamectina puede ser aplicada en una relación en peso entre 50:1 y 1:50. Las líneas restantes de la Tabla A deben interpretadas análogamente. Es digno de ser adicionalmente considerado que la Tabla A recoge combinaciones específicas de un compuesto de la invención con otros agentes para la represión de plagas de invertebrados ilustrativas de las mezclas, composiciones y métodos de la presente invención e incluye realizaciones adicionales de intervalos de relaciones en peso para velocidades de aplicación.

Tabla A

Agente de represión de plagas de invertebrados	Modo de acción o clase química	Relación en peso típica
Abamectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:50
Acetamiprid	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Amitraz	ligandos de receptores de octopamina	200:1 a 1:100
Avermectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:50
Azadiractina	ecdysone agonists	100:1 a 1:120
Beta-ciflutrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Bifentrina	moduladores de canales de sodio	100:1 a 1:10
Buprofezina	inhibidores de síntesis de quitina	500:1 a 1:50

ES 2 566 402 T3

Agente de represión de plagas de invertebrados	Modo de acción o clase química	Relación en peso típica
Cartap	análogos de nereistoxina	100:1 a 1:200
Clorantraniliprol	ligandos de receptores de rianodina	100:1 a 1:120
Clorfenapyr	inhibidores de transporte de electrones mitocondriales	300:1 a 1:200
Clorpirifos	inhibidores de colinesterasa	500:1 a 1:200
Clotianidina	neonicotinoides	100:1 a 1:400
Ciflutrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Cihalotrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Cipermetrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Ciromazina	inhibidores de síntesis de quitina	400:1 a 1:50
Deltametrina	moduladores de canales de sodio	50:1 a 1:400
Dieldrina	insecticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
Dinotefurano	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Diofenolano	inhibidores de la muda	150:1 a 1:200
Emamectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:10
Endosulfano	insecticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
Esfenvalerato	moduladores de canales de sodio	100:1 a 1:400
Etiprol	bloqueadores de canales de cloruros regulados por GABA	200:1 a 1:100
Fenothiocarb		150:1 a 1:200
Fenoxicarb	emuladores de hormonas juveniles	500:1 a 1:100
Fenvalerato	moduladores de canales de calcio	150:1 a 1:200
Fipronilo	bloqueadores de canales de cloruro regulados por GABA	150:1 a 1:100
Flonicamid		200:1 a 1:100
Flubendiamida	ligandos de receptores de rianodina	100:1 a 1:120
Flufenoxuron	inhibidores de síntesis de quitina	200:1 a 1:100
Hexaflumuron	inhibidores de síntesis de quitina	300:1 a 1:50
Hidrametilnon	inhibidores de transporte de electrones mitocondriales	150:1 a 1:250
Imidacloprid	neonicotinoides	1.000:1 a 1:1.000
Indoxacarb	moduladores de canales de sodio	200:1 a 1:50
Lambda-cihalotrina	moduladores de canales de sodio	50:1 a 1:250
Lufenuron	inhibidores de síntesis de quitina	500:1 a 1:250
Metaflumizona		200:1 a 1:200
Metomil	inhibidores de colinesterasa	500:1 a 1:100
Metopreno	emuladores de hormonas juveniles	500:1 a 1:100
Metoxifenoza	angonistas de ecdisona	50:1 a 1:50
Nitenpiram	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Nitiazina	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Novaluron	inhibidores de síntesis de quitina	500:1 a 1:150
Oxamil	inhibidores de colinesterasa	200:1 a 1:200
Pimetrozina		200:1 a 1:100

Agente de represión de plagas de invertebrados	Modo de acción o clase química	Relación en peso típica
Piretrín	moduladores de canales de sodio	100:1 a 1:10
Piridaben	inhibidores de transporte de electrones mitocondriales	200:1 a 1:100
Piridalilo		200:1 a 1:100
Piriproxifeno	emuladores de hormonas juveniles	500:1 a 1:100
Rianodina	ligandos de receptores de rianodina	100:1 a 1:120
Espinetoram	lactonas macrocíclicas	150:1 a 1:100
Espinosad	lactonas macrocíclicas	500:1 a 1:10
Espirodiclofeno	inhibidores de biosíntesis de lípidos	200:1 a 1:200
Espiromesifeno	inhibidores de biosíntesis de lípidos	200:1 a 1:200
Tebufenozida	agonsitas de ecdisona	500:1 a 1:250
Tiacloprid	neonicotinoides	100:1 a 1:200
Tiametoxam	neonicotinoides	1.250:1 a 1:1000
Tiodicarb	inhibidores de colinesterasa	500:1 a 1:400
Tiosultap-sodio		150:1 a 1:100
Tralometrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Triazamato	inhibidores de colinesterasa	250:1 a 1:100
Triflumuron	inhibidores de síntesis de quitina	200:1 a 1:100
Bacillus thuringiensis	agentes biológicos	50:1 a 1:10
Delta-endotoxina de Bacillus thuringiensis	agentes biológicos	50:1 a 1:10
NPV (por ejemplo, Gemstar)	agentes biológicos	50:1 a 1:10
(a)	ligandos de receptores de rianodina	100:1 a 1:120

(a) 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]-fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida

Es digna de ser considerada la composición de la presente invención en la que al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional se selecciona entre los agentes de represión de plagas de invertebrados citados en la Tabla A anterior.

- 5 Las relaciones peso de un compuesto, que incluye un compuesto de la invención, al agente para la represión de plagas de invertebrados adicional, están normalmente entre 1.000:1 y 1:1.000, estando una realización entre 500:1 y 1:500, estando otra realización entre 250:1 y 1:200 y estando otra realización entre 100:1 y 1:50.

Se recogen a continuación en la Tabla B realizaciones de composiciones específicas que comprenden un compuesto de la invención y un agente de represión de plagas de invertebrados adicional.

10

Tabla B

Mezcla nº	Compuesto nº	y	Agente de represión de plaga de invertebrados
A-1	1	y	Abamectina
A-2	1	y	Acetamiprid
A-3	1	y	Amitraz
A-4	1	y	Avermectina
A-5	1	y	Azadiractina
A-6	1	y	Beta-ciflutrina

ES 2 566 402 T3

Mezcla nº	Compuesto nº	y	Agente de represión de plaga de invertebrados
A-7	1	y	Bifentrina
A-8	1	y	Buprofezina
A-9	1	y	Cartap
A-10	1	y	Clorantraniliprol
A-11	1	y	Clorfenapyr
A-12	1	y	Clorpirifos
A-13	1	y	Clotianidina
A-14	1	y	Ciflutrin
A-15	1	y	Cihalotrina
A-16	1	y	Cipermetrina
A-17	1	y	Ciromazina
A-18	1	y	Deltametrina
A-19	1	y	Dieldrina
A-20	1	y	Dinotefurano
A-21	1	y	Diofenolano
A-22	1	y	Emamectina
A-23	1	y	Endosulfano
A-24	1	y	Esfenvalerato
A-25	1	y	Etiprol
A-26	1	y	Fenotiocarb
A-27	1	y	Fenoxicarb
A-28	1	y	Fenvalerate
A-29	1	y	Fipronilo
A-30	1	y	Flonicamid
A-31	1	y	Flubendiamida
A-32	1	y	Flufenoxuron
A-33	1	y	Hexaflumuron
A-34	1	y	Hidrametilnon
A-35	1	y	Imidacloprid
A-36	1	y	Indoxacarb
A-37	1	y	Lambda-cihalotrina
A-38	1	y	Lufenuron
A-39	1	y	Metaflumizona
A-40	1	y	Metomilo
A-41	1	y	Metopreno
A-42	1	y	Metoxifenoazida
A-43	1	y	Nitenpiram
A-44	1	y	Nitiazina
A-45	1	y	Novaluron
A-46	1	y	Oxamilo

