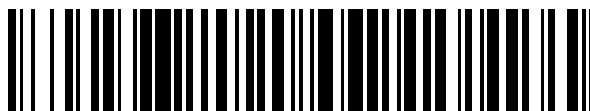


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 813**

51 Int. Cl.:

C07D 213/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A01N 37/18 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2012 PCT/US2012/044476**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO2013003505**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2012 E 12737648 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2723716**

54 Título: **Compuestos y composiciones de éter amido-piridílico y uso contra los parásitos**

30 Prioridad:

27.06.2011 US 201161501492 P

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

22.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MENG, CHARLES, Q.;
MURRAY, CLARE, LOUISE;
BLUHN-CHERTUDI, ITTA;
SOUKRI, MUSTAPHA y
JOHNSON, MARY, GEORGE**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones:

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

ES 2 618 813 T3

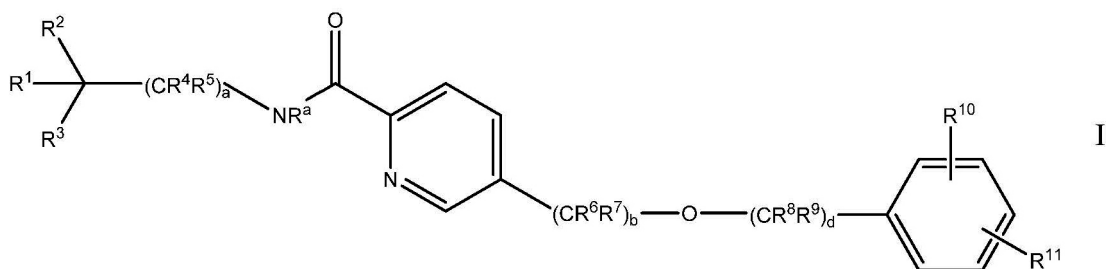
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones de éter amido-piridílico y uso contra los parásitos

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] El objeto desvelado en la presente memoria descriptiva se dirige a compuestos de éter 2-amido-piridílico de la fórmula I:



10

en la que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^a , a , b y d son tal como se describe en la presente memoria descriptiva, composiciones que comprenden los compuestos de la fórmula I, procedimientos para su preparación y dichos compuestos para su uso contra los parásitos.

15

ANTECEDENTES

[0002] Los animales como los mamíferos y las aves son a menudo propensos a infestaciones por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, como los insectos, y endoparásitos como las filarias y los gusanos. Los animales domesticados, como gatos y perros, a menudo están infestados por uno o más de los siguientes ectoparásitos: pulgas del gato y del perro (*Ctenocephaluros felis*, *Ctenocephaluros sp.* y similares), garrapatas (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyoma sp.* y similares) y ácaros (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.* y similares), piojos (*Trichodectes sp.*, *Cheiletiella sp.*, *Lignonathus sp.* y similares), mosquitos (*Aedes sp.*, *Culex sp.*, *Anopheles sp.* y similares) y moscas (*Hematobia sp.*, *Musca sp.*, *Stomoxis sp.*, *Dermatobia sp.*, *Coclyomia sp.* y similares).

[0003] Las pulgas suponen un problema especial dado que no sólo influyen negativamente en la salud del animal o el ser humano, sino que además provocan una gran carga de estrés psicológico. Por otra parte, las pulgas son también vectores de agentes patógenos en los animales, como la tenia del perro (*Dipylidium caninum*), y en los seres humanos.

[0004] De forma similar, las garrapatas son también perjudiciales para la salud física y psicológica del animal o el ser humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos, agentes que provocan enfermedades en los seres humanos y en los animales. Entre las enfermedades importantes que están causadas por garrapatas se incluyen la borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), las babesiosis (o piroplasmosis causadas por *Babesia sp.*) y las rickettsiosis (también conocidas como fiebre exantemática de las Montañas Rocosas). Además las garrapatas liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el hospedador. Ocasionalmente, estas toxinas son mortales para el hospedador.

[0005] Por otra parte, los ácaros y los piojos son especialmente difíciles de combatir ya que existen sustancias muy poco activas que actúan sobre estos parásitos y requieren un tratamiento frecuente.

[0006] Análogamente, los animales de granja son también propensos a sufrir infestaciones por parásitos. Por ejemplo, el ganado vacuno se ve afectado por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy prevalente entre los animales de granja es una garrapata del género *Boophilus*, especialmente la de las especies *microplus* (garrapata del buey), *decoloratus* y *anulatus*. Las garrapatas, como *Boophilus microplus*, son especialmente difíciles de controlar ya que viven en el pasto en el que se alimentan los animales de granja. A continuación se enumeran otros parásitos importantes del ganado vacuno y ovino en orden decreciente de importancia: miasis como

Dermatobia hominis (conocida como Borna en Brasil) y *Cochlyomyia hominivorax* (gusano barrenador del ganado); miasis de las ovejas como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como mosca califórida en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Estas son moscas cuya larva constituye el parásito del animal; las moscas propiamente dichas, es decir aquellas cuya fase adulta constituye el parásito, como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); 5 piojos como *Linognathus vitulorum*, etc.; y ácaros como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y en la técnica se conocen bien otros ectoparásitos que son perjudiciales para los animales y los seres humanos. Entre ellos se incluyen, por ejemplo, las larvas dípteras migratorias.

[0007] Los animales y los seres humanos sufren también infecciones endoparasitarias que incluyen, por 10 ejemplo, helmintiasis que es causada muy frecuentemente por un grupo de gusanos parásitos descritos como nematodos o gusanos redondos. Estos parásitos provocan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y vacas y afectan además a los animales domésticos y las aves de corral. Otros parásitos que aparecen en el tracto gastrointestinal de los animales y los seres humanos incluyen *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos que están presentes en la sangre u 15 otros tejidos y órganos tales como gusanos de tipo filaria y las fases extraintestinales de *Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*. El documento EP-2.151.437-A1 describe compuestos de benzamida sustituidos con Isoxazolina como agentes de control de plagas. El documento WO-2010/151.797 describe una clase de compuestos que se dirigen a los embriones de gusanos parásitos.

20 **[0008]** En la técnica existen muchos insecticidas para tratar los parásitos. Estos insecticidas varían en su eficacia frente a un determinado parásito así como en su coste. Sin embargo los resultados de estos insecticidas no son siempre satisfactorios debido, por ejemplo, al desarrollo de resistencia por el parásito al agente terapéutico, como es el caso, por ejemplo, de los carbamatos, los compuestos organofosforados y los piretroides. Así, en la técnica existe la necesidad de un tratamiento y protección más eficaces de los animales con formulaciones 25 antiparasitarias, por ejemplo mamíferos, peces y aves para una amplia diversidad de parásitos. Por otra parte, existe en la técnica la necesidad de una formulación antiparasitaria que sea fácil de usar en cualquier tipo de animal doméstico, con independencia de su tamaño y de la naturaleza de su pelaje, y que no tenga que asperjarse por todo el cuerpo del mamífero, el pez o el ave. Lo que se necesita son compuestos que sean eficaces frente a una diversidad de plagas, en particular para el control de endoparásitos o ectoparásitos en o sobre los animales.

30 **BREVE RESUMEN**

[0009] La presente descripción se basa, en parte, en resultados inesperados de que los compuestos de la 35 fórmula I tienen eficacia frente a una diversidad de plagas que incluyen ectoparásitos o endoparásitos o ambos.

[0010] En una realización, el objeto desvelado en la presente memoria descriptiva se dirige a compuestos de la fórmula I.

40 **[0011]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición parasiticida que comprende un compuesto de la invención y un soporte.

[0012] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de la infección o infestación de un animal por uno o más parásitos.

45 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

[0013] Se ha descubierto que los compuestos de éter 2-amido-piridílico y las composiciones de los mismos desvelados en la presente memoria descriptiva tienen actividad frente a las plagas, en particular endoparásitos o 50 ectoparásitos o ambos. Los compuestos de la fórmula I desvelados en la presente memoria descriptiva son útiles contra las plagas directamente o pueden usarse en las zonas que las plagas infestan o es probable que lleguen a infestar. Los compuestos son útiles también para su aplicación a los animales con el fin de tratar o prevenir infestaciones por parásitos o infecciones. Esto incluye procedimientos para prevenir y/o tratar una infestación o infección por parásitos en un animal, y el uso de los compuestos en el tratamiento de una infestación o infección por parásitos en un animal o el uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infestación o infección por 55 parásitos en un animal.

I. Definiciones

[0014] Los compuestos de la invención pretenden comprender mezclas racémicas, estereoisómeros

específicos y formas tautoméricas del compuesto. Otro aspecto de la invención es una forma de sal del compuesto de la invención.

- [0015]** El término "sujeto" o "animal" tal como se usa en la presente memoria descriptiva incluye animales de sangre caliente y de sangre fría tales como mamíferos, aves y peces. Los ejemplos de mamíferos incluyen pero no se limitan a los seres humanos, vacas, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, burros, perros, gatos y otros mamíferos de ganado o domésticos. Los ejemplos de aves incluyen pavos, pollos, avestruces y otras aves de cría o domésticas.
- 10 **[0016]** Tal como se refiere en la presente descripción, el término "plaga" o "parásito" incluye artrópodos, gasterópodos y nematodos. El término "artrópodo" incluye insectos, ácaros, arañas, escorpiones, ciempiés, milpiés; cochinillas y sínfilos. El término "gasterópodo" incluye caracolas, babosas y otros Stylommatophora. El término "helmintos" incluye gusanos de los filos de los nematelmintos, platelmintos y acantocéfalos tales como: gusanos redondos, gusanos del corazón y nematodos fitófagos (Nematoda), trematodos (Trematoda), gusanos acintados (Cestoda) y acantocéfalos. También se incluyen específicamente los endoparásitos y los ectoparásitos.
- 15 **[0017]** Para los fines de la presente solicitud, salvo que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, los siguientes términos químicos tienen la terminología citada a continuación:

- 20 (1) Alquilo se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas y grupos de hidrocarburos cíclicos; las referencias a grupos alquilo individuales son específicas para la cadena lineal (por ejemplo, butilo = n-butilo). En una realización de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1 a 20, en otras realizaciones de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1 a 12, de 1 a 10 o de 1 a 8 átomos de carbono. En otra realización de alquilo más, el número de átomos de carbono es de 1 a 4 átomos de carbono. También se contemplan otros intervalos de números de
- 25 carbonos dependiendo de la localización de la fracción alquilo en la molécula;
Los ejemplos de alquilo C₁-C₁₀ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimeteiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Por ejemplo, alquilo C₁-C₄ significa metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimeteiletilo.
- Los grupos alquilo cíclicos, que están formados por alquilos, pueden referirse como "cicloalquilo" e incluyen aquéllos con de 3 a 10 átomos de carbono que tienen uno o varios anillos fusionados. Los ejemplos no limitativos de grupos
- 35 cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.
Los grupos alquilo y cicloalquilo descritos en la presente memoria descriptiva pueden estar sustituidos o sin sustituir con una o más fracciones seleccionadas entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter,
- 40 haluro ácido, anhídrido, oxima, hidrocina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sean sin proteger, o protegidos en caso necesario, como conocen los expertos en la materia, por ejemplo, según se enseña en Greene, y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, tercera edición, 1999.
- 45 (2) Alquenilo se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es de 1 a 3, en otra realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es uno. En una realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-20, en otras realizaciones de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-12, 2-10 ó 2-8. En otra realización más de alquenilo, el número de átomos de carbono es de 2 a 4. También se contemplan otros intervalos de dobles enlaces
- 50 de carbono-carbono y números de carbonos dependiendo de la localización de la fracción alquenilo en la molécula;
Los grupos "alquenilo C₂-C₁₀" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-
- 55 butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo,

1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

(3) Alquinilo se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es de 1 a 3; en otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es uno. En una realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es de 2 a 20, en otras realizaciones de alquinilo, el número de átomos de carbono es de 2 a 12, de 2 a 10 o de 2 a 8. En otra realización más de alquinilo, el número de átomos de carbono es de 2 a 4. También se contemplan otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbonos dependiendo de la localización de la fracción de alquenilo en la molécula;

Por ejemplo, el término "alquinilo C₂-C₁₀" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo de hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etilnilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.

(4) Arilo se refiere a una estructura de anillo carbocíclico aromático C₆-C₁₄ que tiene un único anillo o múltiples anillos fusionados. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo y naftilo. En algunas realizaciones arilo incluye tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir por una o más fracciones seleccionadas entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinito, alquenilsulfinito, alquinil-sulfinito, haloalquilsulfinito, haloalquenilsulfinito, haloalquinilsulfinito, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquil-sulfonilo, haloalquenilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino, di(alquinil)amino, o SF₅. En una realización de arilo, la fracción es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo; en otra realización de arilo, la fracción es fenilo. Arilo se refiere a un arilo sustituido en dos sitios adyacentes.

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

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

(7) Ciclo como prefijo (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo) se refiere a una estructura en anillo cíclico saturada o insaturada que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo cuyo alcance pretende ser separado y distinto de la definición de arilo anterior. En una realización de ciclo, el intervalo de tamaños del anillo es de 4 a 7 átomos de carbono; en otra realización de ciclo el intervalo de tamaños del anillo es de 3 a 4. También se contemplan otros intervalos de números de carbonos dependiendo de la localización de la fracción ciclo- en la molécula;

(8) Halógeno significa los átomos flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, tal como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos grados de sustituciones desde una sustitución única a una sustitución perhalo (por ejemplo, tal como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH₂Cl), diclorometilo (-CHCl₂), triclorometilo (-CCl₃));

(9) Heterociclo, heterocíclico o heterociclo- se refiere a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o el sistema de anillos.

(10) Heteroarilo se refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre en el anillo, preferentemente de 1 a 4 heteroátomos, o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o

5 múltiples anillos fusionados siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del anillo heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridacínilo, pirimidínilo, triacínilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, furanilo, tienilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzofuranilo, y benzotienilo. Los anillos de heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir por una o más fracciones tal como se ha descrito anteriormente para el arilo.

10

[0018] Los grupos monocíclicos, heterocíclicos o heteroarilo también incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperacínilo, 2-oxopiperacínilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepínilo, azepínilo, 4-piperidonilo, piridinilo, piracínilo, piridacínilo,

15 tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfóxido, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, y similares.

[0019] Los grupo heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo,

20 indolicínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalínilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (como, por ejemplo furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo), furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (como, por ejemplo, 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

[0020] Los grupo heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, carbazolilo, bencidolilo,

25 fenantrolinilo, acridínilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

[0021] Salvo que se indique específicamente lo contrario o sea evidente por el contexto, "agente activo" o "ingrediente activo" o "agente terapéutico" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un compuesto de éter 2-amidopiridílico tal como se desvela en la presente memoria descriptiva u otro activo en

30 combinación con uno o más compuestos de éter 2-amidopiridílico.

[0022] Se observa además que la invención no pretende comprender dentro del alcance de la invención ningún producto, proceso de fabricación del producto o procedimiento de uso del producto desvelado previamente, que cumpla con la descripción escrita y los requisitos de capacitación del USPTO (35 U.S.C. 112, primer apartado) o

35 la EPO (Artículo 83 del CPE), de tal forma que el o los solicitantes se reservan el derecho y desvelan por el presente documento un descargo de responsabilidad de cualquier producto, procedimiento de preparación del producto o proceso de uso del producto descrito previamente.

[0023] Debe observarse que en la presente descripción y en particular en las reivindicaciones y/o párrafos,

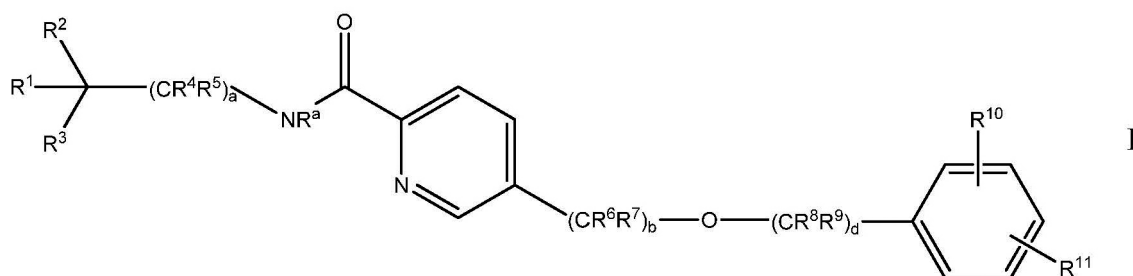
40 términos como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la legislación de patentes de EE.UU.; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye", y similares; y que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tienen el significado que se les aplica en la legislación de patentes de EE.UU., por ejemplo, permiten elementos no enumerados explícitamente, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una

45 nueva característica de la invención.

II. Compuestos

[0024] En una realización, el objeto desvelado en la presente memoria descriptiva se dirige a un compuesto

50 de la fórmula I:



en el que,

- 5 R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, haloalcoxicarbonilo, alquiltiocarbonilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxicarbonilo y haloalcoxicarbonilo;
 R¹ es hidrógeno o alquilo;
 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo,
 10 haloalquilo, alcoxialquilo, alqueno, alquino, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo y ciano, o R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cíclico, heterocíclico o heteroaromático de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir, en el que cada uno de los sustituyentes puede ser con independencia de los demás ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino;
 15 a es un número entero de cero a cuatro,
 b es un número entero de cero a cuatro,
 d es un número entero de cero a cuatro,
 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquilo, alquioxialquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfoniloxialquilo, nitro,
 20 alquiltio, haloalquiltio, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino y diamino;
 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, halógeno, tior, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, fenoxi, alcoxi, cicloalquilo, haloalcoxi, formilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, sulfonilo, sulfino, y fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, ariltio sustituido o
 25 sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes, independientes unos de otros, pueden ser uno o más entre ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi y alquilaminoalquilo, siempre que,
 30 al menos uno entre b y d es distinto de cero, y
 al menos uno de R¹⁰ y R¹¹ es distinto de hidrógeno.

[0025] Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquellos en que:

- 35 R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆(C₁₋₆)alquilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alcoxicarbonilo, alquiltiocarbonilo C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquilo, alquiltio C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquiltio, alcoxi C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alcoxi(C₁₋₆)alquilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆ y halo(C₁₋₆)alcoxicarbonilo;
 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 40 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquilo, alcoxi(C₁₋₆)alquilo, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo y ciano,
 o R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cíclico, heterocíclico o heteroaromático de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir, en el que cada uno de los sustituyentes puede ser con independencia de
 45 los demás ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquilo, alquiltio C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquiltio, alcoxi C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alcoxi, amino, alquilamino C₁₋₆ y di(alquilo C₁₋₆)amino;
 a es un número entero de cero a cuatro,
 b es un número entero de cero a cuatro,

d es un número entero de cero a cuatro,

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, hidroxialquilo, alquiltio C₁₋₆(C₁₋₆)alquilo, halo(C₁₋₆)alquilo, alquiloxi C₁₋₆(C₁₋₆)alquilo, alquilsulfinil C₁₋₆(C₁₋₆)alquilo, alquilsulfonil C₁₋₆(C₁₋₆)alquilo, C₁₋₆ alquilsulfoniloxi(C₁₋₆)alquilo, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquiltio, alcoxi C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alcoxi, amino, alquilamino, y di(alquilo C₁₋₆)amino;

- 5 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, halógeno, tiol, alquilamino, dialquilamino, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo, halo(C₁₋₆)alquilo, alquiltio C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquiltio, ariltio, alcoxi C₁₋₆, fenoxi, alcoxi(C₁₋₆)alcoxi, ciclo C₃₋₇ (C₁₋₆)alquiloxi, halo(C₁₋₆)alcoxi, formilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfino y fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, ariltio sustituido o sin sustituir, ariloxi sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes, independientes unos de otros, pueden ser uno o más entre ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquilo, alquiltio C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquiltio, alcoxi C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alcoxi, amino, alquilamino, di(alquilo C₁₋₆)amino, alquilamino C₁₋₆(C₁₋₆)alcoxi, C₁₋₆ dialquilamino(C₁₋₆)alcoxi y alquilamino C₁₋₆(C₁₋₆)alquilo,
- 10 siempre que,
- 15

al menos uno entre b y d es distinto de cero, y
al menos uno de R¹⁰ y R¹¹ es distinto de hidrógeno.

- 20 **[0026]** Las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva son permisibles sólo si dichas combinaciones producen compuestos estables.

- [0027]** Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquéllos en que b es uno y d es cero, b es dos y d es cero, b es uno y d es uno, b es cero y d es uno, o b es cero y d es dos. En estos compuestos preferidos, es más
25 preferible que a sea uno o dos.

- [0028]** Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen cualquier compuesto de la fórmula I en el que a es uno o dos. También se prefieren compuestos en los que a es cero, siempre que cuando R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan entre el grupo que consiste en cloro y metilo, entonces:

- 30 i) d es distinto de cero, o
ii) R^a es distinto de alquilo C₁₋₆, o
iii) R² y R³ cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un anillo distinto de ciclopentilo o ciclohexilo.

- 35 **[0029]** Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquéllos en que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, hidroxialquilo, halo(C₁₋₆)alquilo, alcoxi C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alcoxi y fenilo sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes, independientes unos de otros, pueden ser uno o más entre halógeno, alquilo C₁₋₆, halo(C₁₋₆)alquilo, alcoxi C₁₋₆ o halo(C₁₋₆)alcoxi. Más preferentemente, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno
40 independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, bromo, cloro, fluoro, metilo, etilo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

- [0030]** Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquéllos en que a es uno, R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno, b es cero, uno o dos, y d es cero, uno o dos. En estos compuestos preferidos, se prefiere también que b sea uno o dos, d sea cero, y R⁶ y R⁷ en cada caso sean los dos hidrógeno. En estos compuestos preferidos, se prefiere también que d sea uno o dos, b sea cero, y R⁸ y R⁹ en cada caso sean los dos hidrógeno. En estos compuestos preferidos, se prefiere también que b sea uno o dos, R⁶ y R⁷ en cada caso sean los dos hidrógeno, d sea uno o dos, y R⁸ y R⁹ en cada caso sean los dos hidrógeno.

- 50 **[0031]** Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquéllos en que R¹ es hidrógeno o metilo, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino y alquiltio C₁₋₆, o R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cíclico, heterocíclico o heteroaromático de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir. En
55 estos compuestos preferidos, se prefiere también que R² y R³ se seleccionen cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alquiltio C₁₋₆. En estos compuestos preferidos, es preferible que R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos formen una piridina o un compuesto cíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir. Más preferentemente, R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo,

tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxano, piperacino, homopiperacino, azetidino, oxetano, tietano, homopiperidino, oxepano, tiepano, 2-pirrolino, 3-pirrolino, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, ditiano, ditiolano y dihidrotieno sustituido o sin sustituir. Con la máxima preferencia, R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo o 4-morfolino sustituido o sin sustituir.

[0032] Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquéllos en que R^a es hidrógeno.

[0033] Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquéllos en que R¹ es hidrógeno o metilo.

10

[0034] Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen aquéllos en que R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino y alquiltio C₁₋₆, o R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cíclico, heterocíclico o heteroaromático de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir. Cuando R² y R³ son tomados junto con el carbono al que están unidos, los anillos preferidos son pirrolidino, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotieno, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxano, piperacino, homopiperacino, azetidino, oxetano, tietano, homopiperidino, oxepano, tiepano, 2-pirrolino, 3-pirrolino, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, ditiano, ditiolano y dihidrotieno sustituido o sin sustituir. Los compuestos preferidos incluyen aquéllos en que R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo o 4-morfolino sustituido o sin sustituir. Los compuestos preferidos incluyen aquéllos en que R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alquiltio C₁₋₆.