Mezcla nº	Compuesto nº	y	Agente de represión de plaga de invertebrados
A-47	1	y	Pimetrozina
A-48	1	y	Piretrina
A-49	1	y	Piridaben
A-50	1	y	Piridalilo
A-51	1	y	Piriproxifeno
A-52	1	y	Rianodine
A-53	1	y	Espinetoram
A-54	1	y	Espinosad
A-55	1	y	Espirodiclofeno
A-56	1	y	Espiromesifeno
A-57	1	y	Tebufenozida
A-58	1	y	Tiaclopid
A-59	1	y	Tiametoxam
A-60	1	y	Tiodicarb
A-61	1	y	Tiosultap-sodio
A-62	1	y	Tralometrina
A-63	1	y	Triazamato
A-64	1	y	Triflumuron
A-65	1	y	Bacillus thuringiensis
A-66	1	y	Delta- endotoxina de Bacillus thuringiensis
A-67	1	y	NPV (por ejemplo, Gemstar)
A-68	1	y	(a)

(a) 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]-fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida

Las mezclas específicas recogidas en la Tabla B combinan normalmente un compuesto de la invención con otro agente para la represión de plagas de invertebrados en las relaciones especificadas en la Tabla A.

Aplicación agronómica

5 Las plagas de invertebrados son reprimidas en aplicaciones agronómicas y no agronómicas aplicando el compuesto de esta invención, normalmente en la forma de una composición, en una cantidad biológicamente eficaz, al entorno de las plagas, que incluye el lugar agronómico y/o no agronómico de infestación, a la zona que va a ser protegida o directamente a las plagas que van a ser reprimidas.

10 Por tanto, la presente invención comprende un método para reprimir una plaga de invertebrados en aplicaciones agronómicas y/o no agronómicas, que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención, o con una composición que comprende al menos uno de este compuesto o una composición que comprende al menos uno de este compuesto y una cantidad biológicamente eficaz de al menos un compuesto o un agente biológicamente activo adicional con la condición de que el método no es un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. Ejemplos de composiciones adecuadas que comprenden un compuesto de la invención y una cantidad biológicamente eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional incluyen composiciones granulares en las que el compuesto activo adicional está presente en el mismo gránulo que el compuesto de la invención o en gránulos separados de los del compuesto de la invención.

20 Para conseguir un contacto con un compuesto o composición de la invención para proteger un campo de cultivo de plagas de invertebrados, el compuesto o composición es aplicado normalmente a la semilla del cultivo antes de la plantación, al follaje (por ejemplo, hojas, tallos, flores, frutos) de las plantas de cultivo, o al terreno u otro medio de crecimiento antes o después de que el cultivo es plantado.

Una realización de un método de contacto es mediante pulverización. Alternativamente, una composición granular que comprende un compuesto de la invención puede ser aplicada al follaje de la planta o al terreno. El compuesto de

esta invención puede ser también eficazmente suministrado a través de una absorción de las plantas poniendo en contacto la planta con una composición que comprende un compuesto de esta invención aplicado en forma de un remojo del terreno con una formulación líquida, una formulación granular al terreno, un tratamiento de un vivero o una inmersión de trasplantes. Es digna de ser considerada una composición de la presente invención en la forma de una formulación líquida de remojo de terrenos. También es digno de ser considerado un método para reprimir una plaga de invertebrados que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de la presente invención o con una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Es adicionalmente digno de ser considerado este método en el que el entorno es un terreno y la composición es aplicada al terreno en forma de una formulación de remojo del terreno. Es adicionalmente digno de ser considerado que los compuestos de esta invención son también eficaces mediante una aplicación localizada al lugar de infestación. Otros métodos de contacto incluyen la aplicación de un compuesto o composición de la invención mediante pulverizaciones directas y residuales, pulverizaciones aéreas, geles, revestimientos de semillas, microencapsulaciones, absorción sistémica, cebos, marcas en las orejas, bolos, nebulizadores, fumigaciones, aerosoles, polvos finos y muchos otros. Una realización de un método de contacto es un gránulo, bastoncillo o comprimido de fertilizante dimensionalmente estable que comprende un compuesto o composición de la invención. El compuesto de esta invención puede ser impregnado también en forma de materiales para fabricar dispositivos para la represión de invertebrados (por ejemplo, redes antiinsectos).

El Compuesto 1 de esta invención es útil también el tratamiento de semillas para proteger las semillas de plagas de invertebrados. En el contexto de la presente descripción y reivindicaciones, el tratamiento de semillas significa poner en contacto la semilla con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de esta invención, que es normalmente formulado en forma de una composición de la invención. Este tratamiento de las semillas protege las semillas de las plagas de terrenos de invertebrados y generalmente puede proteger también las raíces y otras partes de las plantas en contacto con el terreno o el desarrollo de la formación de semillas de la semilla en germinación. El tratamiento de semillas puede proporcionar también protección del follaje mediante la translocación del compuesto de esta invención o un segundo ingrediente activo en la planta en desarrollo. Estos tratamientos pueden ser aplicados a todos los tipos de semillas, que incluyen aquellas de las cuales germinarán plantas genéticamente transformadas para expresar cualidades especializadas. Ejemplos representativos incluyen los que expresan proteínas tóxicas para plagas de invertebrados, como toxina de *Bacillus thuringiensis* o las que expresan resistencia a herbicidas como glifosatoacetiltransferasa, que proporciona resistencia glifosato.

Un método de tratamiento de semillas es pulverizando o espolvoreando la semilla con un compuesto de la invención (es decir, una composición formulada) antes de la siembra de las semillas. Las composiciones formuladas para el tratamiento de semillas comprenden generalmente un agente formador de película o adhesivo. Por lo tanto, normalmente una composición de revestimiento de semillas de la presente invención comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de la invención y un agente formador de película o adhesivo. La semilla puede ser revestida pulverizando un concentrado de suspensión fluida directamente a un lecho de semillas rotatorio y seguidamente secando las semillas. Alternativamente, otros tipos de formulaciones como polvos humectados, soluciones, suspoemulsiones, concentrados emulsionables y emulsiones en agua pueden ser pulverizados sobre la semilla. Este procedimiento es particularmente útil para aplicar revestimientos de películas sobre semillas. Están disponibles diversas máquinas y procedimientos de revestimiento para un experto en la técnica. Los procedimientos adecuados incluyen los recogidos por P. Kusters et al., *Seed Treatment: Progress and Prospects*, 1994 BCPC Mongraph nº. 57, y las referencias allí citadas.

La semilla tratada comprende normalmente un compuesto de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,1 g a 1 kg por 100 kg de semilla (es decir, desde aproximadamente 0,0001 hasta 1% en peso de la semilla antes del tratamiento). Una suspensión fluida formulada para el tratamiento de semillas comprende normalmente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 70% del ingrediente activo, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 30% de un adhesivo formador de película, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20% de un agente dispersante, desde 0 hasta aproximadamente 5% de un espesante, desde 0 hasta aproximadamente 5% de un pigmento y/o colorante, desde 0 hasta aproximadamente 2% de un agente antiespumante, desde 0 hasta aproximadamente 1% de un conservante y desde 0 hasta aproximadamente 75% de un diluyente líquido volátil.

El Compuesto 1 de esta invención puede ser incorporado en forma de una composición de cebo que es consumida por una plaga de invertebrados o usada en un dispositivo como una trampa, dispositivo de cebo y similar. Esta composición de cebo puede estar en la forma de gránulos que comprenden (a) ingredientes activos, a saber, una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de la invención, un N-óxido o sal del mismo; (b) uno o más materiales alimenticios; opcionalmente (c) un atractor y opcionalmente (d) uno o más humectantes. Son dignos de ser considerados gránulos o composiciones de cebos que comprenden entre aproximadamente 0,001-5% de ingredientes activos, aproximadamente 40-99% de material alimenticio y/o atractor y, opcionalmente, aproximadamente 0,05-10% de humectantes, que son eficaces para reprimir plagas de invertebrados de terrenos a tasas de aplicación muy bajas, particularmente a dosis de ingrediente activo que son letales mediante ingestión en lugar de mediante contacto directo. Algunos materiales alimenticios pueden funcionar como fuente de alimento así como atractor. Los materiales alimenticios incluyen hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Ejemplos de materiales alimenticios son harina de vegetales, azúcar, almidones, grasa animal, aceite vegetal, extractos de levadura y

sólidos lácteos. Ejemplos de atractores son olores y sabores, como extractos de frutas o plantas, perfume u otro componente animal o de plantas, feromonas u otros agentes que se conoce que atraen una plaga de invertebrados diana. Ejemplos de humectante, es decir, agentes retenedores de humedad, son glicoles y otro polioles, glicerina y sorbitol. Es digna de ser considerada una composición de cebo (y un método que utiliza esta composición de cebo) usada para reprimir al menos una plaga de invertebrados seleccionada entre el grupo que consiste en hormigas, termitas y cucarachas. Un dispositivo para reprimir una plaga de invertebrados puede comprender la presente composición de cebo y un alojamiento adaptado para recibir la composición de cebo, en que el alojamiento tiene al menos una abertura dimensionada para permitir que la plaga de invertebrados pase a través de la abertura de forma que la plaga de invertebrados puede tener acceso a la composición de cebo desde un lugar fuera del alojamiento, y en que el alojamiento está adicionalmente adaptado para ser colocado en un lugar o las cercanías de actividad potencial o conocida de la plaga de invertebrados.

El Compuesto 1 de esta invención puede ser aplicado sin otros adyuvantes, pero lo más a menudo la aplicación será de una formulación que comprende uno o más ingredientes activos con vehículos, diluyentes y tensioactivos adecuados y posiblemente en combinación con un alimento, dependiendo del uso final contemplado. Un método de aplicación implica pulverizar una dispersión acuosa o solución en aceite refinado de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones con aceites de pulverización, concentraciones de aceites de pulverización, bastoncillos para extender, adyuvantes, otros disolventes y agentes sinérgicos como piperonil-butóxido a menudo mejoran la eficacia del compuesto. Para usos no agronómicos estas pulverizaciones pueden ser aplicadas desde recipientes de pulverización como un bote, una botella u otro recipiente, por medio de una bomba o liberándolo desde un recipiente presurizado, por ejemplo, un bote de pulverización de aerosol presurizado. Estas composiciones de pulverización pueden adoptar diversas formas, por ejemplo, pulverizaciones, nebulizaciones, espumas, emanaciones o nebulizaciones. Estas composiciones de pulverización por tanto pueden comprender adicionalmente propelentes, agentes espumantes, etc. según sea el caso. Es digna de ser considerada una composición de pulverización que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto o una composición de la presente invención y un vehículo. Una realización de esta composición de pulverización comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto o una composición de la presente invención y un propelente. Propelentes representativos incluyen, pero sin limitación, metano, etano, propano, butano, isobutano, buteno, pentano, isopentano, neopentano, penteno, hidrofluorocarburos, clorofluorocarburos, dimetil-éter y mezcla de los que antecedentes. Es digna de ser considerada una composición de pulverización (y un método que utiliza esta composición de pulverización suministrada desde un recipiente de pulverización) usada para reprimir al menos una plaga de invertebrados selecciona entre el grupo que consiste en mosquitos, moscas negras, moscas de establo, moscas de venado, moscas de caballo, avispas, avispas amarillas, avispones, garrapatas, arañas, hormigas, mosquitos y similares, incluidos individualmente o en combinaciones.

Utilidad no agronómica y para la salud animal

Los usos no agronómicos se refieren a la represión de plagas de invertebrados en las zonas distintas de campos o plantas de cultivo. Los usos no agronómicos de los presentes compuestos y composiciones incluyen la represión de plagas de invertebrados en granos almacenados, alubias y otros alimentos y en materias textiles como ropas y alfombras. Los usos no agronómicos de los presentes compuestos y composiciones incluyen también la represión de plagas de invertebrados en plantas ornamentales, bosques, en patios, a lo largo de los laterales de carreteras y vías de ferrocarril y en hierba como céspedes, campos de golf y prados. Los usos no agronómicos de los presentes compuestos y composiciones incluyen también la represión de plagas de invertebrados en casas y otros edificios que pueden estar ocupados por seres humanos y/o animales de compañía, granja, rancho, zoo y otros. Los usos no agronómicos del presente compuesto y composiciones incluyen también la represión de plagas como termitas que pueden deteriorar la madera u otros materiales estructurales usados en edificios.

Los usos no agronómicos del presente Compuesto 1 y composiciones incluyen también la protección de la salud humana y animal reprimiendo plagas de invertebrados que son parásitas o transmiten enfermedades infecciosas. La represión de parásitos de animales incluye reprimir parásitos externos que son parásitos para la superficie del cuerpo o el animal hospedante (por ejemplo, lomos, axilas, abdomen, parte interior de los muslos) y parásitos internos que son parásitos para el interior del cuerpo del animal hospedante (por ejemplo, estómago, intestinos, pulmón, venas, bajo la piel, tejido linfático). Las plagas de parásitos externas o de transmisión de enfermedades incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, ácaros y pulgas. Los parásitos internos incluyen dirofilaria immitis, anquilostomas y helmintos. Los compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente adecuados para combatir plagas transmisoras de parásitos externos o enfermedades. El Compuesto 1 y las composiciones de la presente invención son adecuados para la represión sistémica y/o no sistémica de una infestación o infección por parásitos en animales.

El Compuesto 1 y las composiciones de la presente invención son adecuados para combatir parásitos que infestan sujetos animales que incluyen animales salvajes, de ganado y de trabajo agrícola como ganado, ovejas, cabras, caballos, cerdos, burros, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos y abejas (es decir, criados para carne, leche, mantequilla, huevos, piel, cuero, plumas y/o lana). Combatiendo los parásitos, se reducen las bajas y la reducción de rendimiento (en términos de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.), de forma que la aplicación de una composición que comprende un compuesto de la presente invención permite una cría más económica y sencilla de animales.

El Compuesto 1 y las composiciones de la presente invención son especialmente adecuados para combatir parásitos que infestan animales de compañía y mascotas (por ejemplo, perros, gatos, pájaros mascota y peces de acuario), animales de investigación y experimentales (por ejemplo, hamsters, cobayas, ratas y ratones) así como animales criados en o para zoos, con hábitats salvajes y/o circos.

5 En una realización de esta invención, el animal es preferentemente un vertebrado y, más preferentemente, un mamífero, ave o pez. En una realización particular, el animal sujeto es un mamífero (incluidos grandes simios como los seres humanos). Otros sujetos mamíferos incluyen primates (por ejemplo, monos), bovinos (por ejemplo, ganado o vacas de leche), porcino (por ejemplo, jabalíes o cerdos), ovino (por ejemplo, cabras u ovejas), equinos (por ejemplo, caballos), caninos (por ejemplo, perros), felinos (por ejemplo, gatos domésticos), camellos, venados, burros, búfalos, antílopes, conejos y roedores (por ejemplo, cobayas, ardillas, ratas, ratones, jerbos y hamsters). Las aves incluyen anátidos (cisnes, patos y gansos), colúmbidos (por ejemplo, palomas y pichones), faisánidos (por ejemplo, perdices, urogallos y pavos), tesiénidos (por ejemplo, pollos domésticos), psitácidos (por ejemplo, cotorras, guacamayos y loros), aves de caza y rátidias (por ejemplo, avestruces).