15

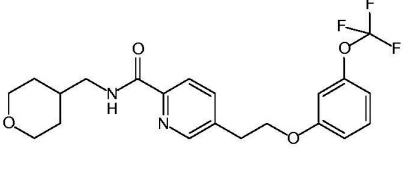
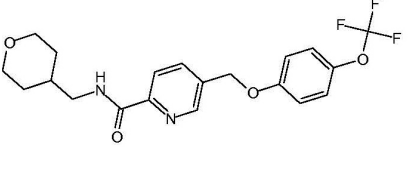
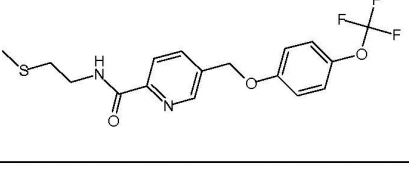
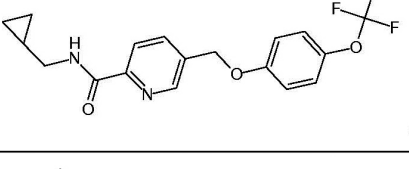
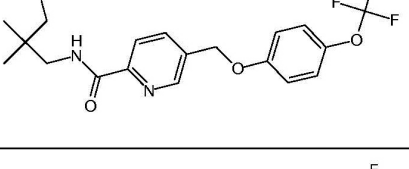
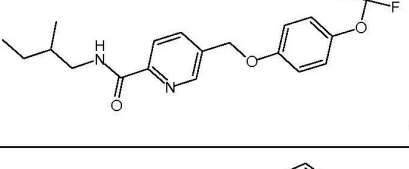
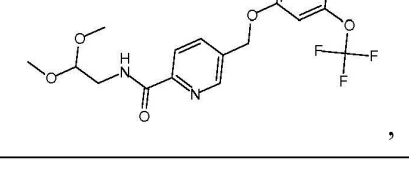
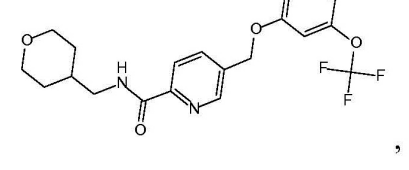
20

[0035] Los compuestos preferidos de la fórmula I incluyen los siguientes:

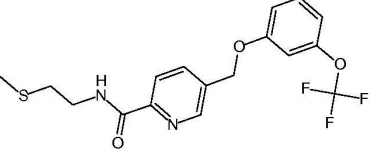
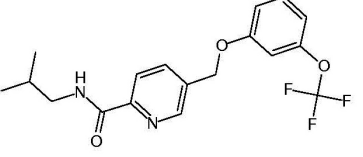
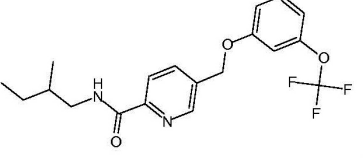
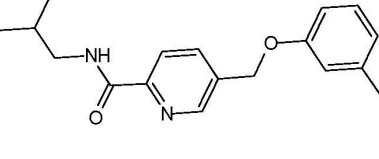
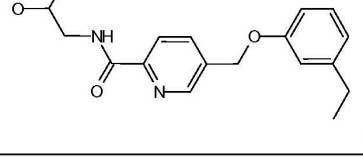
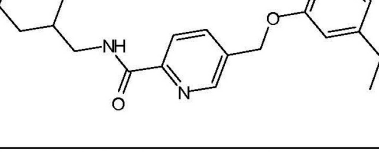
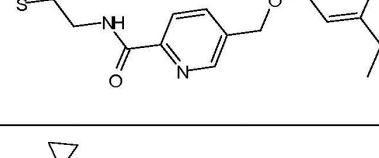
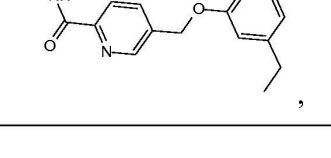
25

	4
	5
	9
	10
	12
	13
	14

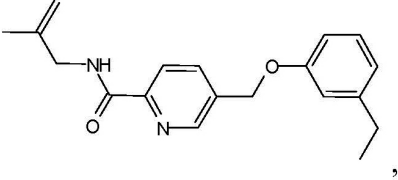
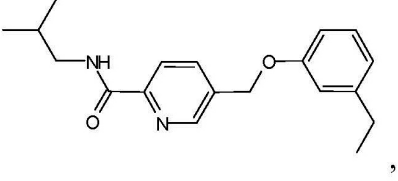
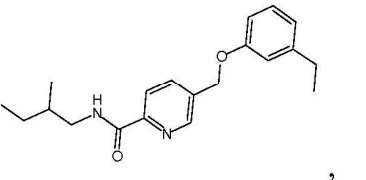
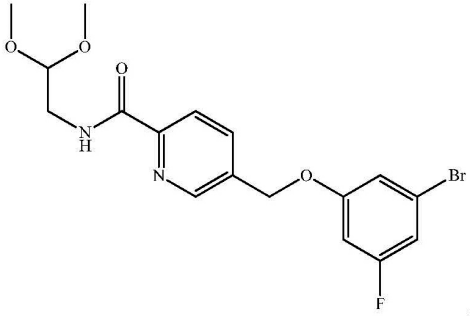
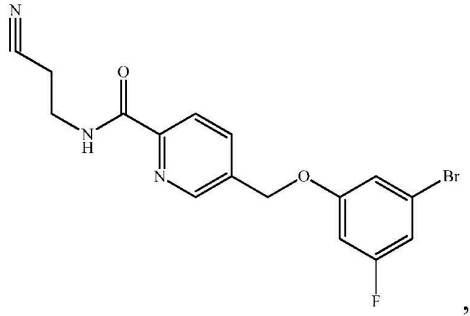
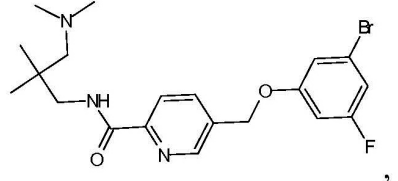
(continuación)

	<p>15</p>
	<p>24</p>
	<p>28</p>
	<p>33</p>
	<p>37</p>
	<p>41</p>
	<p>44</p>
	<p>47</p>

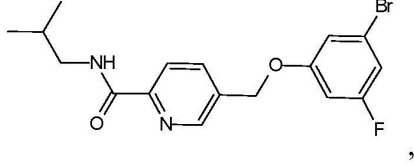
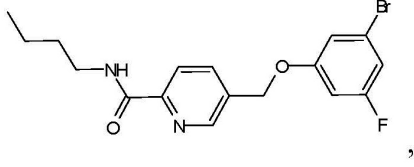
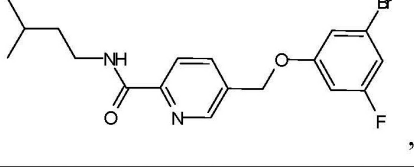
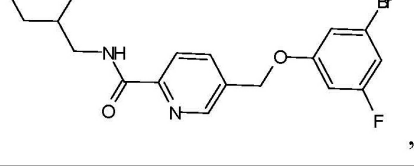
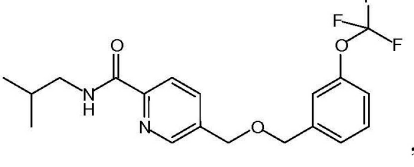
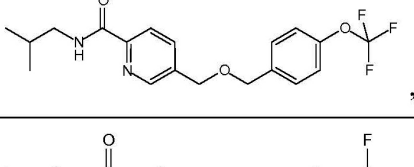
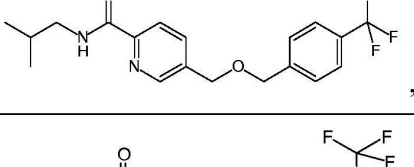
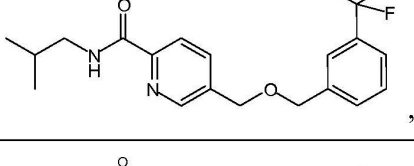
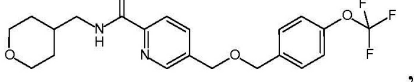
(continuación)

	<p>49</p>
	<p>54</p>
	<p>56</p>
	<p>63</p>
	<p>65</p>
	<p>68</p>
	<p>70</p>
	<p>73</p>

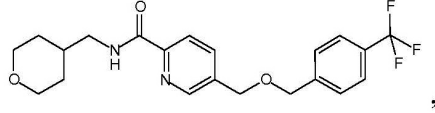
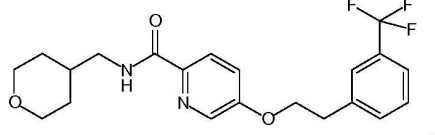
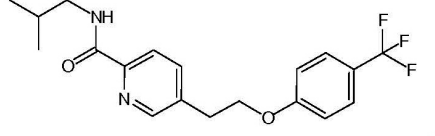
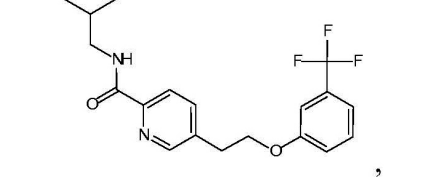
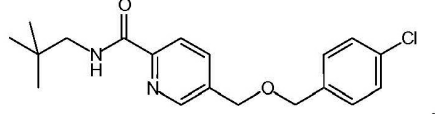
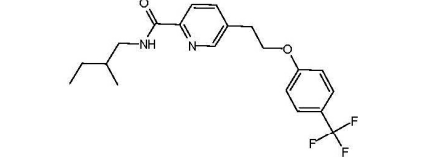
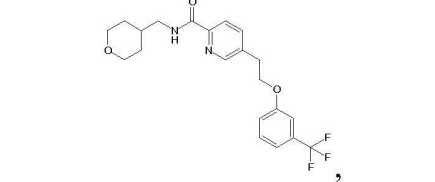
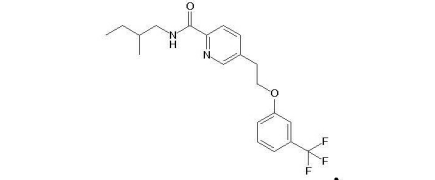
(continuación)

	76
	77
	78
	107
	108
	124

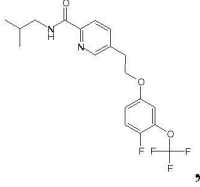
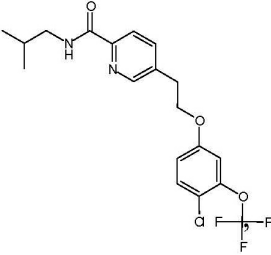
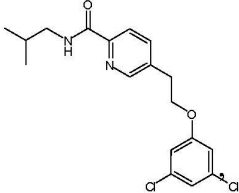
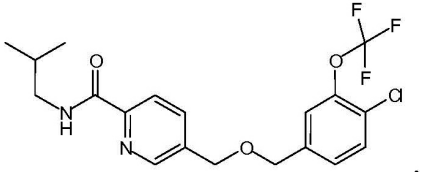
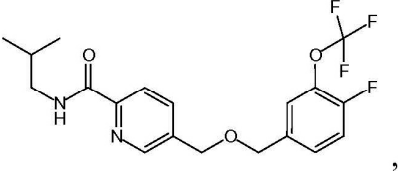
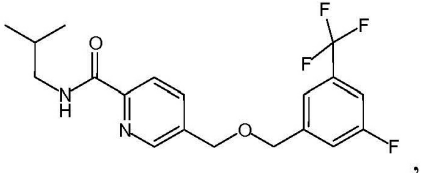
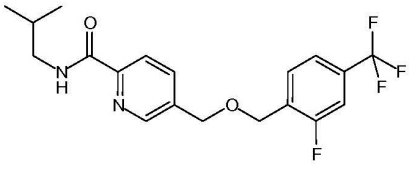
(continuación)

	125
	127
	129
	130
	132
	133
	134
	135
	138

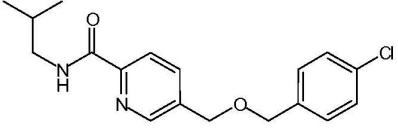
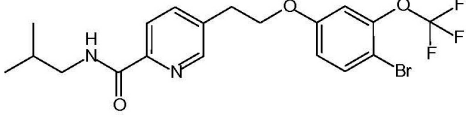
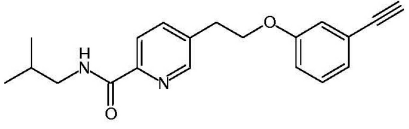
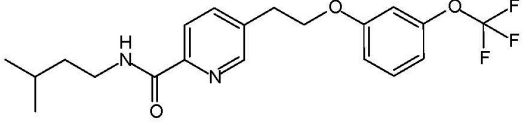
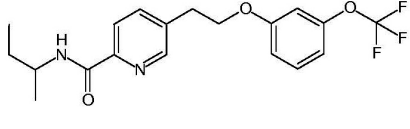
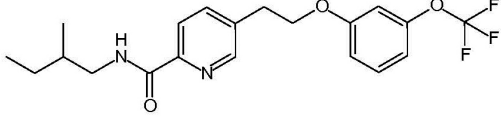
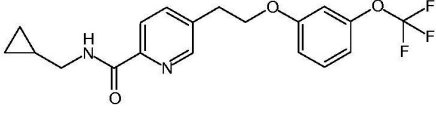
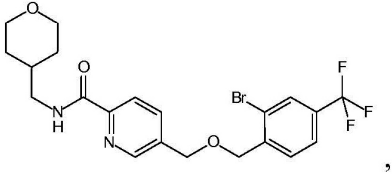
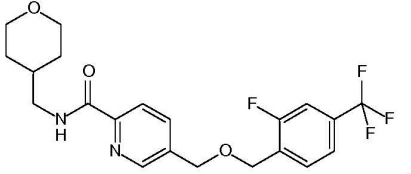
(continuación)

	140
	205
	206
	209
	216
	219
	220
	221

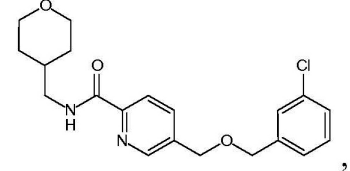
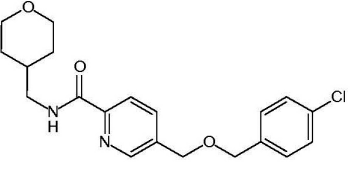
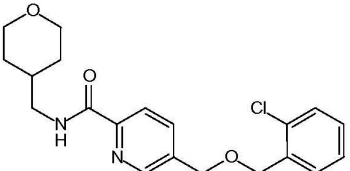
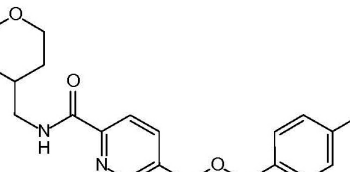
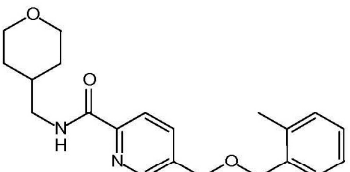
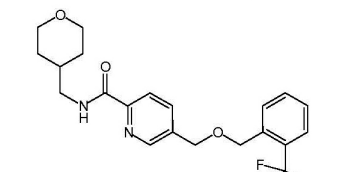
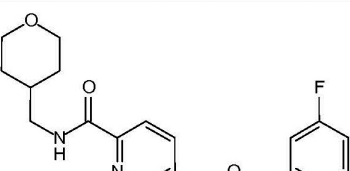
(continuación)

	<p>222</p>
	<p>223</p>
	<p>225</p>
	<p>227</p>
	<p>228</p>
	<p>229</p>
	<p>232</p>

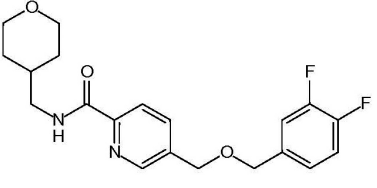
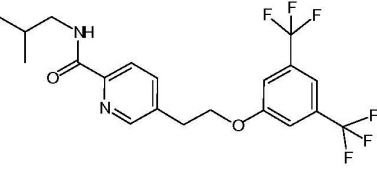
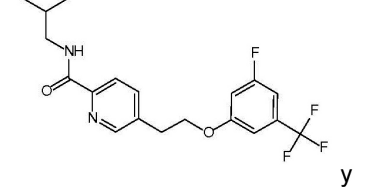
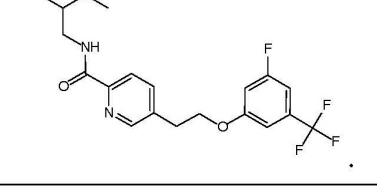
(continuación)

	234
	237
	238
	240
	241
	242
	243
	256
	257

(continuación)

	<p>258</p>
	<p>259</p>
	<p>260</p>
	<p>263</p>
	<p>264</p>
	<p>266</p>
	<p>268</p>

(continuación)

	270
	275
	278
	279

En una realización, el objeto desvelado en la presente memoria descriptiva se dirige a formas de estado sólido de los compuestos de la invención que consisten en formas cristalinas que incluyen monocristales, nanocristales, co-cristales, complejos moleculares, hidratos, anhidratos, solvatos, desolvatos, clatratos y complejos de inclusión y formas no cristalinas que incluyen vidrio no cristalino y formas amorfas no cristalinas.

[0036] Otros compuestos útiles de la fórmula I se describen en otras partes de la presente memoria descriptiva.

III. Composiciones

[0037] En una realización, el objeto desvelado en la presente memoria descriptiva se dirige a composiciones de pesticidas que comprenden un compuesto de la fórmula I.

[0038] En la técnica se conocen diversos procedimientos de formulación de formulaciones antiparasitarias. Entre ellas se incluyen formulaciones orales, cebos, suplementos dietéticos, polvos, champús, solución concentrada, suspensión, microemulsión, emulsión, formulación de humidificación oral, formulación masticable, parche transdérmico o transmucoso o líquido, gel o pasta, solución para inhalación y formulación inyectable. En la técnica se conocen también formulaciones para aplicaciones tópicas localizadas de las formulaciones antiparasitarias, tales como soluciones preparadas para su uso, soluciones de unción continua, formulaciones de unción puntual, formulaciones de pasta, champús, polvos, etc.

[0039] Las formulaciones están destinadas a su administración a un animal que incluye pero no se limita a mamíferos, aves y peces. Los ejemplos de mamíferos incluyen pero no se limitan a seres humanos, vacas, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, burros, perros, gatos y otros mamíferos de ganado o domésticos. Los ejemplos de aves incluyen pavos, pollos, avestruces y otras aves de cría o domésticas.

[0040] La composición puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de cebos (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.564.631), suplementos dietéticos, trociscos, tabletas, productos masticables, comprimidos, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones de humidificación oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elixires, formulaciones entéricas o pastas. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes de sabor amargo, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al gusto.

[0041] Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco, los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en las patentes de EE.UU. n° 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

[0042] Las formulaciones para uso oral pueden ser cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

[0043] Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o disolventes miscibles como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0044] Las composiciones pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de aráquida, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de ocurrencia natural, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol como, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitano de polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes, agentes de sabor amargo, agentes aromatizantes y/o conservantes.

[0045] En una realización de la formulación, la composición de la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son muy adecuadas como vehículo de soporte líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos translúcidos e isotropos.

[0046] Las microemulsiones están compuestas por dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o a la inversa de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor que 200 nm (de 1.000 a 100.000 nm para emulsiones). La película de interfaz está compuesta por una alternancia de moléculas de superficie activa (SA) y de co-superficie-activa (Co-SA) que, al reducir la tensión de la interfaz, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

[0047] En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa puede formarse a partir de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglucosilados insaturados o de triglicéridos, o alternativamente de mezclas de dichos compuestos. En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa comprende triglicéridos; en otra realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. En otra realización de la fase oleosa representarán un intervalo porcentual v/v seleccionado entre el grupo que consiste en aproximadamente el 2 a aproximadamente el 15%; aproximadamente el 7 a aproximadamente el 10%; y aproximadamente el 8 a aproximadamente el 9% v/v de la microemulsión.

[0048] La fase acuosa incluye, por ejemplo agua o derivados del glicol, como propilenglicol, éteres glicólicos, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados del glicol, el glicol se selecciona entre el grupo que

consiste en propilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dipropilenglicol y mezclas de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 4% v/v en la microemulsión.

5 **[0049]** Los tensioactivos para microemulsión incluyen éter monoetílico de dietilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o dioleato de poliglicerilo-6. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, como etanol y propanol.

10 **[0050]** Algunos compuestos son comunes a los tres componentes expuestos anteriormente, es decir, fase acuosa, tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, para los expertos en la materia es muy conocido el uso de diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación. En una realización para la cantidad de tensioactivo/cotensioactivo, la proporción entre cotensioactivo y tensioactivo será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra realización para la cantidad de cotensioactivo, será de aproximadamente el 25 a aproximadamente al 75% v/v de tensioactivo y de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 55% v/v de cotensioactivo en la microemulsión.

20 **[0051]** Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de aráquida, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes como sacarosa, sacarina o aspartamo, agentes de sabor amargo y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico, u otros conservantes conocidos.

25 **[0052]** Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; los agentes de dispersión o humectación pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural como, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano de polietileno. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes como, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes de sabor amargo, como los expuestos anteriormente.

40 **[0053]** Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o de humectación, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o de humectación y los agentes de suspensión adecuados se ilustran por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, de sabor amargo, aromatizantes y colorantes.

45 **[0054]** Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante, un agente o agentes aromatizantes y/o un agente o agentes colorantes.

50 **[0055]** En otra realización, la composición puede estar en forma de pasta. Los ejemplos de realizaciones en forma de pasta incluyen pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. nº 6.787.342 y 7.001.889. La pasta puede contener también sílice ahumada; un modificador de la viscosidad; un soporte; opcionalmente, un absorbente; y opcionalmente, un colorante, estabilizante, tensioactivo o conservante.

55 **[0056]** El proceso para preparar una formulación de pasta comprende las etapas consistentes en:

- (a) disolver o dispersar al menos uno o varios compuestos de éter 2-amido-piridílico descritos en la presente memoria descriptiva en el soporte mediante mezclado;
- (b) añadir la sílice ahumada al soporte anterior, y mezclar hasta que la sílice se disperse en el soporte;
- (c) permitir que el producto intermedio formado en (b) se sedimente durante el tiempo suficiente con el fin de permitir

que el aire atrapado durante la etapa (b) escape; y

(d) añadir el modificador de la viscosidad al producto intermedio con el mezclado para producir una pasta uniforme. Las etapas anteriores son ilustrativas, pero no limitativas. Por ejemplo, la etapa (a) puede ser la última etapa.

5 **[0057]** La pasta también puede incluir, pero no se limita a, un modificador de la viscosidad seleccionado entre el grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, monooleato de sorbitano de polioxietileno (20) (POLYSORBATE 80 o TWEEN 80) y polioxámeros (por ejemplo, PLURONIC L 81); un absorbente seleccionado entre el grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón y celulosa y sus derivados; y un colorante seleccionado entre el grupo que consiste en
10 dióxido de titanio, óxido de hierro y FD&C Blue #1 ALUMINUM LAKE.

[0058] Las composiciones pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o de humectación y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable
15 estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. También pueden usarse codisolventes como etanol, propilenglicol glicerol formal o polietilenglicoles. Pueden usarse conservantes, como fenol o alcohol bencílico.

20

[0059] Además, convencionalmente se emplea como disolvente o medio de suspensión aceites fijos. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijado blando lo que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

25 **[0060]** Las formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones de unción continua, formulaciones listas para su uso, soluciones y suspensiones de unción puntual, goteos y nebulizadores. La aplicación tópica de un compuesto o de una composición de la invención que incluye al menos un compuesto de la invención entre el agente o los agentes activos de la misma, una composición de unción puntual o continua, puede permitir que el compuesto de la
30 invención sea absorbido a través de la piel para alcanzar niveles sistémicos, distribuidos a través de las glándulas sebáceas o en la superficie de la piel para alcanzar los niveles en todo el pelaje. Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas sebáceas, puede actuar como un reservorio, con lo cual puede tener un efecto duradero (de hasta varios meses). Las formulaciones de unción puntual se aplican normalmente en una región localizada que se refiere a un área distinta del animal completo. En una realización de una región localizada, la localización es entre
35 los hombros. En otra realización de una región localizada se trata de una franja, por ejemplo una franja desde la cabeza a la cola del animal.

[0061] Las formulaciones de unción continua se describen en la patente de EE.UU. nº 6.010.710, incorporada en la presente memoria descriptiva como referencia. Las formulaciones de unción continua pueden ser
40 ventajosamente oleosas, y comprenden generalmente un diluyente o vehículo y también un disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico) para el ingrediente activo si este último no es soluble en el diluyente.

[0062] Los disolventes orgánicos que pueden usarse en la invención incluyen pero no se limitan a: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos como éster de dimetilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, diglicol
45 butílico, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenglicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, etilenglicol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), triacetina, acetato de butilo,
50 acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsulfóxido, amidas orgánicas que incluyen dimetilformamida y dimetilacetamida, y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

[0063] En una realización de la invención, el soporte aceptable en términos farmacéuticos o veterinarios de la formulación comprende alcoholes C₁-C₁₀ o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos, como acetato de etilo,
55 acetato de butilo y similares), ácidos grasos saturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo, diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos como triacetina), glicoles, éteres glicólicos, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversas calidades (PEG) o monoésteres, diésteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por

ejemplo, éter monoetílico de dietilenglicol), o mezclas de los mismos.

[0064] Como vehículo o diluyente, puede hacerse mención de aceites vegetales como, pero no limitados a aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de pepita de uva, aceite de girasol, aceites de coco, etc.; aceites minerales como, pero no limitados a, vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (como C8 a C12).

[0065] En otra realización de la invención, puede añadirse un emoliente y/o un agente de dispersión y/o un agente de formación de película. Una realización del emoliente y/o agente de dispersión y/o agente de formación de película es la de aquellos agentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, 2-pirrolidonas que incluyen, pero no se limitan a N-metilpirrolidona, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa sódica, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (como aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo los que contienen funcionalidades de silanol, o un aceite 45V2,

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

(c) tensioactivos catiónicos como sales de amonio cuaternario solubles en agua de la fórmula $N^+R^1R^2R^3R^4$, Y^- en los que los radicales R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados e Y^- es un anión de un ácido fuerte tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio se encuentra entre los tensioactivos catiónicos que pueden usarse,

(d) sales de amina de la fórmula $N^+H^1R^2R^3$ en las que los radicales R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina se encuentra entre los tensioactivos catiónicos que pueden usarse,

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

(f) tensioactivos anfóteros como los compuestos laurílicos de betaína sustituidos; o una mezcla de al menos dos de estos agentes.

[0066] El disolvente se usará en proporción con la concentración del o de los compuestos de éter 2-amidopiridílico y su solubilidad en este disolvente. Se buscará tener el menor volumen posible. El vehículo conforma la diferencia al 100%.

[0067] En una realización de la cantidad de emoliente, el emoliente se usa en una proporción del 0,1 al 50% y del 0,25 al 5%, en volumen.

[0068] En otra realización, la composición puede estar en forma de solución lista para usar tal como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.395.765. Estas formulaciones pueden estar en forma de formulaciones de unción puntual o continua que se aplicarán en un área localizada sobre un animal. Además del o de los compuestos de éter 2-amidopiridílico, la solución lista para usar puede contener un inhibidor de cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

[0069] En una realización de la cantidad de inhibidor de cristalización, el inhibidor de cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 30% (p/v) en la composición. En otras realizaciones, el inhibidor de cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 20% (p/v) y de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15%. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición a la formulación inhibe la formación de cristales cuando se aplica la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir compuestos que actúan como inhibidores de cristalización distintos de los enumerados en la presente memoria descriptiva. En estas realizaciones, lo adecuado que pueda ser un inhibidor de cristalización puede determinarse mediante una prueba en la que 0,3 ml de una solución que comprende el 10% (p/v) del o de los compuestos de éter 2-amidopiridílico en el soporte líquido y el 10% del inhibidor se depositan en un portaobjetos de vidrio a 20°C y se deja reposar durante 24 horas. A continuación se observa el portaobjetos a simple vista. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona pocos

cristales (por ejemplo, menos de diez cristales) o ninguno.

- [0070]** En una realización, el disolvente orgánico tiene una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado entre el grupo que consiste en de aproximadamente 2 a aproximadamente 35, de aproximadamente 10 a 5 aproximadamente 35 o de aproximadamente 20 a aproximadamente 30. En otras realizaciones, el disolvente tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20, o de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10. El contenido de este disolvente orgánico en la composición global representa el complemento al 100% de la composición.
- 10 **[0071]** Tal como se expone anteriormente, el disolvente puede comprender una mezcla de disolventes que incluyen una mezcla de un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico. En una realización, el codisolvente orgánico tiene un punto de ebullición de menos de aproximadamente 300°C o menos de aproximadamente 250°C. En otras realizaciones, el codisolvente tiene un punto de ebullición por debajo de aproximadamente 200°C, o por 15 de ebullición por debajo de aproximadamente 130°C. En otra realización más de la invención, el codisolvente orgánico tiene un punto de ebullición por debajo de aproximadamente 100°C, o por debajo de aproximadamente 80°C. En otras realizaciones más, el codisolvente orgánico tendrá una constante dieléctrica en un intervalo seleccionado entre el grupo que consiste en de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40, o normalmente de aproximadamente 20 a aproximadamente 30. En algunas realizaciones de la invención, este 20 codisolvente puede estar presente en la composición en proporción de peso/peso (p/p) de codisolvente orgánico/disolvente orgánico de aproximadamente 1/15 a aproximadamente 1/2. En algunas realizaciones, el codisolvente es volátil de manera que actúa como un promotor de secado, y es miscible con agua y/o con el disolvente orgánico.
- [0072]** La formulación puede comprender también un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en 25 aire, estando este agente presente en una proporción seleccionada entre un intervalo que consiste en de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 1% (p/v) y de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,05%.
- [0073]** Los inhibidores de cristalización que son útiles para la invención incluyen pero no se limitan a: 30
- (a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles de diversas calidades, alcohol bencílico, 2-pirrolidonas que incluyen, pero no se limitan a N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitano polioxi etilenados; lecitina o carboximetilcelulosa 35 sódica; un disolvente tal como se describe en la presente memoria descriptiva que es capaz de inhibir la formación de cristales; derivados acrílicos, tales como acrilatos y metacrilatos u otros polímeros derivados de monómeros acrílicos, y otros;
- (b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen pero no se 40 limitan a laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecilsulfato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);
- (c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de la fórmula $N^+R^1R^2R^3R^4Y^-$, en las que los radicales R son radicales de hidrocarburo hidroxilados opcionalmente idénticos o diferentes e Y es un anión de un ácido fuerte, tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los 45 tensioactivos catiónicos que pueden usarse;
- (d) sales de amina de la fórmula $N^+H^1R^2R^3$, en las que los radicales R son radicales de hidrocarburos hidroxilados opcionalmente idénticos o diferentes; el clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden usarse;
- (e) tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitano opcionalmente polioxi etilenados, por ejemplo POLYSORBATE 80, o éteres de alquilo polioxi etilenados; estearato de polietilenglicol, derivados de aceite de ricino 50 polioxi etilenados, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxi etilenados, ácidos grasos polioxi etilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno;
- (f) tensioactivos anfóteros, tales como compuestos laurílicos de betaína sustituidos; o
- (g) una mezcla de al menos dos de los compuestos enumerados en la lista (a)-(f) anterior.
- 55 **[0074]** En una realización del inhibidor de cristalización, se usará un par de inhibidores de cristalización. Dichos pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente de formación de película de tipo polimérico y de un agente activo de superficie. Se contemplan también otras mezclas de inhibidores de cristalización, que incluyen las mezclas de dos o más, tres o más, cuatro o más o incluso cinco o más, de los inhibidores de cristalización individuales descritos en la presente memoria descriptiva. Estos agentes se seleccionarán entre los compuestos

mencionados anteriormente como inhibidores de cristalización, o compuestos equivalentes.

[0075] En una realización del agente de formación de película, los agentes son del tipo polimérico que incluyen pero no se limitan a las diversas calidades de polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

[0076] En una realización de los agentes activos de superficie, los agentes incluyen pero no se limitan a los preparados a partir de tensioactivos no iónicos; en otra realización de los agentes activos de superficie, el agente es un éster de sorbitano polioxietileno y en otra realización más del agente activo de superficie, los agentes incluyen las diversas calidades de POLYSORBATE, por ejemplo POLYSORBATE 80. En otra realización más, el inhibidor de cristalización comprende un derivado polioxietileno de aceite de ricino, lo que incluye derivados de aceite de ricino hidrogenados polioxietilenados. En otra realización más, el inhibidor de cristalización comprende un polietilenglicol.

[0077] En otra realización, el agente de formación de película y el agente activo de superficie pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de cristalización mencionadas en otro lugar.

[0078] El par así constituido asegura, de una forma notable, los objetivos de ausencia de cristalización en el pelaje y de mantenimiento de la apariencia cosmética de la piel o el cuero, es decir, sin tendencia a adherirse o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

[0079] En una realización de los agentes antioxidantes, los agentes son los convencionales en la técnica e incluyen pero no se limitan a hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

[0080] Los adyuvantes de la formulación expuestos anteriormente son bien conocidos para el experto en la materia y pueden obtenerse comercialmente o a través de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan en general mediante un mezclado simple de los constituyentes tal como se define anteriormente; ventajosamente, el punto de partida consiste en mezclar el material activo en el disolvente principal y después se añaden los otros ingredientes o adyuvantes.

[0081] El volumen aplicado no está limitado en la medida en que se sepa que la cantidad de sustancia administrada demuestre ser segura y eficaz. Normalmente, el volumen aplicado depende del tamaño y el peso del animal así como de la concentración de material activo, la extensión de la infestación por parásitos y el tipo de administración. En algunas realizaciones, el volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 ml o de aproximadamente 0,3 ml a aproximadamente 1 ml. En una realización para el volumen, el volumen es del orden de aproximadamente 0,5 ml para gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

[0082] En otra realización, la aplicación de una formulación de unción puntual según la presente invención también puede proporcionar una eficacia de larga duración y amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o ave. Las formulaciones de unción puntual proporcionan la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para la aplicación intermitente en un punto del animal, generalmente entre los dos hombros (solución de tipo unción puntual).

[0083] Para formulaciones de unción puntual, el soporte puede ser un vehículo de soporte líquido tal como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.426.333, que en una realización de la formulación de unción puntual comprende un disolvente y un codisolvente en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butil-diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetilico de propilenglicol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsulfóxido, amidas orgánicas que incluyen dimetilformamida y dimetilacetamida, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetilico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona, éter monoetilico de dietilenglicol, etilenglicol, ésteres de ácidos grasos de ftalato de dietilo, tales como el éster de dietilo o adipato de diisobutilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona entre el grupo que consiste en etanol, isopropanol o metanol absoluto.

[0084] En una realización, el soporte aceptable desde un punto de vista farmacéutico o veterinario de la

formulación comprende alcoholes C₁-C₁₀ o ésteres de los mismos (lo que incluye acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares), ácidos grasos saturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo, diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos tales como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversos grados (PEG) o monoésteres, diésteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo, éter monoetílico de dietilenglicol), o mezclas de los mismos.

[0085] El vehículo de soporte líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de cristalización que incluye un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa sódica, disolventes tal como se define en la presente memoria descriptiva que pueden inhibir la formación de cristales, y derivados acrílicos como acrilatos o metacrilatos así como otros polímeros derivados de monómeros acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de cristalización.

[0086] Las formulaciones de unción puntual pueden prepararse disolviendo los ingredientes activos en el vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico o veterinario. Alternativamente, la formulación de unción puntual puede prepararse por encapsulación del ingrediente activo para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal hospedador que recibirá el tratamiento, de la gravedad y el tipo de infección y del peso corporal del hospedador.

[0087] Las formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g del o de los compuestos de éter 2-amido-piridílico presentes. En una realización de la forma de dosificación, la dosificación es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un agente activo, normalmente aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1.000 mg.

[0088] En una realización, el o los compuestos de éter 2-amido-piridílico están presentes en la formulación a una concentración de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 50% peso/volumen. En otras realizaciones, el o los compuestos de éter 2-amido-piridílico pueden estar presentes en la formulación a una concentración de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 30%, aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20% (p/v) o aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% (p/v). En otra realización, el o los compuestos de éter 2-amido-piridílico están presentes en la formulación como una concentración de aproximadamente el 0,1 al 2% peso/volumen. En otra realización más, el o los compuestos de éter 2-amido-piridílico están presentes en la formulación como una concentración de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 1,5% peso/volumen. En otra realización más, el o los compuestos de éter 2-amido-piridílico están presentes en la formulación como una concentración de aproximadamente el 1% peso/volumen.

[0089] En una realización ventajosa en particular de la invención, la dosis del o de los compuestos de éter 2-amido-piridílico es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En otras realizaciones, la dosis del o de los compuestos de éter 2-amido-piridílico es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente de 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. En otras realizaciones preferidas, la dosis es de 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg o de 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Más normalmente, en algunas realizaciones la dosis del o de los compuestos de éter 2-amido-piridílico es de aproximadamente 0,1 mg/kg a 5 mg/kg, de 0,1 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a 1,5 mg/kg. En otras realizaciones más, la dosis puede ser de apenas 0,1 mg/kg (0,02 mg/ml), aproximadamente 0,2 mg/kg (0,04 mg/ml), aproximadamente 0,3 mg/kg (0,06 mg/ml), aproximadamente 0,4 mg/kg (0,08 mg/ml), aproximadamente 0,5 mg/kg (0,1 mg/ml), aproximadamente 0,6 mg/kg (0,12 mg/ml), aproximadamente 0,7 mg/kg (0,14 mg/ml), aproximadamente 0,8 mg/kg (0,16 mg/ml), aproximadamente 0,9 mg/kg (0,18 mg/ml), aproximadamente 1,0 mg/kg (0,2 mg/ml).

[0090] Los compuestos de la fórmula I o sus sales pueden emplearse tal cual o en forma de sus preparaciones (formulaciones) como combinaciones con otras sustancias activas, como, por ejemplo, insecticidas, atrayentes, esterilizantes, acaricidas, nematocidas, herbicidas, fungicidas y con antidotos de plaguicidas, fertilizantes y/o reguladores del crecimiento, por ejemplo como una premezcla/mezcla lista para usar.

[0091] Las clasificaciones de los fungicidas son bien conocidas en la técnica e incluyen clasificaciones del FRAC (Fungicide Resistance Action Committee). Los fungicidas que pueden mezclarse opcionalmente incluyen, pero no se limitan a, carbamatos de metilbencimidazol, tales como bencimidazoles y tiofanatos; dicarboximidas; 5 inhibidores de desmetilación, tales como imidazoles, piperacinas, piridinas, pirimidinas y triazoles; fenilamidas, tales como acilalaninas, oxazolidinonas y butirolactonas; aminas, tales como morfollinas, piperidinas y espiroquetalaminas; fosfortiolatos; ditiolanos; carboxamidas; hidroxil-(2-amino-)pirimidinas; anilino-pirimidinas; carbamatos de N-fenilo; inhibidores externos de quinona; fenilpirroles; quinolinas; hidrocarburos aromáticos; productos heteroaromáticos; inhibidores de la biosíntesis de la melanina-reductasa; inhibidores de la biosíntesis de la melanina-deshidratasa; 10 hidroxianilidas (SBI clase III), tales como fenhexamida; SBI clase IV, tales como tiocarbamatos y alilaminas; polioxinas; fenilureas; inhibidores internos de quinona; benzamidas; antibiótico de ácido enopirarúónico; antibiótico de hexopiranosilo; antibiótico de glucopiranosilo; antibiótico de glucopiranosilo; cianoacetamidaoximas; carbamatos; desacoplador de fosforilación oxidativa; compuestos de organoestaño; ácido carboxílico; productos heteroaromáticos; fosfonatos; ácidos ftalámicos; benzotriacinas; benzenosulfonamidas; piridacinonas; amidas de 15 ácido carboxílico; antibiótico de tetraciclina; tiocarbamato; benzotiadiazol BTH; bencisotiazol; tiadiazolcarboxamida; tiazolcarboxamidas; benzamidoxima; quinazolinona; benzofenona; acilpicólido; compuestos inorgánicos, tales como sales de cobre y azufre; ditiocarbamatos y compuestos afines; ftalimidas; cloronitrilos; sulfamidas; guanidinas; triacinas; quinonas.

20 **[0092]** Otros fungicidas que pueden mezclarse opcionalmente pueden proceder también de las clases de compuestos descritas en las patentes de EE.UU. nº 7.001.903 y 7.420.062.

[0093] Los herbicidas que se conocen en la bibliografía y son clasificados por el HRAC (Herbicide Resistance Action Committee) y pueden combinarse con los compuestos de la invención son, por ejemplo: ariloxifenoxi- 25 propionato; ciclohexanediona; fenilpirazolina; sulfonilurea; imidazolinona, tal como imazapic e imazetapir; triazolopirimidina; pirimidinil(tio)benzoato; sulfonilaminocarbonil-triazolinona; triacina, tal como atracina; triacina; triazolinona; uracilo; piridacinona; fenil-carbamato; urea; amida; nitrilo; benzotiadiazolinona; fenil-piridacina; bipiridilio, tal como paraquat; éter difenílico; fenilpirazol; N-fenilftalimida; tiadiazol; tiadiazol; triazolinona; oxazolidinadiona; pirimidindiona; piridacinona; piridinacarboxamida; tricetona; isoxazol; pirazol; triazol; isoxazolidinona; urea, tal como 30 linurón; éter difenílico; glicina, tal como glifosato; ácido fosfínico, tal como glufosinato-amonio; carbamato; dinitroanilina, tal como pendimetalina; fosforoamidato; piridina; benzamida; ácido benzoico; cloroacetamida; metolaclor; acetamida; oxiacetamida; tetrazolinona; nitrilo; benzamida; triazolocarboxamida; ácido carboxílico quinolina; dinitrofenol; tiocarbamato; fosforditioato; benzofurano; ácido cloro-carbónico; ácido fenoxi-carboxílico, tal como 2,4-D; ácido benzoico, tal como dicamba; ácido carboxílico de piridina, tal como clopiralid, triclopipir, fluroxipir y 35 picloram; ácido carboxílico de quinolina; ftalamato semicarbazona; ácido arilaminopropiónico; ácido arilaminopropiónico; organoarsénico.

[0094] Otros herbicidas que pueden mezclarse opcionalmente son los compuestos descritos en las patentes de EE.UU. nº 7.432.226, 7.012.041 y 7.365.082. 40

[0095] Los antidotos de plaguicidas de herbicidas apropiados incluyen pero no se limitan a benoxacor, cloquintocet, ciometrinilo, cipro-sulfamida, diclormid, diciclonón, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifeno, mepfenpir, mefenato, anhídrido naftálico y oxabetrinilo.

45 **[0096]** Los bactericidas incluyen, pero no se limitan a, bronopol, diclorofeón, nitrapirina, dimetiltiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilina, ácido furanocarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomycin, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

[0097] Los insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen los compuestos mencionados en las patentes de 50 EE.UU. nº 7.420.062 y 7.001.903, la publicación de patente de EE.UU. 2008/0.234.331, todas incorporadas en la presente memoria descriptiva como referencia, la bibliografía conocida para el experto en la materia y los compuestos clasificados por el IRAC (Insecticide Resistance Action Committee). Los ejemplos de insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen, pero no se limitan a, carbamatos; triacemato; organofosfatos; ciclodieno organocloros; fenilpirazoles; DDT; metoxiclor; piretroides; piretrinas; neonicotinoides; nicotina; bensultap; clorhidrato 55 de cartap; análogos de la nereistoxina; espinosinas; avermectinas y milbemicinas; análogos de las hormonas juveniles; fenoxicarb; fenoxicarb; haluros de alquilo; cloropicrina; fluoruro de sulfurilo; criolita; pimetrocina; flocicamid; clofentecina; hexitiazox; etoxazol; *Bacillus sphaericus*; diafenturiór; miticidas de organoestaño; propargita; tetradifón; clorfenapir; DNOC; benzoilureas; buprofecina; ciromacina; diacilhidracinas; azadiractina; amitraz; hidrametilón; acequinocilo; fluacirpirim; METI acaricidas; rotenona; indoxacarb; metaflumizona; derivados del ácido tetrónico;

fosforo de aluminio; cianuro; fosfina; bifenazato; fluoroacetato; inhibidores de la monooxigenasa dependientes de P450; inhibidores de la esterasa; diamidas; benzoximato; quinomeconat; dicofol; piridalilo; bórax; emético tartárico; fumigantes, tales como bromuro de metilo; ditera; clandosán; sincocina.

5 **[0098]** Los compuestos de la fórmula I pueden formularse de distintos modos, dependiendo de los parámetros biológicos y/o químico-físicos prevalentes. Los ejemplos de las posibles formulaciones que son adecuados son: polvos humectables (WP), polvos hidrosolubles (SP), concentrados hidrosolubles, concentrados emulsificables (EC), emulsiones (EW) tales como emulsiones de aceite en agua y agua en aceite, soluciones pulverizables, concentrados en suspensión (SC), dispersiones sobre una base de aceite o agua, soluciones que son
10 miscibles con el aceite, suspensiones de cápsulas (CS), polvos (DP), productos de cubrimiento de semillas, gránulos para difusión y aplicación de tierra, gránulos (GR) en forma de microgránulos, gránulos de pulverización, gránulos recubiertos y gránulos de adsorción, gránulos dispersables en agua (WG), gránulos hidrosolubles (SG), formulaciones de ULV, microcápsulas y ceras.

15 **[0099]** Las formas de estado sólido de los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por los procedimientos conocidos en la técnica como, por ejemplo Byrn y col., "Solid-State Chemistry of Drugs", 2ª edición, SSCI Inc., (1999); Glusker y col., "Crystal Structure Analysis – A Primer", 2ª edición, Oxford University Press, (1985).

[0100] Las formulaciones mencionadas pueden prepararse de una forma conocida de por sí, por ejemplo
20 mezclando los compuestos activos con al menos un disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o fijador, repelente del agua y opcionalmente uno o más entre un desecante, un estabilizador UV, un colorante, un pigmento y otros productos auxiliares del procesamiento.

[0101] Estos tipos de formulación individuales son conocidos en principio y se describen, por ejemplo, en:
25 Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [tecnología química], Volumen 7, C. Hauser Verlag, Múnich, 4ª edición 1986; Wade van Valquenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd. Londres.

[0102] Los productos auxiliares de formulación necesarios tales como materiales inertes, tensioactivos,
30 disolventes y otros aditivos también son conocidos y se describen, por ejemplo, en: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2ª ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olfen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2ª ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2ª ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley y Wood, "Enciclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthlenoxidaddukte"
35 [aductos de óxido de etileno activos en superficie], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [tecnología química], Volumen 7, C. Hauser Verlag, Múnich, 4ª ed. 1986.

[0103] Los polvos humectables son preparaciones que pueden dispersarse uniformemente en agua y que,
40 además de los compuestos de la fórmula I, comprenden también tensioactivos iónicos y/o no iónicos (humectantes, dispersantes), por ejemplo, alquilfenoles polioxietilados, alcoholes grasos polioxietilados, aminas grasas polioxietiladas, sulfatos de éteres de poliglicol de alcoholes grasos, alcanosulfonatos o alquilbencenosulfonatos, lignosulfonato de sodio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato de sodio, dibutilnaftalenosulfonato de sodio o incluso oleoilmetiltaurinato de sodio, además de un diluyente o sustancia inerte. Para preparar unos polvos humectables, los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, se pulverizan finamente en aparatos convencionales tales como molinos de
45 martillo, molinos con soplador y molinos con chorro de aire y se mezclan con los productos auxiliares de la formulación, ya sea de forma simultánea o después.

[0104] Los concentrados emulsificables se preparan, por ejemplo, disolviendo los compuestos de la fórmula I
50 en un disolvente orgánico, por ejemplo butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno o incluso productos aromáticos o hidrocarburos de alto punto de ebullición o mezclas de los mismos, con adición de uno o más tensioactivos iónicos y/o no iónicos (emulsionantes). Los emulsionantes que pueden usarse son, por ejemplo: sales de calcio de ácidos alquilarsulfónicos, tales como dodecilbencenosulfonato de calcio o emulsionantes no iónicos, tales como ésteres de poliglicol de ácidos grasos, éteres alquilarsílicos de poliglicol, ésteres de poliglicol de alcoholes grasos, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, poliéteres de alquilo, ésteres de sorbitano tales como
55 ésteres de ácidos grasos de sorbitano o ésteres de polioxietileno sorbitano tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano.

[0105] Los polvos se obtienen pulverizando la sustancia activa con sustancias sólidas finamente divididas, por ejemplo talco o arcillas naturales, tales como caolín, bentonita o pirofillita o tierras diatomeas.

[0106] Los concentrados en suspensión pueden ser sobre base de agua o aceite. Pueden prepararse, por ejemplo, mediante pulverización húmeda por medio de molinos de bolas disponibles comercialmente, si resulta apropiado con la adición de tensioactivos, como se ha mencionado ya anteriormente por ejemplo en el caso de los otros tipos de formulación.