10 Los pájaros tratados o protegidos mediante los compuestos de la invención pueden estar asociados con la avicultura comercial o no comercial. Estos incluyen anátidos como cisnes, gansos y patos, colúmbidos como palomas y pichones domésticos, faisánidos como perdices, urogallos y pavos, tesiénidos como pollos domésticos y psitácidos como cotorras, guacamayos y loros criados para el mercado de mascotas o coleccionistas, entre otros.

15 Para los fines de la presente invención, el término "pez" se debe entender que incluye, sin limitación, el grupo Teleostei de peces, es decir, teleosteos. Tanto el orden de los salmoniformes (que incluye la familia de los salmónidos) como el orden de los perciformes (que incluye la familia de los centráquidos) están contenidos en la agrupación de los Teleostei. Ejemplos de peces potenciales receptores incluyen los salmónidos, serránidos, espáridos, cíclidos y centráquidos, en otros.

20 Otros animales están también contemplados para beneficiarse de los métodos de la invención, incluidos marsupiales (como canguros), reptiles (como tortugas de granja) y otros animales domésticos de importancia económica para los que los métodos de la invención son seguros y eficaces en el tratamiento o prevención de una infección o infestación de parásitos.

Plagas/parásitos de la salud animal

25 Ejemplos de plagas de parásitos invertebrados reprimidas administrando una cantidad eficaz como parasiticida de un compuesto de esta invención a un animal que va a ser protegido incluyen ectoparásitos (artrópodos, ácaros, etc.) y endoparásitos (helmintos, por ejemplo, nematodos, trematodos, cestodos, acantocefalanos, etc.).

30 La enfermedad o grupo de enfermedades descritos generalmente como helmintiasis es debida a una infección de un animal hospedante con gusanos parásitos conocidos como helmintos. El término "helmintos" está previsto que incluya nematodos, trematodos, cestodos y acantocefalanos. La helmintiasis es un problema económico predominante y grave en animales domesticados como cerdos, ovejas, caballos, ganado, cabras, perros, gatos y aves de corral.

35 Entre los helmintos, el grupo de gusanos descritos como nematodos provoca una infección ampliamente extendida y a veces grave en diversas especies de animales. Los nematodos que está previsto que sean tratados mediante los compuestos de esta invención y mediante los métodos de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes géneros: Acanthocheilonema, Aelurostrongylus, Ancylostoma, Angiostrongylus, Ascaridia, Ascaris, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Crenosoma, Dictyocaulus, Dioctophyme, Dipetalonema, Diphyllbothrium, Diriofilaria, Dracunculus, Enterobius, Filaroides, Haemonchus, Heterakis, Lagochilascaris, Loa, Mansonella, Muellerius, Necator, Nematodirus, Oesophagostomum, Ostertagia, Oxiuris, Parafilaria, Parascaris, Physaloptera, Protostrongylus, Setaria, Spirocerca, Stephanofilaria, Strongyloides, Strongylus, Thelazia, Toxascaris, Toxocara, Trichinella, Trichonema, Trichostrongylus, Trichuris, Uncinaria y Wuchereria.

40 De los que anteceden, los géneros más comunes de nematodos que infectan los animales anteriormente citados son Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxiuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris and Parascaris. Algunos de estos, como Nematodirus, Cooperia y Oesophagostomum atacan principalmente el tracto intestinal mientras que otros, como Haemonchus y Ostertagia, son predominantes en el estómago mientras que otros como Dictyocaulus se encuentran en los pulmones. Todavía, otros parásitos pueden estar ubicados en otros testigos como el corazón y los vasos sanguíneos, tejido subcutáneo y linfático y similares.

45 Los trematodos que están contemplados que sean tratados mediante el Compuesto 1 de esta invención y mediante los métodos de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes géneros: Alaria, Fasciola, Nanophyetus, Opisthorchis, Paragonimus y Schistosoma.

50 Los cestodos que está contemplado que sean tratados por el Compuesto 1 de esta invención y mediante los métodos de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes géneros: Diphyllbothrium, Diplydium, Spirometra y

Taenia

5 Los géneros más comunes de parásitos del tracto gastrointestinal de seres humanos son *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Otros géneros médicamente importantes de parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos fuera del tracto gastrointestinal son los gusanos filariales como *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa*, así como *Dracunculus* y las fases extra-intestinales de los gusanos intestinales *Strongyloides* y *Trichinella*.

10 Otros numerosos géneros de helmintos y especies son conocidos en la técnica, y están contemplados también para ser tratados mediante los compuestos de esta invención. Estos se enumeran en gran detalle en la publicación *Textbook of Veterinary Clinical Parasitology, Volume 1*, Helminths, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis Co., Philadelphia, Pa.; *Helminths, Arthropods and Protozoa*, (6th Edition of Monnig 's Veterinary Helminthology and Entomology), E. J. L. Soulsby, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, Md.

Está contemplado también que el compuesto de la invención sea eficaz contra un cierto número de ectoparásitos de animales, por ejemplo, ectoparásitos de artrópodos de mamíferos y aves, aunque se reconoce también que algunos artrópodos pueden ser endoparásitos también.

15 Por tanto, las plagas de insectos y ácaros incluyen, por ejemplo, insectos picadores, como moscas y mosquitos, ácaros, garrapatas, piojos, pulgas, chinches, larvas parásitas y similares.

20 Las moscas adultas incluyen, por ejemplo, la mosca de los cuernos o *Haematobia irritans*, el tábano o *Tabanus* spp., la mosca de los establos o *Stomoxys calcitrans*, la mosca negra o *Simulium* spp., la mosca del venado o *Chrysops* spp., la mosca piojo o *Melophagus ovinus*, la mosca tse-tse o *Glossina* spp. Las larvas de moscas parásitas incluyen, por ejemplo, el estro (*Oestrus ovis* y *Cuterebra* spp.), la mosca azul de la carne o *Phaenicia* spp., la mosca carnífera o *Cochliomyia hominivorax*, el rezno o *Hypoderma* spp., el gusano del vellón y el *Gastrophilus* de caballo. Los mosquitos incluyen, por ejemplo, *Culex* spp., *Anopheles* spp., y *Aedes* spp.

25 Los ácaros incluyen *Mesostigmata* spp. por ejemplo, mesostigmátidos como los ácaros del pollo, *Dermanyssus gallinae*; ácaros de la sarna y rona como *Sarcoptidae* spp. por ejemplo, *Sarcoptes scabiei*; ácaros de escariosis como *Psoroptidae* spp. que incluyen *Chorioptes bovis* y *Psoroptes ovis*; niguas, por ejemplo, *Trombiculidae* spp. por ejemplo, nigua norteamericana, *Trombicula alfreddugesi*.

Las garrapatas incluyen, por ejemplo, garrapatas de cuerpo blando que incluyen *Argasidae* spp. por ejemplo, *Argas* spp. y *Ornithodoros* spp.; ácaros de cuerpo duro que incluyen *Ixodidae* spp., por ejemplo, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* y *Boophilus* spp.

30 Los piojos incluyen, piojos chupadores, por ejemplo, *Menopon* spp. y *Bovicola* spp., piojos picadores, por ejemplo, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. y *Solenopotes* spp.

Las pulgas incluyen, por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*) y pulga del gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp. como la mosca de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*); y *Pulex* spp. como la pulga humana (*Pulex irritans*).

35 Las chinches incluyen, por ejemplo, *Cimicidae* o, por ejemplo, la pulga de perro común (*Cimex lectularius*); *Triatominae* spp. que incluyen pulgas triatomídes también conocidas como pulgas picadoras, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma* spp.

40 Generalmente las moscas, pulgas, piojos, mosquitos, moscas enanas, ácaros, garrapatas y helmintos provocan pérdidas tremendas para los sectores del ganado y animales de compañía. Los parásitos artrópodos son también un perjuicio para seres humanos y pueden originar organismos que provocan enfermedades en seres humanos y animales.