[0107] Las emulsiones, por ejemplo emulsiones de aceite en agua (EW), pueden prepararse por ejemplo por medio de agitadores, molinos coloidales y/o mezclas estáticas que usan disolventes orgánicos acuosos y, si resulta apropiado, tensioactivos como se ha mencionado ya anteriormente por ejemplo en el caso de los otros tipos de formulación.

[0108] Los gránulos pueden prepararse por pulverización de los compuestos de la fórmula I en un material inerte granulado de absorción o aplicando concentrados de la sustancia activa en la superficie de soportes tales como arena, caolinitas o de material inerte granulado, por medio de aglutinantes, por ejemplo polialcohol vinílico, poliacrilato de sodio o alternativamente aceites minerales. Las sustancias activas adecuadas también pueden estar granuladas de la forma convencional para la producción de gránulos de fertilizantes, si se desea en una mezcla con fertilizantes.

[0109] Los gránulos dispersables en agua se preparan, como norma, mediante procesos acostumbrados tales como pulverización-secado, granulación en lecho fluidizado, granulación en disco, mezclado en mezcladoras de alta velocidad y extrusión sin material inerte sólido. Para preparar gránulos en disco, lecho fluidizado, extrusor y pulverización, véanse, por ejemplo, los procesos en "Spraying-drying Handbook" 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, páginas 147 y siguientes.; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5ª ed., McGraw-Hill, Nueva York 1973, p. 8-57. En general, las preparaciones agroquímicas comprenden un intervalo seleccionado entre el grupo que consiste en aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 99% en peso y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 95% en peso, de los compuestos de la fórmula I.

[0110] La concentración de los compuestos de la fórmula I en polvos humectables es, por ejemplo, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90% en peso, estando el resto hasta el 100% compuesto por los componentes de la formulación acostumbrados. En el caso de concentrados emulsificables, la concentración de los compuestos de la fórmula I puede llegar hasta intervalos seleccionados entre el grupo que consiste en aproximadamente el 1% y aproximadamente el 90% y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 80% en peso. Las formulaciones en forma de polvos están comprendidas normalmente en el intervalo seleccionado entre el grupo que consiste en aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30% en peso de los compuestos de la fórmula I y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% en peso de los compuestos de la fórmula I. Las soluciones susceptibles de pulverización están comprendidas en un intervalo seleccionado entre el grupo que consiste en aproximadamente el 0,05% y aproximadamente el 80% en peso de los compuestos de la fórmula I y aproximadamente del 2% a aproximadamente el 50% en peso de los compuestos de la fórmula I. En el caso de gránulos dispersables en agua, el contenido de los compuestos de la fórmula I depende en parte de si los compuestos de la fórmula I están en forma líquida o sólida y sobre los cuales se usan los productos auxiliares de granulación, los rellenos y similares. Los gránulos dispersables en agua comprenden, por ejemplo, un intervalo seleccionado entre el grupo que consiste en entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 95% y entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 80% en peso.

[0111] Además, las formulaciones de los compuestos de la fórmula I mencionados comprenden, si resulta apropiado, los adhesivos, humectantes, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelantes, disolventes, rellenos, soportes, colorantes, antiespumantes, inhibidores de la evaporación, reguladores del pH y reguladores de la viscosidad que son convencionales en cada caso.

[0112] También pueden añadirse ingredientes activos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o veterinario a las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, los agentes activos adicionales pueden ser uno o más compuestos parasiticidas que incluyen acaricidas, antihelmínticos, endectocidas e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir agentes ectoparasiticidas y endoparasiticidas.

[0113] Los agentes farmacéuticos veterinarios que pueden incluirse en las composiciones de la invención son bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición (enero de 2005)) e incluyen pero no se limitan a acarbosa, maleato de acepromacina, paracetamol, acetazolamida, acetazolamida sódica, ácido acético,

ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitraz, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, clavulanato de potasio, anfotericina B desoxicolato, anfotericina B de base lipídica, ampicilina, amprolio, antiácidos (oral), antivenina, apomorfona, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benacepril, betametasona, cloruro de betanocol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfano, tartrato de butorfanol, cabergolina, salmón de calcitonina, calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanilo sódica, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, clorsulón, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetano disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur, ceftioxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiacepóxido, clordiacepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiácida, maleato de clorfeniramina, clorpromacina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacino, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofacimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, cloracepato de dipotasio, clorsulón, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbacina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpanthenol, dexraazoxano, dextrano, diacepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenaco sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamacina, dietilestilbestrol (DES), difloxacino, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiacem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, sulfóxido de dimetilo, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato cálcico disódico, EDTA de calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoyetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolaco, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumacenoilo, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipicida, glucagón, agentes glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glucopirrolato, gonadorrelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (oxiglobina®), heparina, hetaalmidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidrocortisona, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiaurea, hidroxicina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, imipenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (humano recombinante), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato sódico, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolaco trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína, lincomicina, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacino, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sodio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlona, midazolam milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidecina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas narcóticos (opióceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreótido, olsalacina sódica, omeprazol, ondansetrón, antidiarreicos opióceos, orbifloxacino, oxacilina sódica, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfona, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato de disodio, pancrelipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parocetina, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, polisulfato de pentosán sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenipropanolamina, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendano, piperacina, pirlimicina, piroxicam, glucosaminoglucano polisulfatado, ponazurilo, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbocina, proclorperacina, bromuro de propantelina, inyección de propionibacterias, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrófilo de psyllium, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampina,

s-adenosil-metionina (SAME), suero salino/laxante hiperosmótico, selamectina, selegilina/1-deprenilo, sertralina, sevelamer, sevoflurano, silimarina/cardo lechero, bicarbonato de sodio, sulfonato de poliestireno sódico, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol, espectinomina, espirolactona, estanozolol, estreptocinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclopiridacina sódica, sulfadiacina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalacina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida sódica, tiamina, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina sódica, tiletamina/zolazepam, tilmocina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocinida, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, acetoniuro de trimcinolona, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilacina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

[0114] En una realización, los compuestos de arilpirazol tales como los fenilpirazoles (por ejemplo, fipronilo, piriprol), pueden ser adecuados para la combinación con los compuestos de ariloazol-2-ilo-cianoetilamino de la invención. Los ejemplos de dichos compuestos de arilpirazol incluyen pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. n.º 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131, cada uno asignado a Merial, Ltd., Duluth, GA.

[0115] En otra realización, puede añadirse ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n.º 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786. La composición puede incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, lo que incluye todos los estereoisómeros, tales como los descritos en la bibliografía citados anteriormente.

[0116] En otra realización, pueden añadirse compuestos antihelmínticos de la clase de aminoacetoniitrilo (AAD) de compuestos tales como monepantel (ZOLVIX) y similares a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO-2004/024.704; Sager y col., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky y col., *Nature* vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181.

[0117] En otra realización, las composiciones pueden incluir ventajosamente uno o más compuestos de la clase de compuestos de isoxazolina. Estos agentes activos se describen en los documentos WO-2007/079.162, WO-2007/075.459 y US-2009/0133.319, WO-2007/070.606 y US-2009/0143.410, WO-2009/003.075, WO-2009/002.809, WO-2009/024.541, WO-2005/085.216 y US-2007/0.066.617 y WO-2008/122.375.

[0118] En otra realización, las composiciones pueden incluir ventajosamente al menos un compuesto de la fórmula I en combinación con compuestos de paraherquamida y derivados de estos compuestos, que incluyen derquantel (véase Ostlind y col., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; y Ostlind y col., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de las paraherquamidas son clases de compuestos conocidas que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol con actividad frente a ciertos parásitos (véase Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Además, la familia de compuestos de la marcfortina relacionados estructuralmente, tales como las marcfortinas AC, también son conocidos y pueden combinarse con las formulaciones de la invención (véase J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 y Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Pueden encontrarse referencias adicionales de los derivados de paraherquamida, por ejemplo, en los documentos WO-91/09.961, WO-92/22.555, WO-97/03.988, WO-01/076.370, WO-09/004.432, la patente de EE.UU. 5.703.078 y la patente de EE.UU. 5.750.695.

[0119] En otra realización, las composiciones pueden combinarse con compuestos antihelmínticos de ciclo-depsipéptidos que incluyen la emodepsida (véase Willson y col., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

[0120] En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir uno o más agentes antinematodos que incluyen, pero no se limitan a, agentes activos en la clase de compuestos de los bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos. En algunas realizaciones, los bencimidazoles que incluyen, pero no se limitan a, tiabendazol, cambendazol, parabendazol, oxiabendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo de o,o-dimetilo pueden incluirse en las composiciones.

[0121] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir compuestos de imidazotiazol que incluyen, pero no se limitan a, tetramisol, levamisol y butamisol. En otras realizaciones más, las composiciones pueden incluir

agentes activos de tetrahidropirimidina que incluyen, pero no se limitan a, pirantel, oxantel y morantel. Los agentes activos de organofosfatos adecuados incluyen, pero no se limitan a, coumafos, triclorfón, haloxón, naftalofos y diclorvos.

5 **[0122]** En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematodos fenotiacina, piperacina como compuesto neutro y en diversas formas de sales, dietilcarbamacina, fenoles tales como disofenol, productos de arsénico tales como arsenamida, etanolaminas tales como befenio, tenio closilato y metilridina; colorantes de cianina que incluyen cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos que incluyen bitoscanato, suramina sódica, ftalofina y diversos productos naturales que incluyen, pero no se limitan a,
10 higromicina B, santonina y ácido caínico.

[0123] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir agentes antitrepatodos. Los agentes antitrepatodos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los miracilos tales como miracilo D y mirasano; praziquantel, clonacepam y su derivado de 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato,
15 niridazol, nitroxinilo, diversos compuestos de bisfenol conocidos en la técnica que incluyen hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolano; diversos compuestos de salicilanilida que incluye tribromsalano, oxiclozanida, cloxanida, rafoxanida, brotiana, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolina y emetina.

20 **[0124]** Los compuestos anticestodos también pueden usarse ventajosamente en las composiciones que incluyen, pero no se limitan a, arecolina en diversas formas de sales, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

[0125] En otras realizaciones más, las composiciones pueden incluir otros agentes activos que son eficaces
25 contra los parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfano, lindano, metoxiclor, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxfos, citioato, diacinón, diclorentión, diemtoato, dioxatión, etián, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, yodofenfos, maltción, naled, fosalona, fosmet, foxim, propetanfos, ronnel, estirofos, carbarilo, promacilo, propoxur, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina,
30 amitraz, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, acetato tiocianato de isobornilo, metopreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifeniltina, hidróxido de trifeniltina, deet, ftalato de dimetilo, y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridindicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

35 **[0126]** En otra realización de la invención, puede añadirse una o más lactonas macrocíclicas, que actúan como acaricida, agente antihelmíntico e insecticida, a las composiciones de la invención. Las lactonas macrocíclicas también incluyen, pero no se limitan a, avermectinas, tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y milbemecinas, tales como
40 milbemectina, milbemecina D, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemecinas. Los ejemplos de las combinaciones de lactonas macrocíclicas con otros agentes activos se describen en las patentes de EE.UU. nº 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131, todas ellas asignadas a Merial, Ltd., Duluth, GA.

45 **[0127]** Los compuestos de lactonas macrocíclicas son conocidos en la técnica y pueden obtenerse comercialmente o a través de técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace referencia a la bibliografía técnica y comercial ampliamente disponible. Para las avermectinas, ivermectina y abamectina, puede hacerse referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, de M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., "Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy", 2002, de J Verduyck y
50 RS Rew publicado por CABI Publishing o Albers-Schönberg y col. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para la doramectina puede consultarse, "Veterinary Parasitology", vol. 49, nº 1, julio de 1993, 5-15. Para las milbemecinas, puede hacerse referencia, entre otros, a Davies H.G. y col., 1986, "Avermectins and Milbemecins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. y col., 1983, Synthesis of Milbemecins from Avermectinas, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, la patente de EE.UU. nº 4.134.973 y el documento EP-0.677.054.

55 **[0128]** Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. Las estructuras de las avermectinas y milbemecinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, mediante la compartición de un anillo macrocíclico de lactona de 16 miembros complejo; las milbemecinas carecen de la fracción glucosídica de las avermectinas. Los productos naturales de avermectinas se desvelan en la patente de EE.UU. nº

4.310.519 para Albers-Schonberg y col., y los compuestos 22,23-dihidro avermectina se desvelan en Chabala y col., patente de EE.UU. nº 4.199.569. Se hace también mención a Kitano, patente de EE.UU. nº 4.468.390, Beuvry y col., patente de EE.UU. nº 5.824.653, documento EP-0.007.812-A1, la solicitud de patente del R.U. 1.390.336, el documento EP-0.002.916, y la patente de Nueva Zelanda Ancare nº 237.086, entre otros. Las milbemicinas de ocurrencia natural se describen en Aoki y col., patente de EE.UU. nº 3.950.360 así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). La latidectina se describe en "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, nº 4, pp. 263-286, (2003). Los derivados semisintéticos de dos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.077.308, la patente de EE.UU. nº 4.859.657, la patente de EE.UU. nº 4.963.582, la patente de EE.UU. nº 4.855.317, la patente de EE.UU. nº 4.871.719, la patente de EE.UU. nº 4.874.749, la patente de EE.UU. nº 4.427.663, la patente de EE.UU. nº 4.310.519, la patente de EE.UU. nº 4.199.569, la patente de EE.UU. nº 5.055.596, la patente de EE.UU. nº 4.973.711, la patente de EE.UU. nº 4.978.677, la patente de EE.UU. nº 4.920.148 y el documento EP-0.667.054.

15 **[0129]** En otra realización, la clase de acaricidas o insecticidas conocida como reguladores del crecimiento de los insectos (IGR) también puede añadirse a las composiciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el experto y representan una amplia variedad de diferentes clases químicas. Estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o el crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de los insectos se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 3.748.356; la patente de EE.UU. nº 3.818.047; la patente de EE.UU. nº 4.225.598; la patente de EE.UU. nº 4.798.837; la patente de EE.UU. nº 4.751.225, el documento EP-0.179.022 o UK-2.140.010 así como las patentes de EE.UU. nº 6.096.329 y 6.685.954 (las dos cedidas a Merial Ltd., Duluth, GA). Los ejemplos de IGR adecuados para su uso incluyen pero no se limitan a metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromacina, fluazurón, lufenurón, novalurón, piretroides, formamidinas y 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea.

20 **[0130]** Un agente parasiticida que puede combinarse con al menos un compuesto de la fórmula I para formar una composición puede ser un péptido o proteína biológicamente activo que incluye, pero no se limita a, depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular estimulando los receptores presinápticos pertenecientes a la familia de receptores de secretina que produce la parálisis y la muerte de los parásitos. En una realización del
30 depsipéptido, el depsipéptido es emodepsida.

[0131] Un agente insecticida que puede combinarse al menos con un compuesto de la fórmula I para formar una composición puede ser una espinosina (por ejemplo, espinosad) o un compuesto de derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se han descrito anteriormente, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 4.742.060 o en el documento EP-0.892.060. Estaría dentro del alcance del experto decidir el
35 compuesto individual que puede usarse en la formulación de la invención para tratar una infección/infestación parasitaria en particular. Para los ectoparásitos, los agentes activos que pueden combinarse incluyen también pero no se limitan a piretroides, organofosfatos y neonicotinoides tales como imidacloprida, así como compuestos tales como antagonistas de los receptores de metaflumizona, amitraz y rianodina.

40 **[0132]** Cuando resulta apropiado, el agente antihelmíntico, parasiticida e insecticida también puede seleccionarse entre el grupo de compuestos descritos anteriormente como adecuados para un uso agroquímico.

[0133] En general, al menos un compuesto de la fórmula I se incluye en una dosis de entre aproximadamente
45 0,1 µg y aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg. En otra realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de
50 aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg.

[0134] En otra realización, el agente activo adicional se incluye en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede incluirse en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 20 mg/kg o
55 aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En otras realizaciones más, el agente activo adicional puede incluirse en una dosis de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg o aproximadamente 50 µg/kg a aproximadamente 500 µg/kg de peso del animal. En otra realización más, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso de animal. En otra realización más, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,5 mg/kg a 50 mg/kg.

[0135] Las proporciones, en peso, del al menos un compuesto de la fórmula I y el agente activo adicional están por ejemplo entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1. Sin embargo, un experto en la materia podría seleccionar la proporción apropiada entre compuesto o compuestos de éter 2-amido-piridílico y el agente activo adicional para el hospedador pretendido y el uso de los mismos.

[0136] El objeto desvelado en la presente memoria descriptiva se dirige también a una semilla tratada que comprende un compuesto de la fórmula I en una cantidad de aproximadamente el 0,0001 al 1% en peso de la semilla antes del tratamiento.

10

IV. Usos

[0137] En otra realización, el objeto descrito en la presente memoria descriptiva se dirige a al menos uno o varios compuestos de éter 2-amido-piridílico tal como se describe en la presente memoria descriptiva para su uso en el tratamiento de endoinfestación o infección por parásitos en un animal. Los compuestos de la invención han demostrado una eficacia excelente frente a los endoparásitos, los ectoparásitos o ambos.

[0138] En una realización, los compuestos y composiciones de la invención pueden ser para su uso en el tratamiento de una infección o infestación endoparasitica por especies de helmintos que incluyen, pero no se limitan a, *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Paracaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, y combinaciones de los mismos.

[0139] En una realización preferida, el helminto es *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* y combinaciones de los mismos.

30

[0140] En otra realización, el objeto desvelado en la presente memoria descriptiva se dirige hacia una cantidad eficaz del compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una ectoinfestación o infección por parásitos en un animal necesitado del mismo. En una realización, el ectoparásito es un artrópodo. Preferentemente, el artrópodo se selecciona entre el grupo que consiste en moscas comunes (*Musca domestica*), *Musca hervei*, *Musca bezzi*, *Haematobia irritans*, *Simulium iwatens*, *Culicoides oxistoma*, *Tabanus chrysurus*, mosquito común (*Culex pipiens*), *Aedes albopictus*; parásitos de tipo piojos (*Anoplura*), piojos del buey (*Haematopinus eurysternus*), piojos de la oveja (*Damalinia ovis*); parásitos de tipo garrapatas (*Acarina*), *Haemaphysalis longiconis*, *Boophilus microplus*; pulgas (*Siphonaptera*), pulgas del gato (*Ctenocephaluros felis*), pulgas del perro (*Ctenocephaluros canis*) y pulgas orientales de la rata (*Xenopsilla cheopis*).

40

[0141] En una realización, la infección o infestación es causada por pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscas azules, larvas de mosca y combinaciones de los mismos. Preferentemente, la plaga o parásito se selecciona entre el grupo que consiste en moscas, que incluye moscas de los cuernos y moscas de los establos, pulgas, garrapatas y mosquitos.

45

[0142] En una realización, el objeto desvelado en la presente memoria descriptiva se dirige a al menos uno o varios compuestos de éter 2-amido-piridílico tal como se describe en la presente memoria descriptiva en combinación con un segundo ingrediente activo a un animal para su uso en el tratamiento de una ectoinfestación o infección por parásitos en un animal.

50

[0143] En una realización, el parásito es un ectoparásito o un endoparásito o una combinación de los mismos.

[0144] Una plaga o parásito puede ponerse en contacto con al menos un compuesto de éter 2-amido-piridílico tal como se describe en la presente memoria descriptiva. También pueden ponerse en contacto las zonas y proximidades en que residen o infestan las plagas o parásitos. En un tratamiento profiláctico, pueden ponerse en contacto las zonas o proximidades susceptibles de infestación o residencia de plagas o parásitos.

[0145] El sujeto de la presente invención es también una composición según la presente invención para su

uso en la eliminación de parásitos en mamíferos y aves, especialmente perros y gatos.

[0146] En una realización de la invención, la formulación de unción continua directa según la presente invención puede obtener una eficacia duradera y de amplio espectro cuando la solución se aplica en el lomo del animal, preferentemente a lo largo de la línea del lomo en uno o más puntos.

[0147] Según una realización para administrar formulaciones de unción continua directas, el proceso consiste en la aplicación de la solución a los animales en el pasto y/o antes de que lleguen al pasto, repitiéndose preferentemente la aplicación cada mes, preferentemente cada dos meses.

[0148] Según otra realización para administrar la formulación de unción continua directa, el proceso consiste en aplicar la solución a animales de ganado antes de que lleguen a la "instalación de engorde", siendo posible que esta aplicación sea la última antes del sacrificio del animal.

[0149] Este procedimiento puede servir para limpiar la piel y el pelo del animal eliminando los parásitos que están presentes en los mismos, así como sus residuos y deyecciones. El resultado es que los animales ya no están estresados por los parásitos y por sus picaduras, lo que tiene consecuencias positivas, por ejemplo en su crecimiento y en el uso de su ración de alimento.

[0150] En otra realización, la aplicación de formulación de unción puntual también puede obtener una eficacia duradera y de amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o el ave.

[0151] La administración de la formulación de unción puntual puede ser intermitente en el tiempo y puede administrarse de forma diaria, semanal, bisemanal, mensual, bimensual, trimestral o incluso en el curso de tiempos mayores. El periodo de tiempo entre tratamientos depende de factores tales como el o los parásitos tratados, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave y el entorno en el que reside. Dentro del alcance de los expertos está la capacidad para determinar un periodo de administración específico para una situación en particular. La presente invención contempla un procedimiento para combatir permanentemente un parásito en un entorno en el que el animal está sometido a una fuerte presión por el parásito cuando la administración se hace a una frecuencia muy inferior a la administración diaria en este caso. Por ejemplo, en perros y en gatos es preferible que el tratamiento según la invención se realice de forma mensual.

[0152] La administración de formulaciones de unción puntual también proporciona un procedimiento para limpiar el pelaje y la piel de los animales mediante la eliminación de los parásitos que están presentes y de sus residuos y excreciones. El animales así tratado muestra un pelaje más agradable a la vista y al tacto.

[0153] En una realización, el objeto se dirige a un procedimiento para proteger a una semilla de una plaga que comprende la puesta en contacto de la semilla con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

V. Artículos de fabricación

[0154] En el presente documento se describe también un dispositivo para controlar una plaga que comprende una composición de cebo que contiene al menos un compuesto de un éter 2-amido-piridílico y un alojamiento adaptado para recibir la composición del cebo, en el que el alojamiento tiene al menos una abertura dimensionada para permitir que la plaga pase a través de una abertura que permite que la plaga acceda a la composición de cebo desde un lugar externo al alojamiento, y en el que el alojamiento está adaptado además para colocarse en o cerca de un lugar de actividad potencial o conocida para la plaga.

VI. Ejemplos

A. Procedimientos de preparación de los compuestos de la fórmula I

[0155] Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse según los procesos descritos en la presente memoria descriptiva o mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (es decir, procedimientos usados o descritos anteriormente en la bibliografía química).