45 Son conocidas otras numerosas plagas de artrópodos y ectoparásitos en la técnica y están también contempladas para ser tratadas mediante el Compuesto 1 de la invención. Estas son numeradas en gran detalle en la publicación *Medical and Veterinary Entomology*, D. S. Kettle, John Wiley & Sons, New York and Toronto; *Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of Technology*, R. O. Drummond, J. E. George, and S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla.

Está también contemplado que el Compuesto 1 y las composiciones de esta invención puedan ser eficaces contra un cierto número de endoparásitos de protozoos de animales que incluyen los resumidos en la Tabla 3, como sigue.

Tabla 3			
Ejemplos de protozoos parásitos y enfermedades humanas asociadas			
Phylum	Subphylum	Géneros representativos	Enfermedad o trastorno humano

Tabla 3					
Ejemplos de protozoos parásitos y enfermedades humanas asociadas					
Phylum	Subphylum	Géneros representativos	Enfermedad o trastorno humano		
Sarcomastigophora (con flagella, pseudopodia o ambas)	Mastigophora (Flagella)	Leishmania	Infección visceral, cutánea y mucocutánea		
		Trypanosoma	Enfermedad del sueño		
			Enfermedad de Chagas		
		Giardia	Diarrea		
		Trichomonas	Vaginitis		
	Sarcodina (pseudopodia)	Entamoeba	Disentería, absceso hepático		
		Dientamoeba	Colitis		
		Naegleria y Acanthamoeba	Sistema nervioso central y úlceras córneas		
		Babesia	Babesiosis		
		Apicomplexa (complejo apical)		Plasmodium	Malaria
				Isospora	Diarreas
Sarcocystis	Diarreas				
Cryptosporidium	Diarreas				
		Toxoplasma	Toxoplasmosis		
		Eimeria	Coccidiosis del pollo		
Microspora		Enterocytozoon	Diarreas		
Ciliophora (con cilia)		Balantidium	Disentería		
Sin clasificar		Pneumocystis	Neumonía		

En particular, el Compuesto 1 de esta invención es eficaz contra ectoparásitos que incluyen: moscas como *Haematobia (Lyperosia) irritans* (mosca de los cuernos), *Stomoxys calcitrans* (mosca de los establos), *Simulium spp.* (blackfly), *Glossina spp.* (moscas tse-tse), *Hydrotaea irritans* (mosca cabezona), *Musca autumnalis* (mosca de la cara), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Morellia simplex* (mosca del sudor), *Tabanus spp.* (mosca del caballo), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (mosca verde), *Calliphora spp.* (mosca azul de la carne), *Protophormia spp.*, *Oestrus ovis* (mosca nasal), *Culicoides spp.* (mosquitos enanos), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus instestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* y *Gastrophilus nasalis*; piojos como *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* y *Trichodectes canis*; moscas molófagas como *Melophagus ovinus*; ácaros como *Psoroptes spp.*, *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella spp.*, *Notoedres cati*, *Trombicula spp.* y *Otodectes cyanotis* (garrapatas de las orejas); garrapatas como *Ixodes spp.*, *Boophilus spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Dermacentor spp.*, *Hyalomma spp.* y *Haemaphysalis spp.*; y pulgas como *Ctenocephalides felis* (pulga de los gatos) y *Ctenocephalides canis* (pulga de los perros).

Mezclas para salud animal

El Compuesto 1 o agentes biológicamente activos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen los plaguicidas de organofosfatos. Esta clase de plaguicidas tiene una actividad muy amplia como insecticidas y, en ciertos casos, actividad anti-helmíntica. Los plaguicidas de organofosfatos incluyen, por ejemplo, dicrotofos, terbufos, dimetoato, diazinon, disulfoton, triclorfon, acinofos-metilo, clorpirifos, melation, oxidemeton-metilo, metamidofos, acefato, etil-paration, metil-paration, mevinfos, forato, carbofention y fosadona. Está contemplado también incluir combinaciones de los métodos y compuestos de la invención con plaguicidas de tipo carbamato que incluyen, por ejemplo, carbarilo, carbofurano, aldicarb, molinato, metomilo, carbofurano, etc., así como combinaciones con los plaguicidas de tipo de organocloro. Está adicionalmente contemplado incluir combinaciones con plaguicidas biológicos que incluyen repelentes, las piretrinas (así como sus variaciones sintéticas, por ejemplo, aletrina, rasmetrina, permetrina o tralometrina), y nicotina, que es a menudo empleada un acaricida. Otras combinaciones contempladas son con diversos plaguicidas que incluyen: bacillus thuringensis, clorobencilato, formamidinas (por

ejemplo, amitraz), compuestos de cobre (por ejemplo, hidróxido de cobre y oxiclورو-sulfato cúprico), ciflutrina, cipermetrina, dicofol, endosulfano, esenfenvalerato, fenvalerato, lambda-cihalotrina, metoxiclor y azufre.

5 Son dignos de apreciar compuestos o agentes biológicamente activos adicionales seleccionados entre anti-helmínticos conocidos en la técnica como, por ejemplo, avermectinas (por ejemplo, ivermectina, moxidectina, milbemicina), bencimidazoles (por ejemplo, albendazol, triclabendazol), salicilanilidas (por ejemplo, closantel, oxiclozanida), fenoles sustituidos (por ejemplo, nitroxinilo), pirimidinas (por ejemplo, pirantel), imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol) y praziquantel.

10 Otros compuestos o agentes biológicamente activos útiles en las composiciones de la presente invención se pueden seleccionar entre reguladores del crecimiento de insectos (IGR) y análogos de hormonas juveniles (JHA) como diflubenzuron, triflumuron, fluazuron, ciromazina, metopreno, etc., proporcionando así una represión tanto inicial como sostenida de parásitos (en todas las fases del desarrollo de los insectos, incluidos los huevos) sobre el sujeto animal, así como en el entorno del sujeto animal.

15 Son dignos de considerar los compuestos o agentes biológicamente activos útiles en las composiciones de la presente invención seleccionados entre la clase antiparasitaria de compuestos de avermectina. Como se estableció anteriormente, el grupo de avermectina de compuestos es una serie de agentes antiparásitos muy potentes que se conoce que son útiles contra un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos.

20 Un compuesto preferido para ser usado dentro del alcance de la presente invención es ivermectina. La ivermectina es derivado semi-sintético de avermectina y se produce generalmente en forma de una mezcla de al menos 80% de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y menos de 20% de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. La ivermectina se describe en el documento US 4.199.569.

La abamectina es una avermectina que se describe avermetina B_{1a}/B_{1b} en el documento US 4.310.519. La abamectina contiene al menos 80% de abermectina B_{1a} y no más de 20% de avermectina B_{1b}.

Otra avermectina preferida es doramectina, también conocida como 25-ciclohexil-avermectina B₁. La estructura y preparación de doramectina se describe en el documento US 5.089.480.

25 Otra avermectina preferida es moxidectina. La moxidectina, también conocida como LL-F28249 alfa, es conocida a partir del documento US 4.916.154.

Otra avermectina preferida es selamectina. La selamectina es monosacárido de 25-ciclohexil-25-des(1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)-avermectina B₁.

30 La milbemicina, o B41, es un sustrato que es aislado a partir del caldo de fermentación de una cepa de Streptomyces que produce milbemicina. El microorganismo, las condiciones de fermentación y los procedimientos de aislamientos se describen más en detalle en los documentos US 3.950.360 y US 3.984.564.

35 La emamectina (4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B₁) que puede ser preparada como se describe en los documentos US 5.288.710 o US 5.399.717, es una mezcla de dos homólogos, 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B_{1a} y 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B_{1b}. Preferentemente, se una sal de emamectina. Ejemplos no limitativos de sales emamectina que pueden ser usadas en la presente invención incluyen las sales descritas en el documento US 5.288.710, por ejemplo, sales derivadas del ácido benzoico, ácido benzoico sustituido, ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido maleico y similares. Lo más preferentemente, la sal de emamectina usada en la presente invención es benzoato de emamectina.