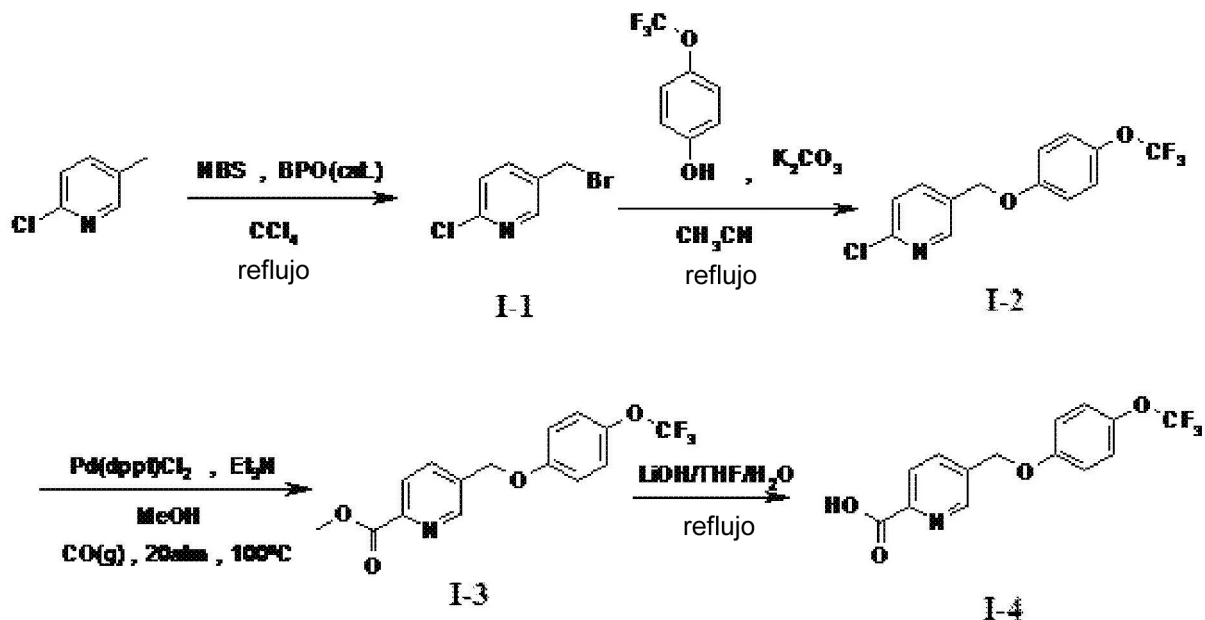
[0156] Todas las temperaturas se indican en grados centígrados; temperatura ambiente significa de 20 a 25°C. Los reactivos se adquirieron en fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la

bibliografía. Los espectros de resonancia magnética de protones y flúor (respectivamente RMN 1H y RMN 19F) se registraron en un espectrómetro de RMN Varian INOVA [400 MHz (1H) y 377 MHz (19F)], espectrómetro de RMN Bruker [400 MHz (1H) y 377 MHz (19F)] y espectrómetro de RMN Bruker [300 MHz (1H)]. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados. Los desplazamientos químicos se refieren en ppm en campo descendente de tetrametilsilano (TMS), referido al pico de protones residuales del pico de disolvente respectivo para RMN 1H. Los espectros de LC-MS se obtuvieron usando: Shimadzu SP-20A 2010EV usando una columna Shim-pack XR-ODS 2,2 micrómetros C18 50 x 3,0 mm y un gradiente lineal desde acetonitrilo al 10% con ácido fórmico al 0,1% en agua con ácido fórmico al 0,1% a acetonitrilo al 100% con ácido fórmico al 0,1% durante 2 minutos; el acetonitrilo al 100% con ácido fórmico al 0,1% se mantuvo durante 1 minuto. Sistema Waters Acquity HPLC usando una columna de HPLC Ascentis® Express C18, 75 x 2,1 mm, 2,7u. La temperatura de la columna se mantuvo a 40°C. Disolvente A: 10 mmol de acetato de amonio en acetonitrilo/agua al 5% con ácido acético al 0,1% v/v. Disolvente B: acetonitrilo. El procedimiento se realizó desde 0%B a 100%B durante 0,7 min manteniéndose en 100%B durante 0,15 min y volviendo después a las condiciones iniciales durante 0,15 min a una velocidad de flujo de 1,5 mL/min. Se usó Agilent 1200SL LC equipado con un espectrómetro de masas 6130 de cuadrupolo simple y SofTa (Westminster, CO) 300s ELSD usando Shimadzu Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 30 mm, 2,2 µm, a una temperatura de 50°C y a una velocidad de flujo de 1,5 mL/min, inyección de 2 µL, fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0,1% y acetonitrilo al 1%, fase móvil (B) metanol con ácido fórmico al 0,1%; tiempo de retención dado en minutos. Detalles del procedimiento: (I) se realiza en una bomba binaria G1312B con detector de matriz de diodos UV/Vis G1315C y espectrómetro de masas Agilent 6130 en modo de electropulverización de iones positivos y negativos con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente del 15-95% (B) en un gradiente lineal de 2,2 min (II) mantenido durante 0,8 min a 95% (B) (III) disminución del 95-15% (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantenido durante 0,29 min a 15% (B).

[0157] Los Esquemas 1-5 representan vías de síntesis para producir ácido carboxílico y éster que contiene derivados a través de 5-(bromoetil)-2-cloropiridina. Los derivados son útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 1. Síntesis del compuesto I-4

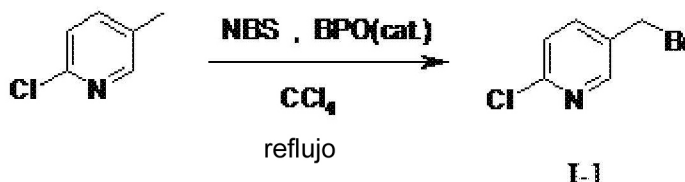
30 **[0158]**



Esquema 1. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-4.

35 Ejemplo 2. Síntesis del compuesto I-1.

[0159] En un matraz de base redonda de 1.000 mL se colocó 2-cloro-5-metilpiridina (44 g, 344,83 mmol, 1,00 equiv), perclorometano (500 mL), 1-bromopirrolidina-2,5-diona (60 g, 337,08 mmol, 0,98 equiv) y peroxianhidrido benzoico (1 g). Se calentó la solución resultante a reflujo para durante toda la noche. Se extrajeron los sólidos por filtración. Se concentró el filtrado al vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Se produjeron así 22 g (31%) de 5-(bromometil)-2-cloropiridina como un sólido blanco.
LC-MS: (ES, m/z): 208 [M+H]⁺



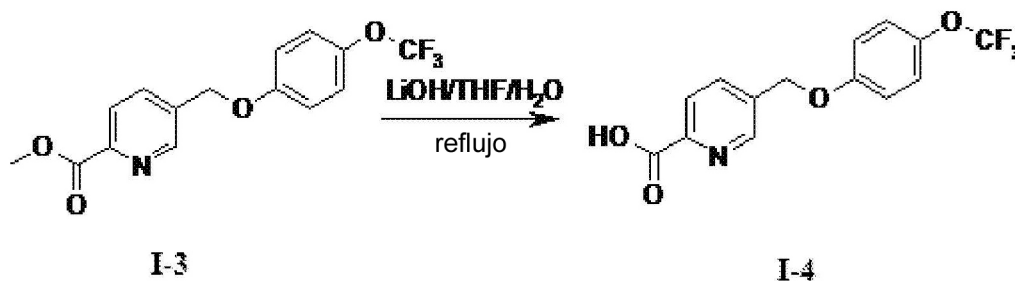
Esquema 2. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-1.

10

Ejemplo 3. Síntesis del compuesto I-2.

[0160] En un matraz de base redonda de 1.000 mL se colocó 5-(bromometil)-2-cloropiridina (22 g, 106,54 mmol, 1,00 equiv), 4-(trifluorometoxi)fenol (22 g, 123,53 mmol, 1,16 equiv), acetonitrilo (300 mL) y carbonato de potasio (22 g, 159,19 mmol, 1,49 equiv). Se calentó la solución resultante a reflujo durante toda la noche. Se concentró al vacío la mezcla resultante. Se disolvió el residuo en 300 mL de diclorometano. Se extrajeron los sólidos por filtración. Se concentró el filtrado al vacío. Se produjeron así 25 g (77%) de 2-cloro-5-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)piridina como un sólido amarillo claro.
LC-MS: (ES, m/z): 304 [M+H]⁺

20



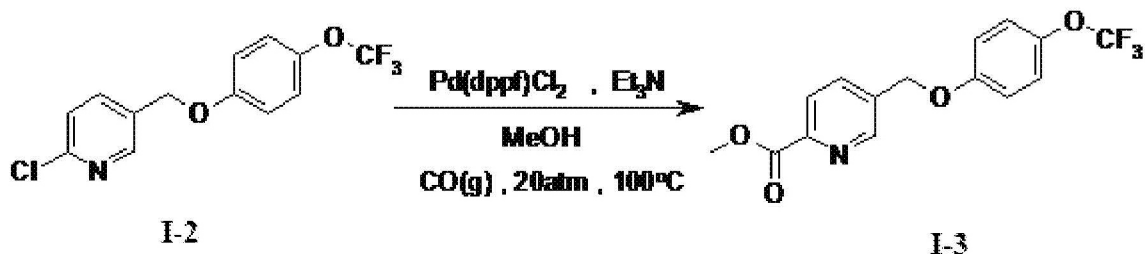
Esquema 3. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-2.

Ejemplo 4. Síntesis del compuesto I-3.

25

[0161] En un reactor de recipiente de presión de 1.000 mL se colocó 2-cloro-5-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)piridina (25 g, 82,32 mmol, 1,00 equiv), metanol (300 mL), trietilamina (16,7 g, 165,02 mmol, 2,00 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (2 g). En lo anterior se introdujo CO (g) a 20 atm de presión. Se agitó la solución resultante durante 1 h durante toda la noche a 100°C. Se enfrió la mezcla resultante y se concentró al vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/éter de petróleo (1:1). Se produjeron así 15 g (56%) de metilo 5-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)picolinato como un sólido amarillo claro
LC-MS: (ES, m/z): 328 [M+H]⁺

30



Esquema 4. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-3.

Ejemplo 5. Síntesis de I-4.

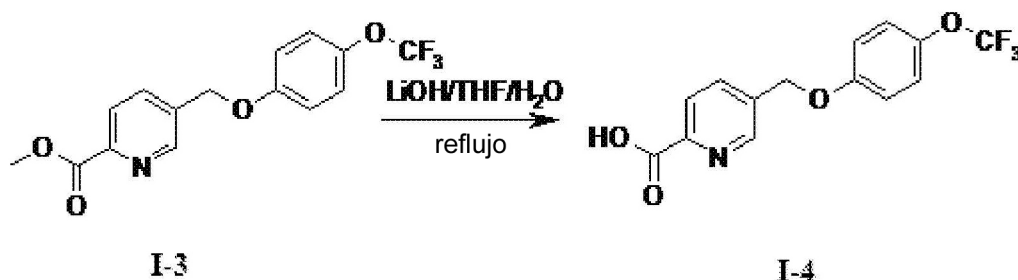
5

[0162] En un matraz de base redonda de 500 mL se colocó una solución de metilo 5-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)picolinato (15 g, 45,83 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (100 mL), y una solución de hidróxido de litio (2,2 g, 92,05 mmol, 2,01 equiv) en agua (100 mL). Se calentó la solución resultante a reflujo durante 1 h. Se concentró al vacío la mezcla resultante. Se ajustó el valor de pH de la solución a 6 con ácido acético.

10 Se recogieron los sólidos por filtración y se secó en un horno a presión reducida. Se produjeron así 9,6 g (67%) de ácido 5-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)picolínico como un sólido blanco.

LC-MS: (ES, m/z): 314 $[M+H]^+$ RMN 1H : (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 5,29(s, 2H), 7,15(m, 2H), 7,33(m, 2H), 8,06(m, 2H), 8,79(s, 1H).RMN ^{19}F : (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): -57,25 (s, 3F)

15

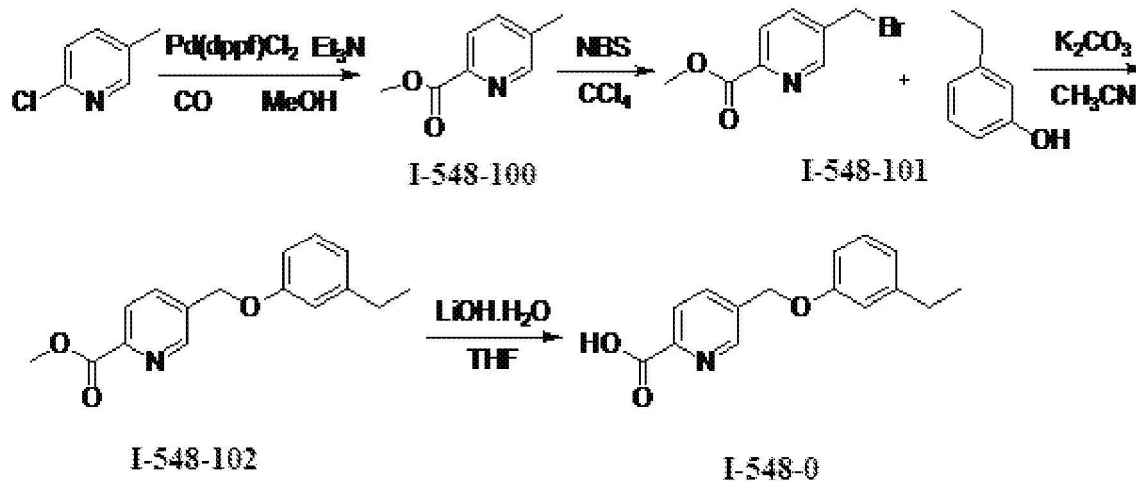


Esquema 5. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-4.

[0163] Los Esquemas 6-19 representan vías de síntesis para producir ácido carboxílico y éster que contiene
 20 derivados mediante picolinato de 5-(bromoetil). Los derivados son útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 6. Síntesis de I-548-0.

25 **[0164]**

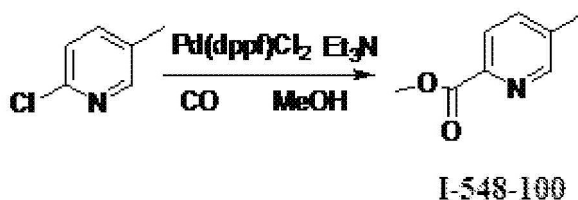


Esquema 6. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-548-0.

Ejemplo 7. Síntesis de I-548-100.

5

[0165] En un reactor de recipiente de presión de 2 L se colocó una solución de 2-cloro-5-metilpiridina (100 g, 783,70 mmol, 1,00 equiv) en metanol (1.000 mL), trietilamina (158,6 g, 1,57 mol, 2,00 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (5 g). En lo anterior se introdujo CO (g) a 20 atm de presión y se calentó a reflujo durante toda la noche. Se concentró al vacío la mezcla resultante. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50-1:5). Se produjeron así 50 g (41%) de 5-metilpicolinato de metilo como un sólido blanquecino.
 LC-MS: (ES, *m/z*): 152 [M+H]⁺



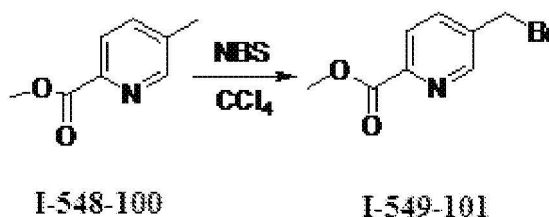
15

Esquema 7. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-548-100.

Ejemplo 8. Síntesis de I-548-101.

[0166] En un matraz de base redonda de cuatro bocas de 2.000 mL se colocó una solución de 5-metilpicolinato de metilo (85 g, 539,68 mmol, 1,00 equiv, 96%) en CCl₄ (1.000 mL), N-bromosuccinimida (110 g, 617,98 mmol, 1,10 equiv) y peróxido de benzoílo (3,5 g, 14,45 mmol, 0,03 equiv). Se calentó la solución resultante a reflujo durante toda la noche. Se extrajeron los sólidos por filtración. Se concentró el filtrado al vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:5). Se produjeron así 15 g (11%) de 5-(bromometil)picolinato de metilo como un sólido amarillo claro.
 LC-MS: (ES, *m/z*): 232 [M+H]⁺

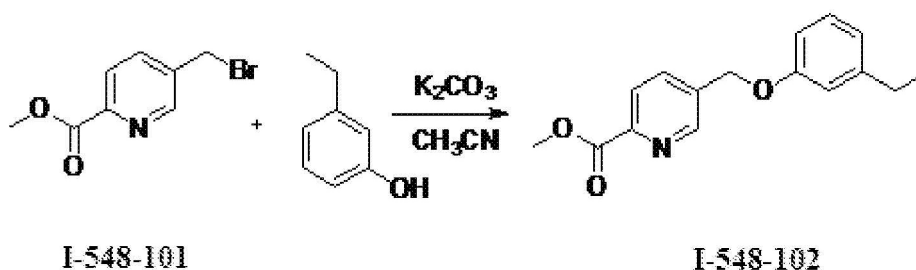
25



Esquema 8. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-548-101.

5 Ejemplo 9. Síntesis de I-548-102.

[0167] En un matraz de base redonda de 50 mL se colocó una solución de 5-(bromometil)picolinato de metilo (500 mg, 2,09 mmol, 1,00 equiv, 96%) en acetonitrilo (20 mL), 3-etilfenol (280 mg, 2,29 mmol, 1,05 equiv) y carbonato de potasio (900 mg, 6,51 mmol, 3,00 equiv). Se agitó la solución resultante durante 2 h a 85°C. Se concentró la mezcla al vacío. Se diluyó el residuo con 30 mL de agua y se extrajo con 2 x 20 mL de acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Se produjeron así 0,6 g (92%) de metilo 5-((3-etilfenoxi)methyl)picolinato como un sólido marrón.
 LC-MS: (ES, m/z): 272 [M+H]⁺



15

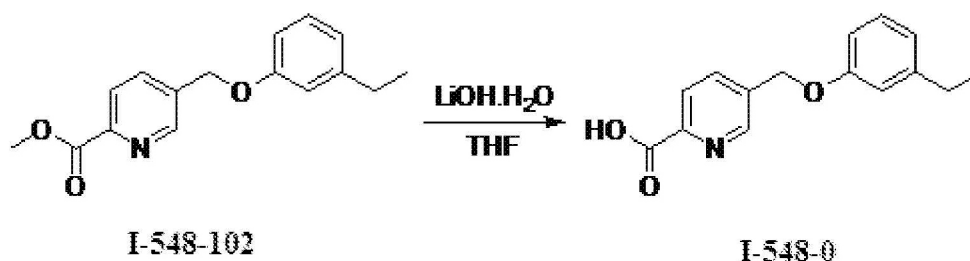
Esquema 9. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-548-102.

Ejemplo 10. Síntesis de I-548-0.

20

[0168] En un matraz de base redonda de 500 mL se colocó una solución de metilo 5-((3-etilfenoxi)methyl)picolinato (8 g, 25,65 mmol, 1,00 equiv, 87%) en tetrahidrofurano/agua (2:1) (200 mL) e hidróxido de litio hidratado (4,95 g, 117,86 mmol, 4,00 equiv). Se agitó la solución resultante durante 45 min a 40°C. Se concentró al vacío la mezcla resultante. Se recogieron los sólidos por filtración. Se ajustó el valor de pH del sólido a 6 con ácido acético. Se recogieron los sólidos por filtración y se secó en un horno a presión reducida. Se produjeron así 4,55 g (67%) de ácido 5-((3-etilfenoxi)methyl)picolínico como un sólido amarillo claro.
 LC-MS: (ES, m/z): [M+H]⁺ 258
 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,78(s, 1H), 8,04(m, 2H), 7,21(m, 1H), 6,83(m, 3H), 5,24(s, 2H), 2,54(m, 2H), 1,16(m, 3H).

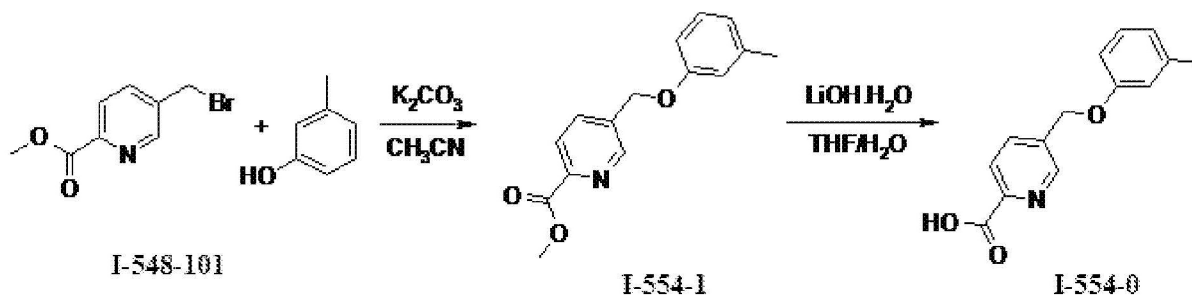
30



Esquema 10. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-548-0.

5 Ejemplo 11. Síntesis de I-544-0.

[0169]



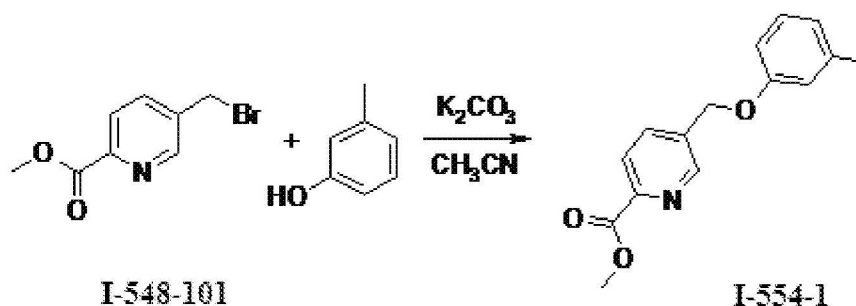
10

Esquema 11. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-554-0.

Ejemplo 12. Síntesis de I-554-1.

15 **[0170]** En un matraz de base redonda de 50 mL se colocó una solución de 5-(bromometil)picolinato de metilo (500 mg, 2,17 mmol, 1,00 equiv) en CH_3CN (25 mL), m-cresol (250 mg, 2,31 mmol, 1,05 equiv) y carbonato de potasio (900 mg, 6,52 mmol, 3,00 equiv). Se calentó la solución a reflujo durante 2 h en un baño de aceite. Se concentró al vacío la mezcla resultante y se diluyó con 50 mL de H_2O . Se extrajo la solución resultante con 3 x 20 mL de acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Se produjeron así 0,6 g (89%) de metilo 5-(m-toliloximatil)picolinato como un sólido marrón.

20 LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258



25

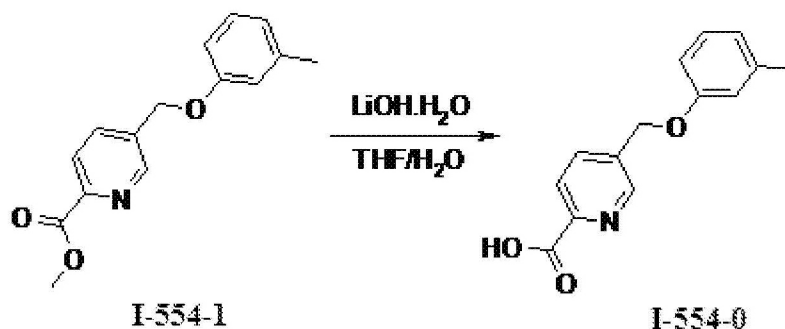
Esquema 12. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-554-1.

Ejemplo 13. Síntesis de I-554-0.

[0171] En un matraz de base redonda de 250 mL se colocó una solución de metilo 5-(*m*-toliloximatil)picolinato (8,7 g, 33,85 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano/H₂O (50 ml/50 mL), y LiOH·H₂O (5,6 g, 133,33 mmol, 4,00 equiv). Se agitó la solución resultante durante 30 min a 50°C en un baño de aceite. Se concentró al vacío la mezcla resultante. Se recogieron los sólidos por filtración. Se ajustó el valor de pH del sólido a 2~3 con ácido acético (30%). Se recogieron los sólidos por filtración y se secó en un horno a presión reducida. Se produjeron así 4,85 g (57%) de ácido 5-(*m*-toliloximatil)picolínico como un sólido blanco.

LC-MS: (ES, *m/z*): 244 [M+H]⁺

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2,370(s, 3H), 5,206(s, 2H), 6,829(m, 3H), 7,224(t, 1H), 8,045(m, 1H), 8,263(d, 1H), 8,720(s, 1H)

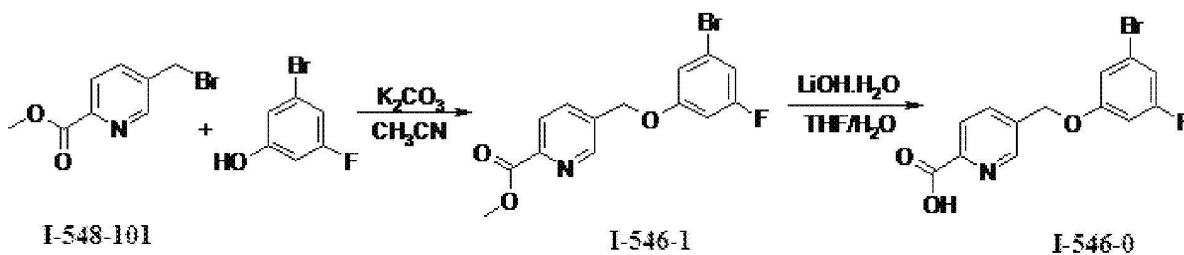


Esquema 13. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-554-0.