40 La eprinomectina es químicamente conocida como 4"-epi-acetilamino-4"-desoxi-avermectina B₁. La eprinomectina fue específicamente desarrollada para ser usada en todas las clases de ganado y grupos de edad. Fue la primera avermectina que se mostró que tenía una actividad de amplio espectro tanto contra endo- como ecto-parásitos al mismo tiempo que dejaba residuos mínimos en la carne y la leche. Tiene la ventaja adicional de ser altamente potente cuando es suministrada por vía tópica.

45 La composición de la presente invención comprende opcionalmente combinaciones de uno o más de los siguientes compuestos antiparásitos: compuestos de imidazo[1,2-b]piridazina como se describe en la solicitud de EE.UU. n° de serie 11/019.597, presentada el 22 de diciembre de 2004; compuestos de 1-(4-mono y di-halometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol, como se describe en la solicitud de EE.UU. n° de serie 11/018.156, presentada el 21 de diciembre de 2004; derivados de trifluorometanosulfonanilida-oxima-éter, como se describe en la solicitud de EE.UU n° de serie 11/231.423, presentada el 21 de septiembre de 2005, y derivados n-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida y n- [(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida, como se describe en la solicitud provisiona de EE.UU. n° de serie 60/688.898, presentada el 9 de junio de 2005.

55 Las composiciones de la presente invención pueden comprender adicionalmente un anti-trematodo. Los trematodos adecuados incluyen, por ejemplo triclabendazol, fenbendazol, albendazol, clorsulon y Oxibendazol. Se apreciará que las combinaciones anteriores pueden incluir adicionalmente combinaciones de compuestos antibióticos, antiparásitos y anti-trematodos.

Además de las combinaciones anteriores, está contemplado también combinaciones de los métodos y compuestos de la invención, como se describen en la presente memoria descriptiva, con otros remedios para la salud animal como elementos residuales, antiinflamatorios, antiinfecciosos, hormonas, preparaciones dermatológicas que incluyen antisépticos y desinfectantes e inmunobiológicos como vacunas y antiseros para la prevención de enfermedades.

Por ejemplo, estos antiinfecciosos incluyen uno o más antibióticos que son opcionalmente co-administrados durante el tratamiento usando los compuestos o métodos de la invención, por ejemplo, en una composición combinada y/o en formas de dosificaciones separadas. Los antibióticos conocidos en la técnica adecuados para estos fines incluyen, por ejemplo, los citados a continuación en la presente memoria descriptiva.

Un antibiótico útil es florfenicol, también conocido como D-(treo)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Otro compuesto antibiótico preferido es D-(treo)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-difluoroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Otro antibiótico útil es tianfenicol. Los procedimientos para la fabricación de estos compuestos antibióticos, y los intermedios útiles en estos procedimientos, se describen en los documentos US 4.311.857; US 4.582.918; US 4.973.750; US 4.876.352; US 5.227.494; US 4.743.700; US 5.567.844; US 5.105.009; US 5.382.673; US 5.352.832; y US 5.663.361. Han sido descritos otros análogos y/o profármacos de florfenicol y estos análogos pueden ser usados también en las composiciones y métodos de la presente invención (véase, por ejemplo la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. n° 2004/0082553 y la solicitud de patente de EE.UU. n° de serie 11/016.794.

Otro compuesto antibiótico útil es tilmicosina. La tilmicosina es un antibiótico macrólido que se define químicamente como 20-dihidro-20-desoxi-20-(cis-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-desmicosina y que se describe como referencia en el documento US 4.820.695.

Otro antibiótico útil para ser usado en la presente invención es tulatromicina. La tulatromicina puede ser identificada como 1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona, 13-[(2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-4-C-[(propilamino)metil]-alfa-L-ribohexopiranosil]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-1-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-beta-D-xilohexopiranosil]oxi]-, (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R). La tulatromicina puede ser preparada de acuerdo con los procedimientos expuestos en la publicación de patente de EE.UU n° 2003/0064939 A1.

Otros antibióticos para ser usados en la presente invención incluyen las cefalosporinas como, por ejemplo, ceftiofur, cefquinoma, etc. La concentración de la cefalosporina en la formulación de la presente invención varía opcionalmente entre aproximadamente 1 mg/ml y 500 mg/ml.

Otro antibiótico útil incluye las fluoroquinolonas como, por ejemplo, Enrofloxacina, danofloxacina, difloxacina, orbifloxacina y marbofloxacina. En el caso de enrofloxacina, puede ser administrada en una concentración de aproximadamente 100 mg/ml. La danofloxacina puede estar presente en una concentración de aproximadamente 180 mg/ml.

Otros antibióticos de macrólidos útiles incluyen compuestos de la clase de los cetólidos, o más específicamente, las azálidas. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en los documentos US 6.514.945, US 6.472.371, US 6.270.768, US 6.437.151, US 6.271.255, US 6.239.112, US 5.958.888, US 6.339.063 Y US 6.054.434.

Otros antibióticos útiles incluyen las tetraciclinas, particularmente clortetraciclina y oxitetraciclina. Otros antibióticos pueden incluir β -lactamas como penicilinas, por ejemplo, penicilina, ampicilina, amoxicilina o una combinación amoxicilana con ácido clavulánico y otros inhibidores de beta-lactamasa.

Formulación/aplicación para la salud animal

Las aplicaciones no agronómicas en el sector veterinario son mediante medios convencionales como mediante administración enteral en la forma, por ejemplo, de comprimidos, cápsulas, bebidas, preparaciones para rociar, granulados, pastos, bolos, procedimientos a través de alimentos o supositorios; o mediante administración parenteral, como mediante inyección (que incluye intramuscular, subcutánea, intravenosa o intraperitoneal) o implantes; mediante administración nasal; mediante administración tópica, por ejemplo, en la forma de inmersión o remojo, pulverización, lavado, revestimiento con un polvo o aplicación a una pequeña zona del animal y a través de artículos como collares para el cuello, marcas para las orejas, bandas para la cola, bandas para las extremidades o collares que comprenden compuestos o combinaciones de la invención.

El Compuesto 1 de la presente invención, o una combinación adecuada de este compuesto, puede ser administrado directamente al sujeto animal y/o indirectamente aplicándolo al entorno local en el que habita el animal (como el lecho, recintos o similares). La administración directa incluye poner en contacto la piel, pelos o plumas de un animal sujeto con el compuesto, o alimentando o inyectando el compuesto en el animal.

El Compuesto 1 de la presente invención puede ser administrado en una forma de liberación controlada, por ejemplo, en una forma de liberación lenta subcutánea o en la forma de un dispositivo de liberación controlada fijado a un animal como un collar antipulgas. Los collares para la liberación controlada de un agente insecticida para una protección a largo plazo contra una infestación de pulgas en un animal de compañía son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en los documentos US 3.852.416, US 4.224.901, US 5.555.848 y US 5.184.573.

Normalmente, una composición parasiticida según la presente invención comprende una mezcla de un compuesto de la invención con uno o más vehículos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes seleccionados con respecto a la vía prevista de administración (por ejemplo, administración oral, tópica o parenteral como inyección) y de acuerdo con la práctica estándar. Además, un vehículo adecuado se selecciona sobre la base de la compatibilidad con uno o más ingredientes activos de la invención, que incluyen consideraciones como la estabilidad relativa al pH y el contenido de humedad. Por tanto, es digna de ser considerada una composición para proteger un animal de una plaga de parásitos invertebrados que comprende una cantidad parasíticamente eficaz de un compuesto de la invención y al menos un vehículo.

Para una administración parenteral que incluye una inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, un compuesto de la presente invención puede ser formulado en suspensión, solución o emulsión en vehículos aceitosos o acuosos y puede contener adyuvantes como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados también para una inyección de bolos o una infusión continua. Las composiciones farmacéuticas para inyección incluyen acuosas de formas solubles en agua de los ingredientes activos (por ejemplo, una sal de un compuesto activo), preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles que contienen otros excipientes o elementos auxiliares, como es conocido en la técnica de la formulación farmacéutica. Adicionalmente, pueden ser preparadas suspensiones del compuesto activo en un vehículo lipófilo. Vehículos lipófilos adecuados incluyen ácidos grasos como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos como oleato de etilo y triglicéridos o materiales como liposomas. Las suspensiones para inyecciones acuosas pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Las formulaciones para inyección pueden ser presentadas en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes de dosis múltiples. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para una constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua esterilizada exenta de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas con anterioridad, el Compuesto 1 de la presente invención puede ser formulado también como una preparación de depósito. Estas formulaciones de acción a largo plazo pueden ser administradas mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular o subcutánea. El compuesto 1 de la presente invención puede ser formulado para esta vía de administración con materiales polímeros o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con resinas de intercambio iónico o en forma de derivados escasamente solubles como, sin limitación, una sal escasamente soluble.

Para una administración por inhalación, el compuesto 1 de la presente invención puede ser suministrado en la forma de una pulverización de aerosol usando un envase presurizado o un nebulizador y un propelente adecuado, por ejemplo, sin limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser controlada proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, para ser usadas en un inhalador o insuflador, pueden ser formuladas para que contengan una mezcla de polvos del compuesto y una base de polvo adecuada como lactosa o almidón.

El compuesto 1 de la presente invención se ha descubierto que tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables que proporcionan una disponibilidad sistémica a partir de una administración oral e ingestión. Por lo tanto, después de la ingestión por el animal que va a ser protegido, las concentraciones parasiticidas eficaces de los compuestos de la invención en la corriente sanguínea protegen al animal tratado de plagas chupadoras de sangre como pulgas, garrapatas y piojos. Por lo tanto, es digna de ser considerada una composición para proteger un animal de una plaga de parásitos invertebrados en una forma para administración oral (es decir, que comprende, además de una cantidad eficaz como parasiticida de un compuesto de la invención, uno o más vehículos seleccionados entre aglutinantes y materiales de carga adecuados para una administración oral y vehículos concentrados de alimentación).

Para una administración oral en la forma de soluciones (la forma más fácilmente disponible para una absorción), las emulsiones, suspensiones, pastas, geles, cápsulas, comprimidos, bolos, polvos, gránulos, bloques de retención en el rumen y de alimentos/agua/para lamer de un compuesto de la presente invención pueden ser formuladas con aglutinantes/materiales de carga que se conoce en la técnica que son adecuados para composiciones de administración oral como azúcares y derivados de azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), celulosa y derivados (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxixelulosa), derivados de proteínas (por ejemplo, zeína, gelatina) y polímeros sintéticos (por ejemplo, poli(alcohol vinílico) o polivinilpirrolidona). Si se desea, pueden ser añadidos lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), agentes disgregantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico) y colorantes o pigmentos. Las pastas y geles pueden contener también a menudo adhesivos (por ejemplo, goma arábiga, ácido algínico, bentonita, celulosa, goma de xantano, silicato de magnesio-aluminio coloidal) para ayudar a mantener la composición en contacto la cavidad oral y que no sea fácilmente expulsada.

Si las composiciones parasiticidas están en la forma de concentrados de alimentos, el vehículo se selecciona normalmente entre un alimento de elevado rendimiento, cereales alimenticios o concentrados de proteínas. Estas

composiciones que contienen concentrados alimenticios pueden comprender, además de los ingredientes parasiticidas activos, aditivos que favorezcan la salud o el crecimiento animal, mejorando la calidad de una carne de animales para matanza o de algún otro modo útiles para la explotación de animales. Estos aditivos pueden incluir, por ejemplo, vitaminas, antibióticos, productos quimioterapéuticos, bacteriostatos, fungistatos, coccidiostatos y hormonas.

El compuesto de la invención puede ser formulado también en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención usando, por ejemplo, bases convencionales para supositorios como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para una administración tópica están normalmente en la forma de un polvo, crema, suspensión, pulverización, emulsión, espuma, pasta, aerosol, ungüento, pomada o gel. Más típicamente, una formulación tópica es una solución soluble en agua que puede estar en la forma de un concentrado que es diluido antes de ser usado. Las composiciones parasiticidas adecuadas para una administración tópica comprenden normalmente un compuesto de la presente invención y uno o más vehículos adecuados por vía tópica. En aplicaciones de una composición parasiticida tópicamente al exterior de un animal o como una línea o puntos (tratamiento de "unción puntual"), el ingrediente activo se desplaza sobre la superficie del animal para cubrir la mayor parte o la totalidad de su área superficial externa. Como consecuencia, el animal tratado está particularmente protegido de plagas de invertebrados que se alimentan de la epidermis del animal como garrapatas, pulgas y piojos. Por lo tanto, las formulaciones para una administración tópica localizada comprenden a menudo al menos un disolvente orgánico para facilitar el transporte del ingrediente activo sobre la piel y/o para la penetración en la epidermis del animal. Los vehículos en estas formulaciones incluyen propilenglicol, parafinas, compuestos aromáticos, ésteres como miristato de isopropilo, glicol-éteres, alcoholes como etanol, n-propanol, 2-octil-dodecanol o alcohol oleílico; soluciones en ésteres como ácidos monocarboxílicos, como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, éster oxálico de ácido láurico, éster oleílico de ácido oleico, éster decílico de ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, ésteres de ácido caproico y alcoholes grasos saturados de cadena larga C₁₂-C₁₈; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico de ácido adípico, adipato de di-n-butilo o soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo, glicoles. Puede ser ventajoso que esté presente también un inhibidor de la cristalización o un dispersante conocido en la industria farmacéutica o cosmética.

Una formulación de vertido puede ser preparada también para la represión de parásitos en un animal o explotación agrícola. Las formulaciones para verter de esta invención pueden estar en la forma de un líquido, polvo, emulsión, espuma, pasta, aerosol, ungüento, pomada o gel. Normalmente, la formulación para verter es líquida. Las formulaciones para verter pueden ser eficazmente aplicadas a ovejas, ganado, cabras, otros rumiantes, camélidos, cerdos y caballos. La formulación para verter es aplicada normalmente vertiendo en una o varias líneas o en una unción puntual de la línea media dorsal (dorso) o el lomo de un animal. Más normalmente, la formulación es aplicada vertiéndola a lo largo del dorso del animal, siguiendo la columna vertebral. La formulación puede ser aplicada también al animal por otros métodos convencionales que incluyen frotar un material impregnado sobre al menos una pequeña zona del animal o aplicarlo usando un aplicador disponible en el comercio, por medio de una jeringuilla, pulverizando o usando un marcador de pulverización. Las formulaciones para verter incluyen vehículos y pueden incluir también uno o más ingredientes adicionales. Ejemplos de ingredientes adicionales adecuados son estabilizadores y antioxidantes, agentes de extensión, conservantes, favorecedores de la adhesión, solubilizadores activos como ácido oleico, modificadores de la viscosidad, bloqueadores o absorbedores UV y colorantes. Los agentes tensioactivos, que incluyen agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfólicos, pueden incluirse en estas formulaciones.