15

Ejemplo 14. Síntesis de I-546-0.

[0172]



20

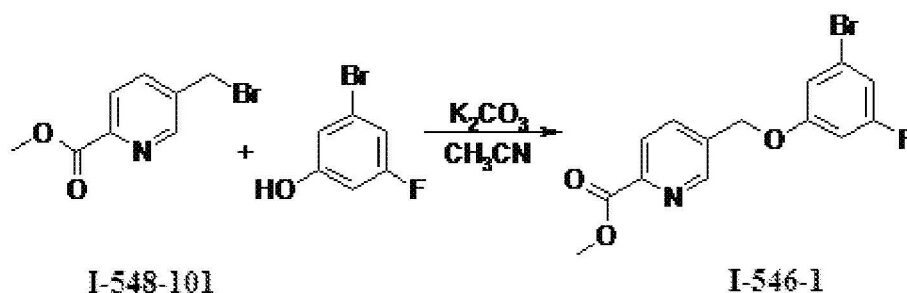
Esquema 14. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-546-0.

Ejemplo 15. Síntesis de I-546-1.

25

[0173] En un matraz de base redonda de 50 mL se colocó 5-(bromometil)picolinato de metilo (500 mg, 2,17 mmol, 1,00 equiv), 3-bromo-5-fluorofenol (440 mg, 2,30 mmol, 1,06 equiv), CH₃CN (6 mL) y carbonato de potasio (900 mg, 6,52 mmol, 3,00 equiv). Se agitó la solución resultante durante 60 min a 85°C. Se concentró la mezcla al vacío y se diluyó el residuo con 20 mL de H₂O. Se extrajo la solución resultante con 3 x 20 mL de acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los sólidos. Se concentró al vacío la mezcla resultante. Se produjeron así 0,62 g (77%) de 5-((3-bromo-5-fluorofenoxy)metil)picolinato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 342 [M+H]⁺

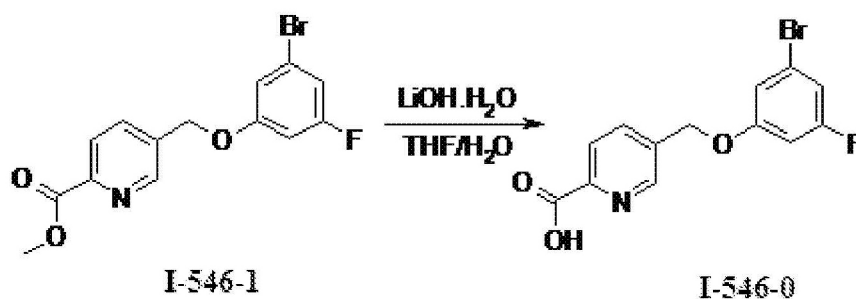


Esquema 15. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-546-1.

5 Ejemplo 16. Síntesis de I-546-0.

[0174] En un matraz de base redonda de 250 mL se colocó 5-((3-bromo-5-fluorofenoxi)metil)picolinato de metilo (9,2 g, 27,05 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (100 mL), agua (30 mL) y LiOH.H₂O (3,41 g, 81,19 mmol, 3,00 equiv). Se agitó la solución resultante durante 60 min a 45°C. Se concentró al vacío la mezcla resultante. Se diluyó el residuo con 200 mL de H₂O. Se ajustó el valor de pH de la solución a 5-6 con ácido acético. Se recogieron los sólidos por filtración y se lavó con 2 x 100 mL de éter de petróleo. Se secó el sólido en un horno a presión reducida. Se produjeron así 7,37 g (82%) de ácido 5-((3-bromo-5-fluorofenoxi)metil)picolínico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 326 [M+H]⁺ RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 5,186 (s, 2H), 6,687 (m, 1H), 6,962 (m, 2H), 8,030(m, 1H), 8,316(d, 1H), 8,716(s, 1H)

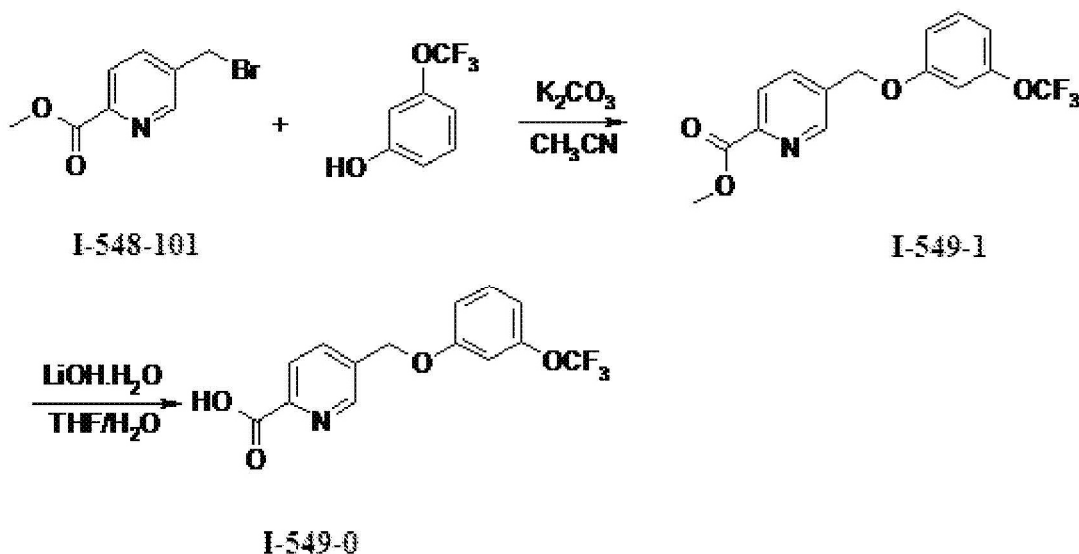


Esquema 16. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-546-0.

20

Ejemplo 17. Síntesis de I-549-0.

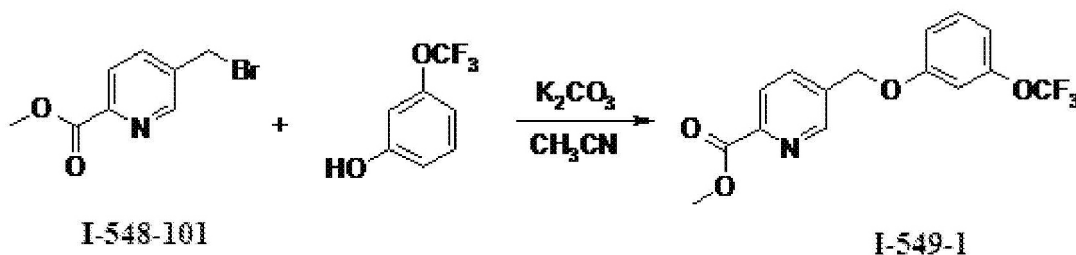
[0175]



Esquema 17. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-549-0.

5 Ejemplo 18. Síntesis de I-549-1.

[0176] En un matraz de base redonda de 50 mL se colocó 5-(bromometil)picolinato de metilo (500 mg, 2,17 mmol, 1,00 equiv), 3-(trifluorometoxi)fenol (410 mg, 2,30 mmol, 1,06 equiv), CH_3CN (6 mL) y carbonato de potasio (900 mg, 6,52 mmol, 3,00 equiv). Se agitó la solución resultante durante 30 min a 85°C en un baño de aceite. Se concentró al vacío la mezcla resultante. Se diluyó el residuo con 20 mL de H_2O y se extrajo con 2 x 20 mL de acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtraron los sólidos. Se concentró el filtrado al vacío. Se produjeron así 0,56 g (74%) de metilo 5-((3-(trifluorometoxi)fenoxi)methyl)picolinato como un sólido amarillo tostado.



15

Esquema 18. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-549-1.

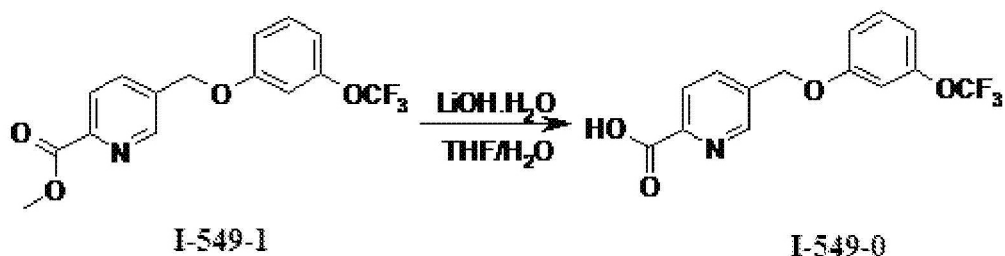
Ejemplo 19. Síntesis de I-549-0.

20

[0177] En un matraz de base redonda de 500 mL se colocó 5-((3-(trifluorometoxi)fenoxi)methyl)picolinato de metilo (8,2 g, 25,05 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (100 mL), agua (20 mL) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4,20 g, 4,00 equiv). Se agitó la solución resultante durante 1 h a 45°C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción. Se diluyó la solución resultante con 50 mL de H_2O . Se ajustó el valor de pH de la solución a 5-6 con ácido acético. Se recogieron los sólidos por filtración y se lavó con 2 x 100 mL de éter de petróleo. Se secó el sólido en un horno a presión reducida. Se produjeron así 7,09 g (90%) de ácido 5-((3-(trifluorometoxi)fenoxi)methyl)picolinico como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ES, m/z): 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$ RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 5,200(s, 2H), 6,904(t, 3H), 7,351(t, 1H), 8,028(d, 1H), 8,297(d, 1H), 8,735(s, 1H).

25

[0178] Los Esquemas 20-23 representan vías de síntesis para producir ácido carboxílico I-475-0 y éster I-475-3 que contiene derivados a través de 6-cloro-3-piridinametanol. Los derivados son útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.



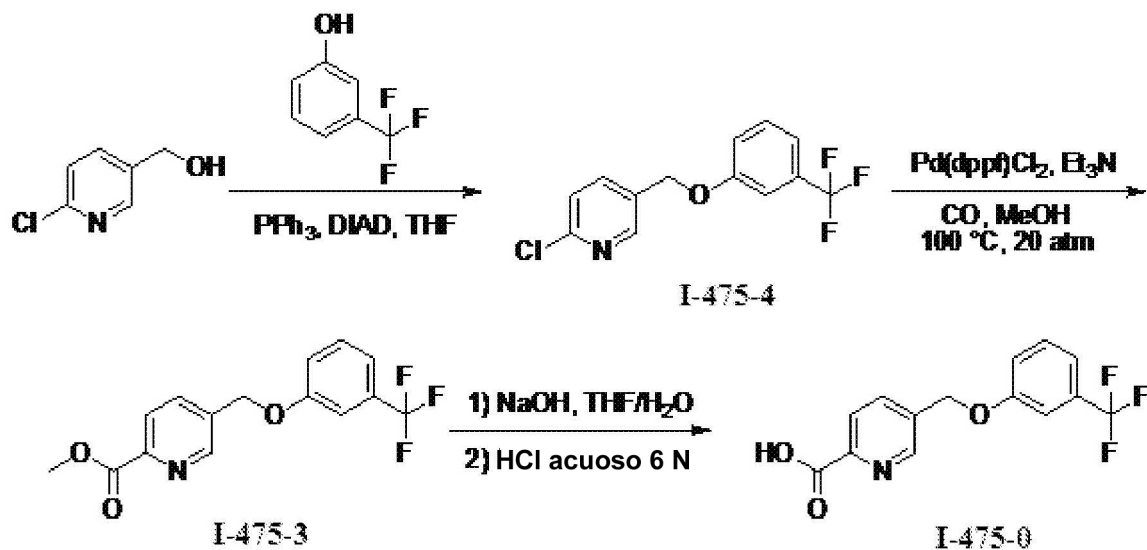
5

Esquema 19. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-549-0.

Ejemplo 20. Síntesis de I-475-0.

10

[0179]

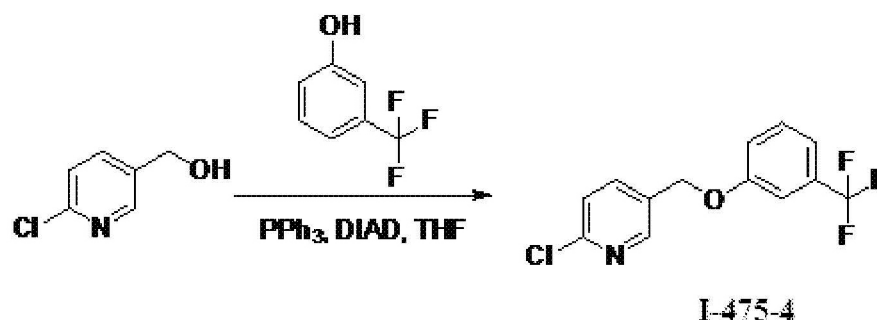


15

Esquema 20. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-475-0.

Ejemplo 21. Síntesis de I-475-4.

[0180] En un matraz de base redonda de tres bocas de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (6-cloropiridin-3-il)metanol (10 g, 69,64 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (50 mL), 3-(trifluorometil)fenol (13,55 g, 83,59 mmol, 1,20 equiv) y trifenilfosfina (21,93 g, 83,61 mmol, 1,20 equiv). Esto se siguió de la adición de DIAD (16,90 g, 83,58 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. Se agitó la solución resultante durante toda la noche a temperatura ambiente. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50-1/10). Se produjeron así 11,6 g (58%) de 2-cloro-5-((3-(trifluorometil)fenoxi)methyl)piridina como un sólido blanco.

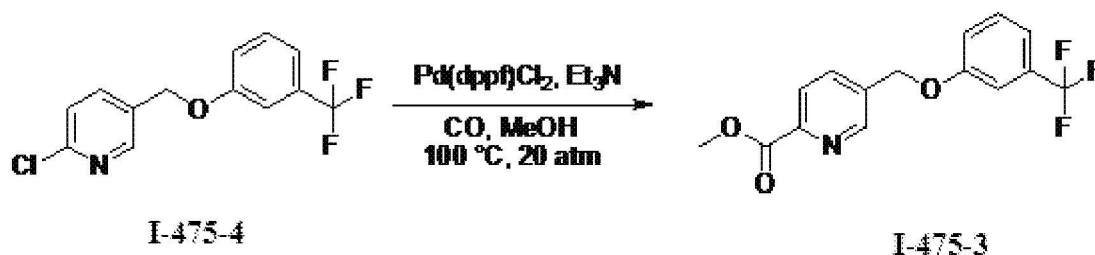


Esquema 21. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-475-4.

5 Ejemplo 22. Síntesis de I-475-3.

[0181] Se cargó un recipiente de autoclave de 250 mL con una solución de 2-cloro-5-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)piridina (8,63 g, 30,00 mmol, 1,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (1,30 g, 1,81 mmol, 0,06 equiv) y trietilamina (6,07 g, 60,10 mmol, 2,00 equiv) en metanol (150 mL). Se purgó el recipiente con nitrógeno tres veces y monóxido de carbono tres veces. Se presurizó el recipiente a 20 atm con monóxido de carbono y se calentó a 100°C. Se agitó la solución resultante durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción. Se filtraron los sólidos. Se concentró el filtrado al vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20-1/10). Se produjeron así 6 g (64%) de 5-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)picolinato de metilo como un sólido blanco.

15



Esquema 22. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-475-3.

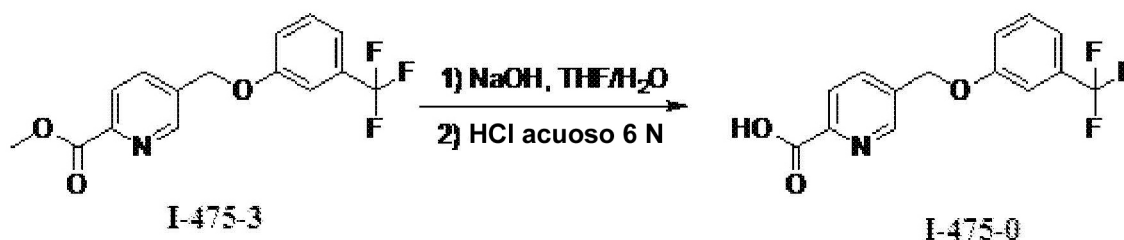
20 Ejemplo 23. Síntesis de I-475-0.

[0182] En un matraz de base redonda de 500 mL se colocó una solución de 5-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)picolinato de metilo (6,2 g, 19,92 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano/H₂O (1:1) (100 mL). A esta solución se le añadió hidróxido de sodio (925 mg, 23,12 mmol, 1,20 equiv). Se agitó la solución resultante durante 10 min a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para eliminar el THF. Se extrajo la solución resultante con 2 x 50 mL de acetato de etilo y se ajustó el valor de pH de la capa acuosa combinada a 5-6 con cloruro de hidrógeno acuoso (4,5 mL, 6 mol/L). Se formó un sólido blanco. Se agitó la suspensión durante 1 h más. Se recogieron los sólidos por filtración. Se secó el sólido en un horno a presión reducida. Se produjeron así 5,75 g (97%) de ácido 5-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil) picolínico como un sólido blanco.

30 LC-MS (ES, *m/z*): 298 [M+H]⁺

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 13,36(s, 1H), 8,82(s, 1H), 8,11-8,06(m, 2H), 7,59-7,55(m, 1H), 7,39-7,33(m, 3H), 5,37(s, 2H)

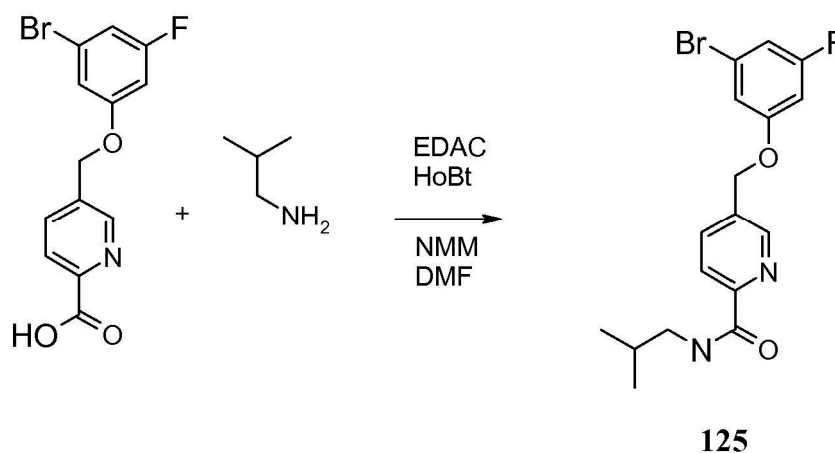
RMN ¹⁹F: (376 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): -61,10 (s, 3F)



Esquema 23. Vía de síntesis para preparar el compuesto I-475-0.

5 Ejemplo 24. Síntesis del compuesto 125.

[0183] A una solución de EDAC-HCl (1,5 eq, 0,15 mmol, 28 mg), HOBT (20 mg, 1,5 eq, 1,5 mmol) y NMM (19 μ L, 1,5 eq, 0,15 mmol) disuelta en DMF (0,5 mL) se le añadió una solución de Ph-SN-546-0 (32 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,5 mL). Esta mezcla se añadió a una solución de isobutilamina (7,13 mg, 0,15 mmol, 1,5 eq) en DMF (0,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió DMSO (500 μ L) a la mezcla de reacción que después se concentró. Se añadió DMSO adicional (500 μ L) a la mezcla de reacción que a continuación se purificó en un sistema Gilson Prep HPLC usando Varian Pursuit XRs, C18, 50 x 21,4 mm, 10 μ . Disolvente A: HPLC agua, disolvente B: 10 mmol acetato de amonio en metanol con 0,1% v/v de hidróxido de amonio. El procedimiento se ejecutó desde 40%B a 100%B durante 5 minutos conteniendo a 100%B durante 15 minutos a 28 mL/min.



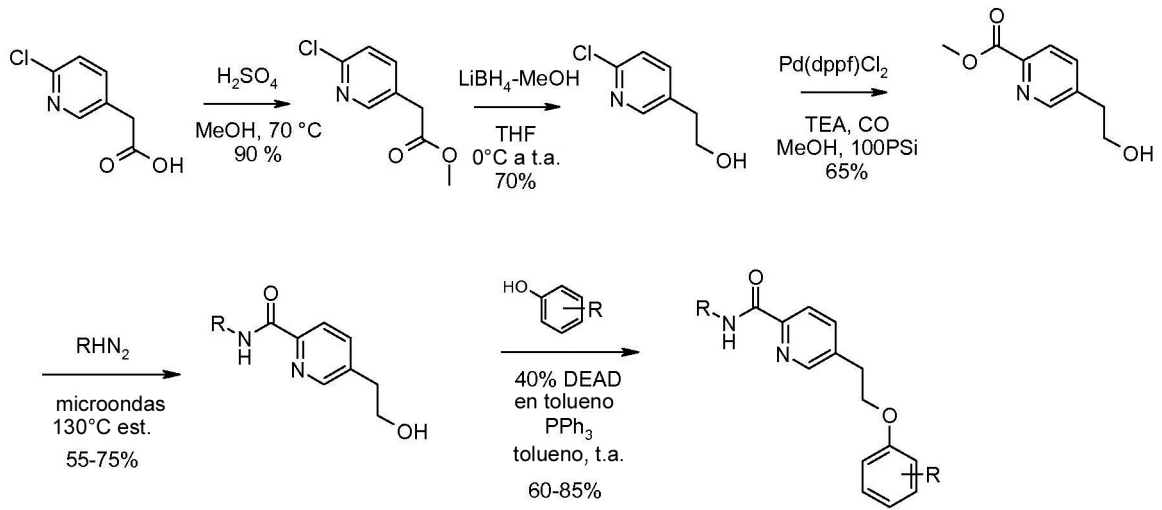
Esquema 24. Vía de síntesis para preparar el compuesto 125.

20

[0184] La vía de síntesis anterior puede usarse para preparar los compuestos de la fórmula I. Usando esta vía se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula I: **4, 5, 10, 24, 28, 33, 37, 41, 44, 47, 49, 54, 56, 63, 65, 68, 70, 73, 76, 77, 78, 124, 125, 127, 129, 130 y 132.**

25 Ejemplo 25. Síntesis de compuestos de conector de tipo etileno.

[0185]

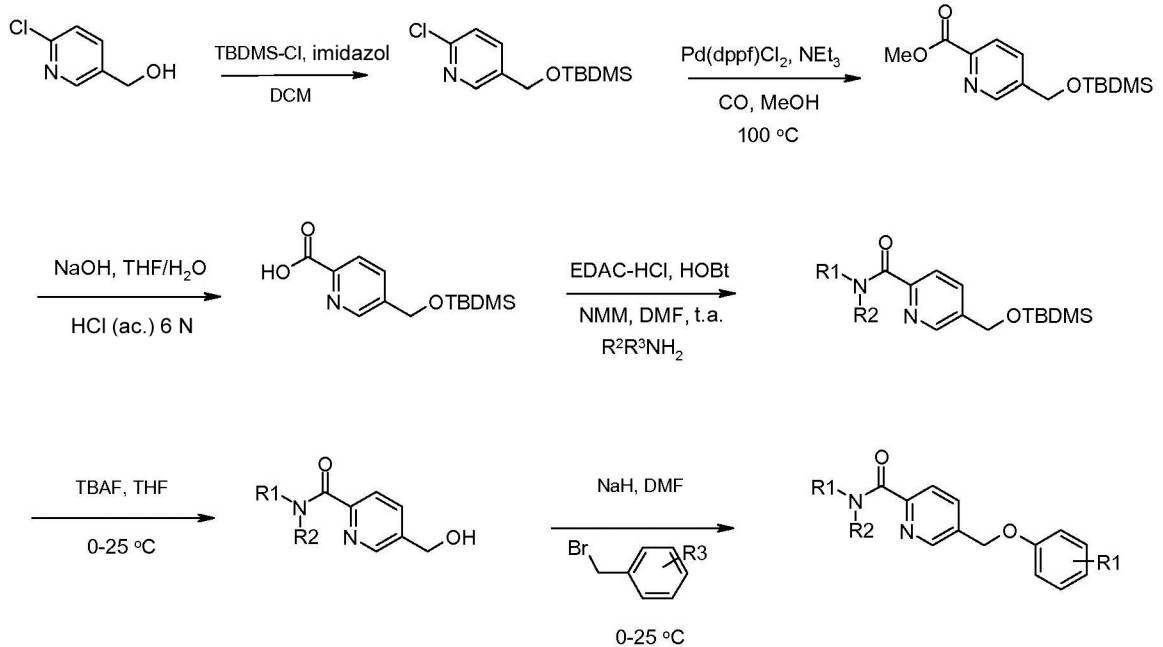


El Esquema 25 representa una vía de síntesis para preparar compuestos de la fórmula I que tienen un conector de tipo etileno.

5

Ejemplo 26. Síntesis de compuestos de conector de tipo bencílico.

[0186]

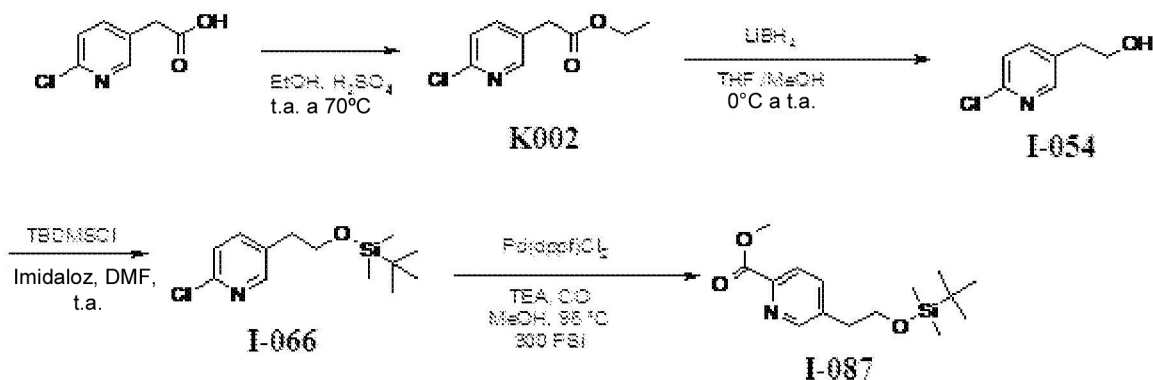


10

El Esquema 26 representa una vía de síntesis para preparar compuestos de la fórmula I que tienen un conector de tipo bencílico.

15 Ejemplo 27. Síntesis de éster metílico de ácido 5-(2-hidroxi-etil)-2-piridinacético (I-087).

[0187]



5 El Esquema 27 representa una vía de síntesis para preparar compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 28. Síntesis de K002.

[0188] A una suspensión de éster metílico del ácido 6-cloro-2-piridinacético (10 g, 58,2 mmol) se añadió ácido sulfúrico concentrado (30 mL) y se calentó la reacción a 70°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró y se suspendió el residuo resultante en H₂O (1 L) y se ajustó el pH a pH = 9 con carbonato de sodio. Se extrajo la solución con acetato de etilo. Se lavaron los productos orgánicos con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (EtOAc al 30%: heptanos al 70%) para proporcionar el producto deseado 8,58 g, al 79%.

LC-MS: (ES, *m/z*): 186 [M+H]⁺

RMN ¹H: (400 MHz, MeCN-*d*3, ppm): δ 3,66 (m, 5H), 7,36(d, 1H), 7,67(d, 1H), 8,26(s, 1H).

Ejemplo 29. Síntesis de I-054.

[0189] Se enfrió una solución de K002 (19,34 g, 104,17 mmol) en THF/MeOH (100 mL/10 mL) a 0°C y se añadió LiBH₄ (4,76 g, 215,64 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante toda la noche. Para inactivarla, se enfrió la reacción a °C y se añadió solución de NH₄Cl saturada (500 mL). Se ajustó el pH a pH = 7 a través de la adición de NH₄Cl sólido. Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo y se secó la capa orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el producto deseado (1,51 g, 70%) como un aceite claro. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,78 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,17 (s, 1H).

Ejemplo 30. Síntesis de I-066.

[0190] A una solución de I-054 (1,0 g, 6,33 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió imidazol (0,94 g, 13,8 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (1,25 g, 8,28 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró. Se repartió el residuo resultante entre acetato de etilo y agua y se extrajo. Se secaron los productos orgánicos (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna instantánea para proporcionar el compuesto deseado (1,80 g, 99%) como un aceite claro.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,1 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 2,83 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

Ejemplo 31. Síntesis de I-087.

[0191] En reactor de alta presión de 40 mL se colocó I-066 (4,28 g, 15,79 mmol), metanol (14 mL), trimetilamina (3,3 mL, 23,69 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,16 g). En lo anterior se introdujo CO (g) a 2.068,4 kPa de presión. Se agitó la solución resultante durante toda la noche a 96°C. Se enfrió la mezcla resultante y se filtró a

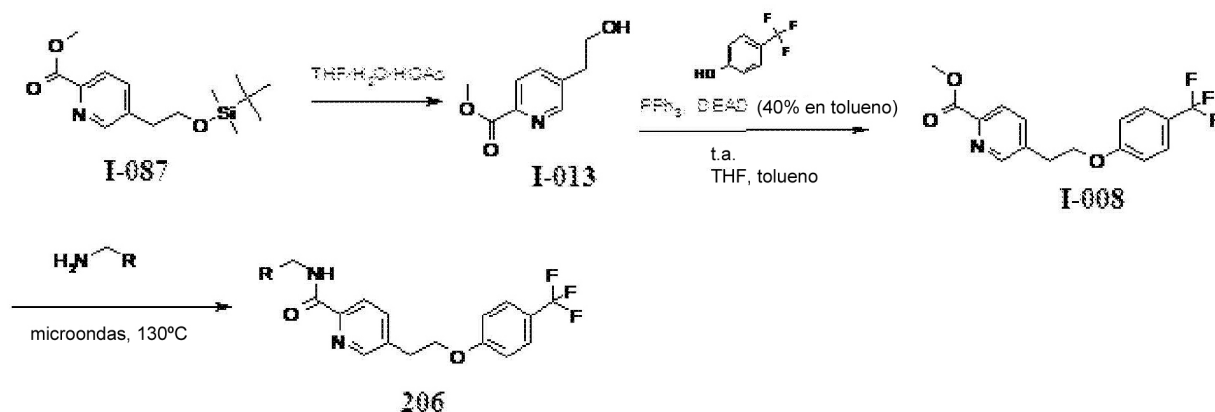
través de un lecho de Celita® y se concentró el filtrado al vacío. Se aplicó el residuo en un lecho de gel de sílice con heptanos/acetato de etilo. Se produjeron así 4,6 g (99%) de producto deseado.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,1 (s, 6H), 0,89 (s, 9H) 2,93 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 7,73 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,65 (s, 1H).

5

Ejemplo 32. Síntesis del compuesto 206.

[0192]



10

El Esquema 28 representa una vía de síntesis para preparar compuesto 206.

Ejemplo 33. Síntesis de I-013.

15

[0193] Se agitó una solución de I-087 (3,54 g, 12 mmol) en THF/H₂O/HOAc (20 mL/20 mL/60 mL) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción para proporcionar el producto deseado 1,92 g, (91%).

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,88 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,54 (s, 1H).

20

Ejemplo 34. Síntesis de I-008.

[0194] Se cargó un matraz de base redonda de 100 mL con 4-trifluorometilfenol (0,17 g, 1,05 mmol), trifetilfosfina (0,18 g, 1,05 mmol) y tolueno (3 mL). Se añadió una solución de I-013 (0,19 g, 1,05 mmol) en tolueno/THF (2 mL/7 mL) y se agitó durante 10 min momento en el que se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (0,53 mL de 40% (v/v) en tolueno, 1,15 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC de fase inversa usando un sistema Gilson Prep HPLC que usaba Varian Pursuit XRs, C18, 50 x 21,4 mm, 10u. Disolvente A: agua de HPLC, disolvente B: Metanol. El procedimiento se ejecutó desde 40%B a 100%B durante 5 minutos manteniendo a 100%B durante 2 minutos a 28 mL/min. Se concentraron las fracciones apropiadas para proporcionar el producto deseado, 200 mg (59%).

25

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3,13 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,19 (t, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,63 (s, 1H).

30

Ejemplo 35. Síntesis del compuesto 206.

[0195] Se cargó un vial de microondas con I-008 (0,032 g, 0,1 mmol) e iso-butilamina (1 mL). Se calentó la mezcla de reacción durante 3 h a 120°C y 75 W. Se concentró la mezcla de reacción, se volvió a disolver en metanol (3 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa usando un sistema Gilson Prep HPLC que usa Varian Pursuit XRs, C18, 50 x 21,4 mm, 10u. Disolvente A: agua HPLC, disolvente B: metanol. El procedimiento se ejecutó desde 40%B a 100%B durante 5 minutos manteniendo a 100%B durante 2 minutos a 28 mL/min. Se concentraron las fracciones apropiadas para proporcionar el producto deseado, 27 mg (74%).

35

LC-MS (ES, *m/z*): 367 [M+H]⁺

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,93 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,88 (d, 2H)

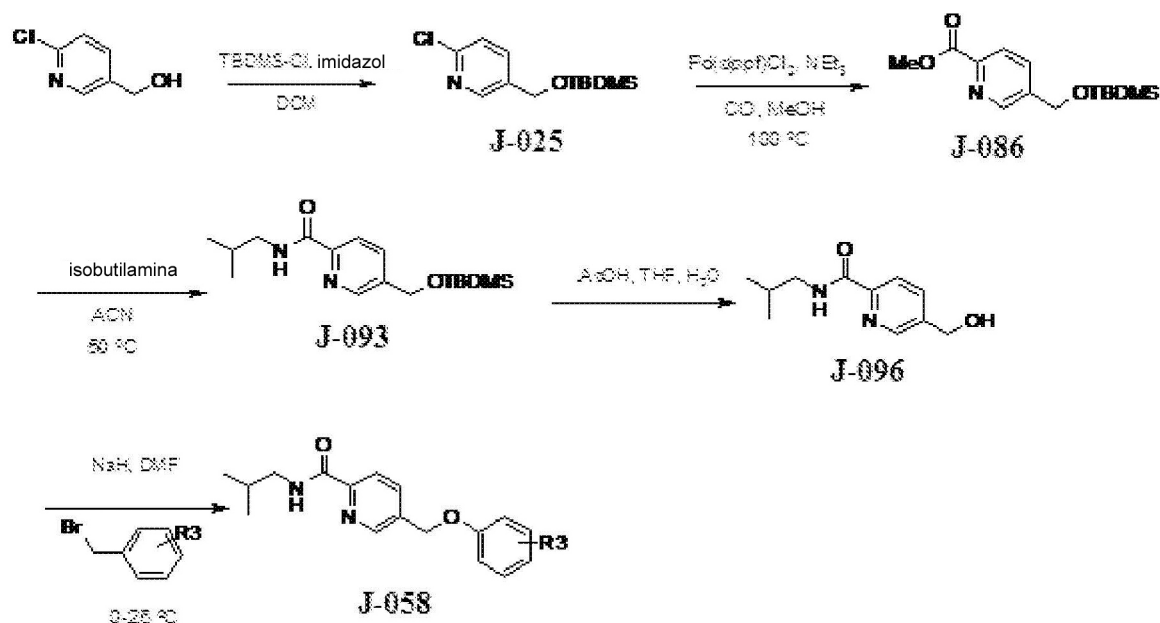
7,71 (d, 2H), 8,01 (br. t, 1H), 8,42 (s, 1H).

[0196] Estos compuestos específicos de la fórmula I, así como otros compuestos de la fórmula I, se prepararon usando la química descrita anteriormente: 47, 219, 220, 221, 209, 9, 12, 13, 14, 15, 132, 133, 134, 135, 5, 140, 205, 47, 138, 222, 225, 223, 237, 238, 240, 241, 242, 243, 275, 278 y 279.

Ejemplo 36. Síntesis de compuestos útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.

[0197]

10



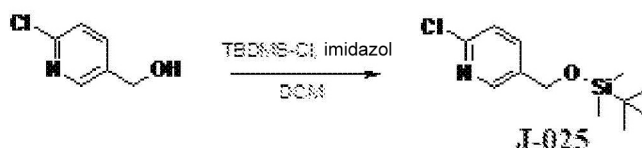
El Esquema 29 representa una vía de síntesis para compuestos útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.

15 Ejemplo 37. Síntesis de J-025.

[0198] En un matraz de base redonda de 200 mL, se colocó una solución de 2-cloro-5-hidroximetilpiridina (10 g, 69,6 mmol, 1,00 equiv) en dimetilformamida anhidra (70 mL). Se añadió imidazol (11,85 g, 174 mmol, 2,5 equiv) todo a la vez en forma de sólido. Una vez disuelto se añadió un embudo de decantación y se añadió una solución de cloruro de terc-butildimetilsililo (15,75 g, 104 mmol, 1,5 equiv) en dimetilformamida anhidra (30 mL) durante un periodo de 5 minutos. Se agitó la solución 16 h a temperatura ambiente. Se vertió en agua (250 mL) la mezcla resultante, se agitó 5 minutos y se extrajo en acetato de etilo (3 x 200 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera (100 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite claro. Se secó el aceite a presión reducida para producir el producto deseado (J-025, 17,9 g, cuantitativo).

25 LC-MS-J-025: (ES, *m/z*): 257 [M+H]⁺

RMN ¹H-J-025: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,23(s, 1H), 7,53-7,51(m, 1H), 7,20-7,18(m, 1H), 4,62(s, 2H), 0,83(s, 9H), 0,00(s, 6H)



El Esquema 30 representa una vía de síntesis para compuestos útiles para preparar los compuestos de la fórmula I.

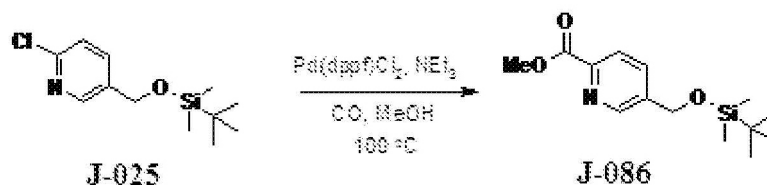
Ejemplo 38. Síntesis de J-086.

5

[0199] Un matraz de tres bocas de 500 mL secado al horno en una manta térmica equipado con barra de agitación, condensador, tabique de caucho y entrada de gas que puede cerrarse unida a una línea de vacío se enfrió en atmósfera de N₂. El aparato se cargó con una solución desgasificada de J-025 (17,9 g, 69,6 mmol, 1,00 equiv) y NEt₃ (19,38 mL, 139 mmol, 2 equiv) en metanol anhidro (100 mL). Se añadió Pd(dppf)Cl₂ como un sólido y se desgasificó de nuevo el sistema usando vacío y nitrógeno. Se cargaron dos balones con CO y se cambió la atmósfera a CO mediante vacío. Se agitó la suspensión roja a 60°C durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita y se lavó con metanol. Se desechó el residuo de paladio recogido y se concentró el eluyente a presión reducida. Se formó una suspensión espesa con el residuo en tolueno caliente (15 mL) y se cargó en un gran tapón de sílice (350 g) en un embudo de vidrio sinterizado introducido en un matraz Erlenmeyer unido a un vacío. Se purificó el producto deseado recogiendo fracciones de 500 mL a partir de la siguiente secuencia que pasa a través del tapón usando vacío (500 mL de heptanos, 1L x 10% EtOAc-Heptanos, 2L x EtOAc-Heptanos al 15%, 1L x EtOAc-Heptanos al 20%, 1L x EtOAc-Heptanos al 20%). Después de concentrar se secó el aceite a presión reducida para producir el producto deseado (J-086, 16,4 g, 84%).

LC-MS-J-086: (ES, *m/z*): 283 [M+H]⁺

20 RMN ¹H-J-086: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,75(s, 1H), 8,01-7,99(m, 1H), 7,70-7,69(m, 1H), 4,72(s, 2H), 3,89(s, 3H), 0,83(s, 9H), 0,00(s, 6H)



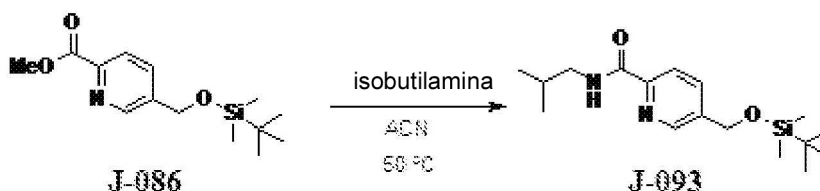
25 El Esquema 31 representa una vía de síntesis para compuesto J-086, un compuesto útil para preparar los compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 39. Síntesis de J-093.

30 **[0200]** En un matraz de base redonda de 200 mL, se colocó una solución de J-086 (16,4 g, 58,2 mmol, 1,00 equiv) en acetonitrilo (40 mL). Se añadió isobutilamina (25 mL, 251 mmol, 4 equiv) y se calentó la solución a 50°C durante 48 h. Se concentró la solución hasta un aceite amarillo a presión reducida, se diluyó con tolueno (10 mL) y se cargó en una columna de sílice (120 g, gradiente de EtOAc-heptanos al 0,5-20% durante 26 minutos). Se combinaron las fracciones deseadas, se concentró y se secó el aceite a presión reducida para producir el producto deseado como un sólido blanco de baja temperatura de fusión (J-093, 15,92 g, 85%).

LC-MS-J-093: (ES, *m/z*): 323 [M+H]⁺

35 RMN ¹H-J-093: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,38(s, 1H), 8,06-8,04(m, 1H), 7,99(b, 1H), 7,67-7,65(m, 1H), 4,69(s, 2H), 3,18(m, 3H), 1,81(m, 1H), 0,87-0,83(m, 15H), 0,00(s, 6H)



40

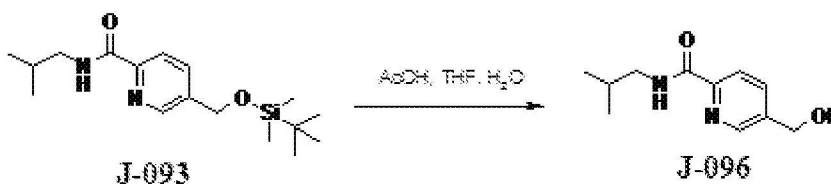
El Esquema 32 representa una vía de síntesis para compuesto J-086, un compuesto útil para preparar los compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 40. Síntesis de J-096.

[0201] En un matraz de base redonda de 200 mL se colocó una solución de J-096 (15,92 g, 49,44 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (20 mL). Se añadieron ácido acético (40 mL) y agua (20 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente 16 h. Se concentró la solución hasta un aceite amarillo a presión reducida. A continuación se sometió a azeotropización 6x con tolueno/metanol (100 mL (1:1)) y se colocó en una bomba de alto vacío para producir el producto deseado como un aceite (J-096, 10,2 g, cuantitativo).

LC-MS-J-093: (ES, m/z): 209 [M+H]⁺

RMN ¹H-J-093: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,50(s, 1H), 8,10-8,08(m, 2H), 7,80-7,78(m, 1H), 4,77(s, 2H), 3,27(t, J = 6,5 x 2, 2H), 1,89(m, 1H), 0,96(d, J = 6,6, 6H)



15 El Esquema 33 representa una vía de síntesis para compuesto J-096, un compuesto útil para preparar los compuestos de la fórmula I.

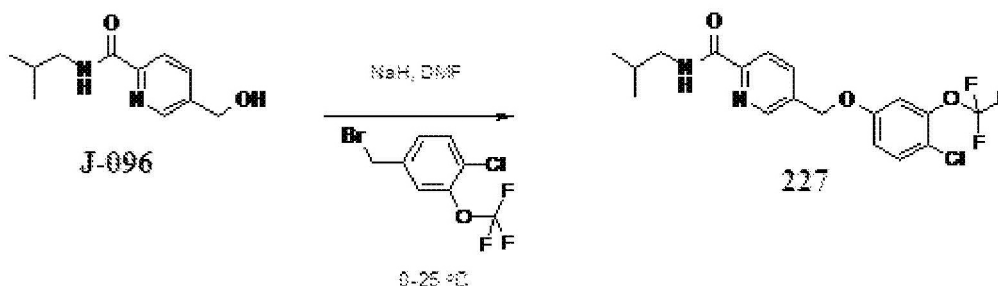
Ejemplo 41. Síntesis del compuesto 227.

[0202] Se colocó dimetilformamida anhidra (1 mL) en un vial de 40 mL con barra de agitación y se enfrió en un bloque de reacción de metal en el frigorífico. Se colocó una solución de J-096 (80 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv) en dimetilformamida anhidra (2 mL) en un vial y se enfrió en el frigorífico. Se disolvió (4-cloro-3-trifluorometoxi)bencilbromuro (143 mg, 0,50 mmol, 1,3 equiv) en dimetilformamida anhidra (1 mL) y se enfrió en el frigorífico. Se añadió NaH (12 mg, 0,50 mmol, 1,3 equiv) al vial de 40 mL frío mediante una pipeta de vidrio. Se removió el contenido y se añadió la solución de alcohol con una pipeta. Se volvió a remover la suspensión y se devolvió el bloque de reacción al frigorífico. Después de 30 minutos, se retiró el bloque, se añadió la solución de bromuro con una pipeta y se colocó el bloque de reacción a temperatura ambiente en una placa de agitación durante 16 h. Se añadió agua (4 mL) para inactivar la reacción. Se extrajo el producto en EtOAc y se concentró a presión reducida. Se añadieron heptanos (1 mL) y acetonitrilo/metanol (3 mL (1:1)) y se agitó y se retiró la capa metanólica y se dirigió a HPLC Chromeleon (detector UV, MeOH/H₂O, procedimiento: 607-28). La concentración de los picos deseado produjo el producto deseado (compuesto 227, 47 mg, 30%).

LC-MS-227: (ES, m/z): 414 [M+H]⁺

RMN ¹H-227: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,49(m, 1H), 8,17(dd, J = 8 y 0,6, 1H), 8,08(b, 1H), 7,80(dd, J = 8 y 2,1, 1H), 7,43 (d, J = 8,2, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,28(t, J = 6,5 x 2, 2H), 1,89(m, 1H), 0,96(d, J = 6,6, 6H).

35



El Esquema 34 representa una vía de síntesis para compuesto 227.

40 Estos compuestos específicos de la fórmula I, así como otros compuestos de la fórmula I, se prepararon usando la

química descrita anteriormente: 227, 228, 229, 232, 234, 216, 228, 256, 257, 258, 259, 260, 263, 264, 266, 268 y 270.

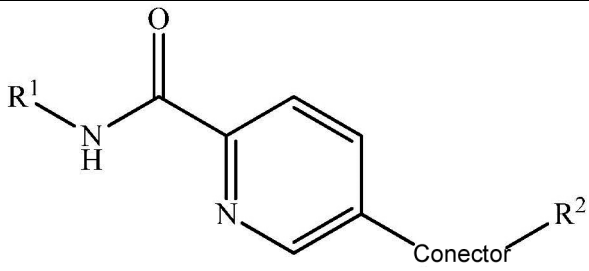
[0203] Los expertos en la materia observarán que, dentro del aspecto de los procesos descritos anteriormente, el orden de las etapas de síntesis empleadas puede modificarse y dependerá entre otros de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato en particular, la disponibilidad de los productos intermedios clave y la estrategia del grupo protector (si existe) que se adopte (véase por ejemplo *"Protective Groups in Organic Synthesis"* (cuarta edición), ed. Peter G. M. Wuts y Teodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007)). Claramente, dichos factores también influirán en la elección de los reactivos para su uso en dichas etapas de síntesis.

[0204] La invención contempla además la separación de los enantiómeros en parte o en la totalidad de la presente invención o la síntesis de compuestos de la invención enriquecidos enantioméricamente. La composición puede prepararse separando los enantiómeros en parte o en la totalidad mediante procedimientos estándar, por ejemplo por resolución química usando ácido ópticamente activo o mediante el uso de cromatografía de columna o cromatografía de columna en fase inversa usando una fase estacionaria sustancialmente activa ópticamente (o "quiral") como conocen los expertos en la materia. La formación y/o el aislamiento de los enantiómeros específicos de un compuesto no es rutinaria, y no se trata de procedimientos generales que puedan usarse para obtener enantiómeros específicos de todos los compuestos. Los procedimientos y condiciones usadas para obtener enantiómeros específicos de un compuesto deben determinarse para cada compuesto específico.