Las formulaciones de esta invención incluyen normalmente un antioxidante, como BHT (hidroxitoluenobutilado). El antioxidante está presente generalmente en cantidades de 0,1-5% (peso/volumen). Algunas de las formulaciones requieren un solubilizador, como ácido oleico, para disolver el agente activo, particularmente si se usa espionad. Los agentes extensores comunes usados en estas formulaciones para verter son: IPM, IPP, ésteres caprílicos/de ácido cáprico y alcoholes grasos saturados C₁₂-C₁₈, ácido oleico, éster oleílico, oleato de etilo, triglicéridos, aceites de silicona y DPM. Las formulaciones para verter de esta invención se preparan según técnicas conocidas. Cuando la preparación para verter es una solución, el parasiticida/insecticida se mezcla con el excipiente o vehículo, usando calor y agitación cuando sea necesario. Los ingredientes auxiliares o adicionales pueden ser añadidos a la mezcla de agente activo y vehículo o pueden ser mezclados con el agente activo antes de la adición del vehículo. Si la preparación para verter es una emulsión o suspensión, estas formulaciones se preparan análogamente usando técnicas conocidas.

Pueden ser empleados otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos relativamente hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o excipientes de suministro para fármacos hidrófobos. Además, si es necesario se pueden usar disolventes orgánicos como dimetilsulfóxido.

Para aplicaciones agronómicas, la tasa de aplicación requerida para una represión eficaz (es decir, "cantidad biológicamente eficaz") dependerá de factores como las especies de invertebrados que van a ser reprimidos, el ciclo de vida de la plaga, fase de vida, su tamaño, localización, estación del año, cultivo hospedante o animal, comportamiento de alimentación, comportamiento de apareamiento, humedad ambiental, temperatura y similares. Bajo circunstancias normales, son suficientes tasas de aplicación de aproximadamente 0,01 a 2 kg de ingredientes

- 5 activos por hectárea para reprimir plagas en ecosistemas agronómicos, pero ser suficiente tan poco como 0,0001 kg/hectárea o se puede necesitar tanto como 8 kg/hectárea. Para aplicaciones no agronómicas, las tasas de uso eficaces variarán en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 50 mg/metro cuadrado, pero puede ser suficiente tan poco 0,1 mg/metro cuadrado o se puede necesitar tanto como 150 mg/metro cuadrado. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad biológicamente eficaz necesaria para el nivel deseado de represión de plaga de invertebrados.
- 10 En general, para un uso veterinario, un compuesto de la invención es administrado en una cantidad eficaz como parasiticida a un animal que va a ser protegido de parásitos invertebrados. Una cantidad eficaz como parasiticida es la cantidad de ingrediente activo para conseguir un efecto observable que disminuya la aparición o actividad de la plaga de parásito invertebrado diana. Un experto en la técnica apreciará que la dosis parasíticamente eficaz puede variar para los diversos compuestos y composiciones de la presente invención, el efecto parasítico deseado y la duración, la especie de la plaga de invertebrado diana, el animal que va a ser protegido, el modo de aplicación y similares y la cantidad necesaria para conseguir un resultado particular se puede determinar a través de una simple experimentación.
- 15 Para una administración oral a animales de temperatura uniforme, la dosis diaria de compuesto 1 de la presente invención varía normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, más normalmente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso de cuerpo del animal. Para una administración tópica (por ejemplo, dérmica), las preparaciones líquidas y pulverizaciones contienen de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 5.000 ppm, más normalmente de aproximadamente 1 ppm a
- 20 aproximadamente 3.000 ppm de compuesto 1 de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida, caracterizado por un modelo de difracción por rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ

20
17,433
18,586
20,207
20,791
21,41
22,112
23,182
24,567
27,844

- 5 2. Una composición que comprende el polimorfo de la reivindicación 1 y al menos un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, comprendiendo además opcionalmente dicha composición al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.
3. Una composición para proteger un animal de una plaga de parásitos de invertebrados que comprende una cantidad eficaz como parasiticida del polimorfo de la reivindicación 1 al menos un vehículo.
- 10 4. La composición de la reivindicación 3, en una forma de dosificación para administración oral.
5. Un método para reprimir una plaga de invertebrados, que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz del polimorfo de la reivindicación 1, con la condición de que el método no es un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
6. El método de la reivindicación 5, en el que el entorno es una planta.
- 15 7. El polimorfo de reivindicación 1, para ser usado en la represión de una plaga de invertebrados.

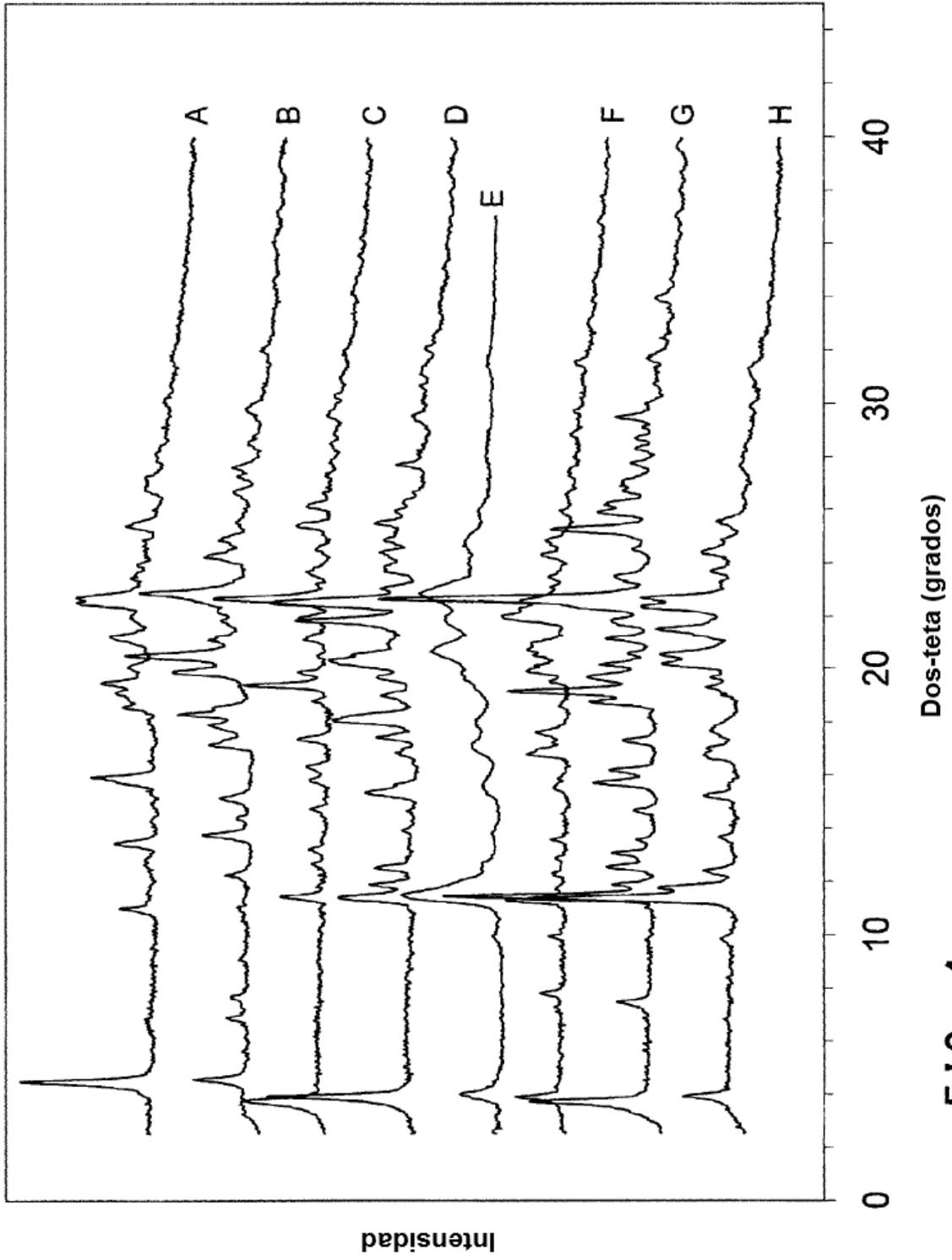


FIG. 1