[0205] La Tabla 1 mostrada a continuación ilustra los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1

25



Compuesto nº	R ¹	R ²	Conector
1	Propionitrilo	3-CF ₃ Ph	CH ₂ O
2	2-(metiltio)etilo	3-CF ₃ Ph	CH ₂ O
3	MeS(CH ₂) ₃	3-CF ₃ Ph	CH ₂ O
4	Ciclopropanometilo	3-CF ₃ Ph	CH ₂ O
5	i-Bu	3-CF ₃ Ph	CH ₂ O
6	n-Bu	3-CF ₃ Ph	CH ₂ O
7	Propionitrilo	3-CF ₃ Ph	CH(CH ₃)O
8	1-naftalenometilo	3-CF ₃ Ph	CH ₂ O
9	i-Bu	3-C ₃ OPh	CH ₂ O
10	i-Bu	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
11	iBu	2-CF ₃ OPh	CH ₂ O
12	i-Bu	3-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
13	i-Bu	4-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
14	CH ₂ THP	4-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
15	CH ₂ THP	3-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
16	iBu	2-MePh	CH ₂ O
17	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
18	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
19	Dimetilacetal	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
20	Me	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
21	CH ₂ CH ₂ OEt	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O

22	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
23	Et	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
24	CH ₂ THP	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
25	3-metilenopiridina	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
26	4-metilenopiridina	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
27	Ciclopropilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
28	2-(metiltio)etilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
29	2-metilenopiridina	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
30	CH ₂ CH ₂ SMe	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
31	i-Pr	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
32	CH ₂ -furano	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
33	Ciclopropanometilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
34	n-Pr	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
35	Ciclobutilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
36	3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
37	3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
38	2-metilalilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
39	2-fluoropiridina	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
40	n-Bu	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
41	2-metilbutilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
42	2-trifluorometilbencilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
43	4-fenil-1-butilo	4-CF ₃ OPh	CH ₂ O
44	Dimetilacetal	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
45	Propionitrilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
46	Et	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
47	CH ₂ THP	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
48	CH ₂ THP	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
49	2-(metiltio)etilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
50	i-Pr	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
51	4-etilenopiridina	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
52	Ciclopropanometilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
53	2-metilalilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
54	i-Bu	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
55	n-Bu	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
56	2-metilbutilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
57	2-metilbutilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
58	Propionitrilo	3-MePh	CH ₂ O
59	2-(metiltio)etilo	3-MePh	CH ₂ O
60	Metilfurano	3-MePh	CH ₂ O
61	Ciclopropanometilo	3-MePh	CH ₂ O
62	2-metilalilo	3-MePh	CH ₂ O
63	i-Bu	3-MePh	CH ₂ O
64	2(metiltio)fenilo	3-MePh	CH ₂ O
65	Dimetilacetal	3-EtPh	CH ₂ O
66	2-etoxietilo	3-EtPh	CH ₂ O
67	CH ₂ THP	3-EtPh	CH ₂ O
68	CH ₂ THP	3-EtPh	CH ₂ O
69	3-metilenopiridina	3-EtPh	CH ₂ O
70	2-(metiltio)etilo	3-EtPh	CH ₂ O
71	2-(metiltio)propilo	3-EtPh	CH ₂ O
72	Metilfurano	3-EtPh	CH ₂ O
73	Ciclopropanometilo	3-EtPh	CH ₂ O
74	n-Pr	3-EtPh	CH ₂ O
75	Ciclobutilo	3-EtPh	CH ₂ O
76	2-metilalilo	3-EtPh	CH ₂ O
77	i-Bu	3-EtPh	CH ₂ O

78	2-metilbutilo	3-EtPh	CH ₂ O
79	2-metilbutilo	3-EtPh	CH ₂ O
80	N,N,2,2-tetrametil-1,3-propano	2-CF ₃ Ph	CH ₂ O
81	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
82	Propionitrilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
83	Me	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
84	2-etoxietilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
85	2-metoxiisopropilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
86	3-etoxipropilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
87	Et	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
88	CH ₂ THP	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
89	4-CH ₂ -piridilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
90	Ciclopropilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
91	2-(metiltio)etilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
92	3-Isopropoxipropilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
93	2-(metiltio)propilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
94	i-Pr	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
95	Ciclopropanometilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
96	CH ₂ CF ₃	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
97	2-metilalilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
98	2-fluoropiridina	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
99	iBu	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
100	Propargilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
101	n-Bu	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
102	i-Am	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
103	4-fluorofenilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
104	n-Bu	2-OCF ₃ Ph	CH ₂ O
105	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
106	3-metoxipropilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
107	Dimetilacetal	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
108	Propionitrilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
109	2-metoxiisopropilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
110	3-etoxipropilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
111	Et	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
112	CH ₂ THP	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
113	3-metilenopiridina	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
114	4-metilenopiridina	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
115	2-(metiltio)etilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
116	3-Isopropoxipropilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
117	2-(metiltio)propilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
118	4-CH ₂ CH ₂ piridilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
119	Ciclopropanometilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
120	n-Pr	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
121	2-CH ₂ CH ₂ piridilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
122	Ciclobutilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
123	CH ₂ CF ₃	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
124	3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
125	i-Bu	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
126	Propargilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
127	n-Bu	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
128	neo-pentilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
129	i-Am	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
130	2-metilbutilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
131	4-CF ₃ O-fenilo	3-Br-5-FPh	CH ₂ O
132	i-Bu	3-CF ₃ OBn	CH ₂ O
133	i-Bu	4-CF ₃ OBn	CH ₂ O

134	i-Bu	4-CF ₃ Bn	CH ₂ O
135	i-Bu	3-CF ₃ Bn	CH ₂ O
136	i-Bu	4-CF ₃ OPh	OCH ₂
137	CH ₂ THP	3-CF ₃ OBn	CH ₂ O
138	CH ₂ THP	4-CF ₃ OBn	CH ₂ O
139	CH ₂ THP	3-CF ₃ Bn	CH ₂ O
140	CH ₂ THP	4-CF ₃ Bn	CH ₂ O
141	Ciclopropanometilo	3-CF ₃ Ph	OCH ₂ CH ₂
142	Ciclopropanometilo	4-CF ₃ OPh	OCH ₂ CH ₂
143	i-Bu	4-CF ₃ OPh	OCH ₂ CH ₂
144	i-Bu	3-CF ₃ Ph	OCH ₂
145	Ciclopropanometilo	3-CF ₃ Ph	OCH ₂
146	2-metilalilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
147	4-CF ₃ O-fenilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
148	4-((CF ₃) ₂ FCFenilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ O
149	Ciclopropanometilo	3-OCH ₃ Ph	CH ₂ O
150	2-metilalilo	3-OCH ₃ Ph	CH ₂ O
151	i-Bu	3-OCH ₃ Ph	CH ₂ O
152	2-metilbutilo	3-CH ₃ OPh	CH ₂ O
153	CH ₂ THP	3,4-FPh	CH ₂ O
154	2-(metiltio)etilo	3,4-FPh	CH ₂ O
155	i-Bu	3,4FPh	CH ₂ O
156	3-CF ₃ -Bencilo	3,4-FPh	CH ₂ O
157	Acetaldehído dimetilo acetal	3-PrPh	CH ₂ O
158	CH ₂ THP	3-PrPh	CH ₂ O
159	CH ₂ -4-piridilo	3-PrPh	CH ₂ O
160	2-(metiltio)etilo	3-PrPh	CH ₂ O
161	(CH ₂) ₂ -4-piridilo	3-PrPh	CH ₂ O
162	N,N,2,2-tetrametil-1,3-propano	3-PrPh	CH ₂ O
163	2-metilalilo	3-PrPh	CH ₂ O
164	3-(1H-imidazol-1-il)-1-propano	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
165	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
166	3-metoxipropilo	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
167	Dimetilacetal	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
168	Propionitrilo	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
169	Me	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
170	Et	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
171	CH ₂ THP	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
172	3-metilenopiridina	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
173	CH ₂ -4-piridilo	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
174	2-(metiltio)etilo	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
175	(CH ₂) ₂ -4-piridilo	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
176	Ciclopropanometilo	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
177	n-Pr	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
178	N,N,2,2-tetrametil-1,3-propano	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
179	2-metilalilo	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
180	i-Bu	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
181	2-metilbutilo	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
182	2-CF ₃ Fenilo	3-(3-FPh)Ph	CH ₂ O
183	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
184	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
185	Dimetilacetal	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
186	Propionitrilo	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
187	Me	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
188	Et	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
189	CH ₂ THP	3-(Ph)Ph	CH ₂ O

190	3-metilenopiridina	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
191	CH ₂ -4-piridilo	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
192	2-(metiltio)etilo	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
193	(CH ₂) ₂ -4-piridilo	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
194	Ciclopropanometilo	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
195	2-CH ₂ CH ₂ piridilo	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
196	N,N,2,2-tetrametil-1,3-propano	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
197	2-metilalilo	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
198	i-Bu	3-(Ph)Ph	CH ₂ O
199	i-Bu	3-EtOPh	CH ₂ O
200	4-CF ₃ O-fenilo	3-EtOPh	CH ₂ O
201	4-SMe-fenilo	3,3-dimetilbutano	CH ₂ O
202	4-CF ₃ -fenilo	3,3-dimetilbutano	CH ₂ O
203	Propionitrilo	Indano	CH ₂ O
204	Ciclopropanometilo	Indano	CH ₂ O
205	CH ₂ THP	3-CF ₃ Ph-CH ₂ CH ₂	O
206	i-Bu	4-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
207	Ciclopropanometilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
208	Ciclopropanometilo	3-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
209	i-Bu	3-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
210	Neopentilo	2-F-4-CF ₃ Bn	CH ₂ O
211	Neopentilo	4-Cl-5-CF ₃ OBn	CH ₂ O
212	Neopentilo	4-F-5-OCF ₃ Bn	CH ₂ O
213	Neopentilo	3-F-5-CF ₃ Bn	CH ₂ O
214	Neopentilo	2-MeO-4-CF ₃ OBn	CH ₂ O
215	Neopentilo	3-ClBn	CH ₂ O
216	Neopentilo	4-ClBn	CH ₂ O
217	Neopentilo	3-MeBn	CH ₂ O
218	CH ₂ THP	4-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
219	2-metilbutilo	4-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
220	CH ₂ THP	3-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
221	2-metilbutilo	3-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
222	i-Bu	3-OCF ₃ -4F-Ph	CH ₂ CH ₂ O
223	i-Bu	3-CF ₃ O-4-ClPh	CH ₂ CH ₂ O
224	i-Bu	3,4-FPh	CH ₂ CH ₂ O
225	i-Bu	3,5-ClPh	CH ₂ CH ₂ O
226	i-Bu	3-Br-5-FPh	CH ₂ CH ₂ O
227	i-Bu	3-CF ₃ O-4-ClBn	CH ₂ O
228	i-Bu	3-CF ₃ O-4-FBn	CH ₂ O
229	i-Bu	3-CF ₃ -5-FBn	CH ₂ O
230	i-Bu	2-MeO-4-CF ₃ OBn	CH ₂ O
231	i-Bu	2-Br-4-CF ₃ Bn	CH ₂ O
232	i-Bu	2-F-4-CF ₃ Bn	CH ₂ O
233	i-Bu	3-ClBn	CH ₂ O
234	i-Bu	4-ClBn	CH ₂ O
235	i-Bu	3-MeOBn	CH ₂ O
236	i-Bu	3-MeBn	CH ₂ O
237	i-Bu	3-CF ₃ O-4-BrPh	CH ₂ CH ₂ O
238	i-Bu	3-acetilenoPh	CH ₂ CH ₂ O
239	i-Pr	3-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
240	i-Am	3-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
241	s-Bu	3-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
242	2-metilbutilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
243	Ciclopropanometilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
244	CH(Me)THP	3-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O
245	3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilo	3-CF ₃ OPh	CH ₂ CH ₂ O

246	(S)-(-)-3,3-dimetilo 2-aminobutano	3-CF ₃ Oph	CH ₂ CH ₂ O
247	(S)-(-)-3,3-dimetilo 2-aminobutano	3-CF ₃ Oph	CH ₂ CH ₂ O
248	(1R,2R,4S)-2-aminobiclo[2,2,1]heptano	3-CF ₃ Oph	CH ₂ CH ₂ O
249	i-Bu	3-Br-5-FPh	C(CH ₃) ₂ O
250	CH ₂ THP	3-Br-5-FPh	C(CH ₃) ₂ CH ₂ O
251	i-Bu	3-CF ₃ Oph	CH(CH ₃)CH ₂ O
252	CH ₂ THP	3-CF ₃ Oph	CH(CH ₃)CH ₂ O
253	CH ₂ THP	3-CF ₃ O-4-CIBn	CH ₂ O
254	CH ₂ THP	2-F-5-CF ₃ Bn	CH ₂ O
255	CH ₂ THP	2-MeO-4-CF ₃ Bn	CH ₂ O
256	CH ₂ THP	2-Br-4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
257	CH ₂ THP	2-F-4-CF ₃ Ph	CH ₂ O
258	CH ₂ THP	3-CIBn	CH ₂ O
259	CH ₂ THP	4-CIBn	CH ₂ O
260	CH ₂ THP	2-CIBn	CH ₂ O
261	CH ₂ THP	3-MeOBn	CH ₂ O
262	CH ₂ THP	3-MeBn	CH ₂ O
263	CH ₂ THP	4-MeBn	CH ₂ O
264	CH ₂ THP	2-MeBn	CH ₂ O
265	CH ₂ THP	3-IBn	CH ₂ O
266	CH ₂ THP	2-CF ₃ Bn	CH ₂ O
267	CH ₂ THP	2-FBn	CH ₂ O
268	CH ₂ THP	3-FBn	CH ₂ O
269	CH ₂ THP	4-FBn	CH ₂ O
270	CH ₂ THP	3,4-FBn	CH ₂ O
271	i-Bu	3-Br-5-FPh	CH(CH ₃)CH ₂ O
272	CH ₂ THP	3-Br-5-FPh	C(CH ₃) ₂ CH ₂ O
273	i-Bu	3-CF ₃ Ph	C(CH ₃) ₂ CH ₂ O
274	Ciclopropanometilo	3-CF ₃ Oph	C(CH ₃) ₂ CH ₂ O
275	i-Bu	3,5-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
276	2-metilbutilo	3,5-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
277	CH ₂ THP	3,5-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
278	i-Bu	3-F-5-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
279	2-metilbutilo	3-F-5-CF ₃ Ph	CH ₂ CH ₂ O
280	N,N-dimetiletilendiamina	3-CF ₃ Oph	CH ₂ CH ₂ O
281	i-Bu	3-CF ₃ -4-FPh	CH ₂ CH ₂ O
282	3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilo	3-CF ₃ -4-FPh	CH ₂ CH ₂ O
283	i-Bu	3F-4-CF ₃ Bn	CH ₂ O
284	i-Bu	3Cl-4-CF ₃ Bn	CH ₂ O
285	i-Bu	2-BrBn	CH ₂ O
286	i-Bu	3-BrBn	CH ₂ O
287	i-Bu	3,5-BrBn	CH ₂ O
288	i-Bu	3-Br-5-FBn	CH ₂ O
289	i-Bu	3-Br-4-FBn	CH ₂ O
290	i-Bu	2,3-FBn	CH ₂ O

B. Ensayos biológicos

Ejemplo 42. Procedimiento de cribado para probar la actividad de contacto de los compuestos contra garrapatas.

5

[0206] Se usó una solución del compuesto de prueba para recubrir la pared interior de viales de vidrio y para tratar dos papeles de filtro. Una vez seco, se colocó un papel de filtro en la tapa del vial y el otro en la parte inferior del vial. Se infestó cada vial tratado con 10 *Rhipicephalus sanguineus* adultas (garrapata marrón del perro). El contacto de las garrapatas con los residuos se indujo manteniendo los viales en un entorno controlado (24°C, 90-100% de humedad relativa) y se realizó la evaluación 24, 48 horas después de la aplicación en comparación con los controles sin tratar.

[0207] Ejemplo 43. Procedimiento de cribado para probar la actividad de los compuestos frente a pulgas después de la ingestión.

[0208] Se llenó un recipiente de prueba cilíndrico con 10 *Ctenocephaluros felis* adultas. Se cerró un pocillo 5 cilíndrico en un extremo con película flexible autosellante y se colocó en la parte superior del recipiente de prueba con una posición tal que las pulgas pudieran traspasar la película y alimentarse del contenido del cilindro. A continuación se pipeteó el compuesto de la solución de prueba en sangre bovina y se añadió al pocillo. Se mantuvo la parte del recipiente con el *Ctenocephaluros felis* a 20-22°C y el 40-60% de humedad relativa mientras la parte del pocillo que contenía la sangre tratada se mantuvo a 37°C y el 40-60% de humedad relativa. Se realizó la evaluación 10 72 horas después de la aplicación en comparación con los controles sin tratar.

Ejemplo 44. Procedimiento de cribado para probar la actividad de contacto de los compuestos contra moscas

[0209] Se usó una solución del compuesto de prueba para tratar un papel de filtro contenido en una placa de 15 Petri y se dejó que el papel de filtro se evaporara hasta sequedad. A cada plato se le añadió un pequeño fragmento de algodón absorbente humedecido con sacarosa al 10% y diez moscas adultas (*Haematobia irritans* o *Stomoxys calcitrans*). Se cubrieron las placas y se mantuvieron a temperatura ambiente. Las evaluaciones se realizaron 4 y 24 horas después de la infestación en comparación con los controles no tratados.

20 Ejemplo 45. Procedimiento de cribado para probar la actividad de los compuestos frente a mosquitos

[0210] Se añadieron diez larvas de *Aedes aegypti* recién nacidas a los pocillos de una placa de 25 microvaloración que contenía un medio nutriente y el compuesto de prueba en DMSO. A continuación se mantuvo la placa de microvaloración a 22°C en la que se dejó que se desarrollaran las larvas L1. Se realizó un análisis a los 2 días para determinar la inhibición de la motilidad de las larvas tratadas con respecto a las larvas de control.

Ejemplo 46. Procedimiento de cribado para probar la actividad de los compuestos frente a *H. contortus*

[0211] Se añadieron 20 larvas de *Haemonchus contortus* L1 a los pocillos de una placa de microvaloración 30 que contenía un medio nutriente y el compuesto de prueba en DMSO. A continuación se mantuvo la placa de microvaloración a 27°C en la que se dejó que se desarrollaran las larvas L1. Se realizó un análisis a los 3 días para determinar el desarrollo con éxito hasta la fase L3. Las larvas expuestas a DMSO y no el compuesto de prueba sirvieron como controles

35 Ejemplo 47. Procedimiento de cribado para probar la actividad de los compuestos frente a microfilarias de *D. immitis*

[0212] Se añadieron de 400 a 600 microfilarias de *Dirofilaria immitis* a los pocillos de una placa de 40 microvaloración que contenía medio de RPMI y el compuesto de prueba en DMSO. A continuación se mantuvo la placa de microvaloración a 37°C en un entorno que contenía CO₂ al 5%. Se realizó una evaluación a los 5 días para determinar la supervivencia de las microfilarias. Las microfilarias expuestas a DMSO y no el compuesto de prueba sirvieron como controles.

MOSQUITO

Compuesto nº	Ensayo: AHHTSC5 Organismo: <i>A. aegypti</i> Param de prueba: CE ₅₀ Punto temporal: 2 días
243	0,098
229	0,297
221	0,467
168	0,5125
155	0,6
178	0,6335
108	0,6
227	0,696
135	0,7
240	0,716
232	0,721

ES 2 618 813 T3

228	0,746
151	0,8
173	0,8615
222	0,939
225	0,981
120	0,9985
223	1,068
28	1,1
186	1,214
209	1,25
38	1,263
206	1,274
219	1,319
220	1,358
278	1,36
119	1,4595
134	1,5
191	1,4955
35	1,5
236	1,58
114	1,6
284	1,6645
175	1,7035
181	1,709
20	1,769
281	1,7855
179	1,792
190	1,794
193	1,868
122	2,0
196	2,012
30	2,02
12	2,1
49	2,2
98	2,156
183	2,2465
283	2,265
24	2,3
275	2,299
194	2,3015
10	2,3
185	2,326
165	2,3355
208	2,3375
166	2,4
18	2,3975
26	2,404
126	2,408
172	2,447
216	2,463
76	2,5
112	2,5375
63	2,5
2	2,545
189	2,5955
197	2,626

ES 2 618 813 T3

177	2,66
256	2,727
117	2,741
238	2,872
91	2,9335
34	2,9595
40	3,077
53	3,179
230	3,181
23	3,2
97	3,2915
237	3,313
198	3,335
283	3,387
121	3,3925
242	3,42
5	3,5
167	3,5
192	3,476
21	3,492
234	3,642
169	3,648
253	3,834
231	3,834
187	3,862
277	3,867
150	3,9
9	3,9
171	4,0
205	4,171
124	4,3
44	4,3
188	4,3275
118	4,336
163	4,508
127	4,5
272	4,5555
270	4,636
4	5,0
77	5,0
93	5,002
176	5,1
148	5,3165
184	5,5175
120	5,6
207	6
70	6,0
83	6,041
170	6,1015
95	6,126
199	6,17
143	6,1985
17	6,218
113	6,2905
102	6,293
41	6,4

ES 2 618 813 T3

123	6,5315
147	6,5405
101	6,5955
103	6,6565
160	6,7815
218	6,817
65	7,0
174	7,1
19	7,3045
128	7,342
89	7,3435
7	7,448
87	7,453
92	7,4715
51	7,477
3	7,535
99	7,57
100	7,5845
195	7,5885
274	7,6085
42	7,624
140	7,7
154	7,704
144	7,754
290	7,808
61	7,834
23	7,899
136	7,94
146	7,9575
13	8,0
90	8,06
251	8,13
273	8,1315
203	8,177
131	8,192
224	8,224
250	8,6205
25	8,634
22	8,6405
15	8,8
52	8,784
59	8,7905
141	8,7915
285	8,88
116	8,992
252	9,08825
164	9,28
288	9,2895
233	9,353
162	9,397
149	9,4
86	9,434
35	9,4345
64	9,493
182	9,509
1	9,539

ES 2 618 813 T3

157	9,5735
259	9,668
105	9,6945
282	9,705
239	9,709
286	9,774
50	9,808
145	9,863
204	9,911
39	9,9195
159	9,948
265	9,9755
210	9,987

Nº comp	Garrapata Contacto CE ₅₀ DMSO Rhipicephalus sanguineus Parámetro: CE ₅₀ Punto temporal: (inferior en h.)			Mosca Contacto CE ₅₀ Parámetro: CE ₅₀ Punto temporal: (inferior en h.)			Garrapata Contacto CE ₅₀ DMSO Rhipicephalus sanguineus Parámetro: CE ₅₀ Punto temporal: (inferior en h.)	
	4 h	24 h	48 h	Mosca de los cuernos		Mosca de los establos	24 h	48 h
4		>200,0	197,8	>5	>5			
5		52,4	46,3	>5	~2,8	~1,4		
9		200,0	181,7					
10		~50,0	~20,9	1,25	1,25	>5,0	190,5	46,9
12		31,5	15,8	1,1	1,2	~4,6	117,0	92,2
13		>200,0	79,1	1,2	1,2			
14		>200,0	92,2	1,4	1,4			
15	126,0	14,7	12,5				>200	92,6
24		63,4	~46,3	0,5	1,4		>200	~169,1
28		>200,0	~195,4					
33		~50,0	36,8	0,5	0,73	1,8	72,8	~52,4
37		~200,0	100,0					
41		117,0	~100,0	4,8	2,5			
44		51,8	39,3	4,8	2,9			
47		197,8	177,4					
49		~184,9	117,0	4,6	4,6			
54		~188,2	51,8	2,1	0,93			
57		>200,0	~171,5	>5	2,93			
63		72,8	72,8	4,6	4,6	1,3		
65		~47,0	~42,9		1,4			
67		~190,5	~54,0					
70		~55,0	~55,0					
73		~188,2	~90,4	1,4	1,31			
76		79,1	62,3	2,1	1,35			
77		~54,0	~50,0	1,4	1,3	1,4	100,9	-50,5
78		~193,1	108,1					
124		126,0	~56,2	1,4	1,4			
125		~13,5	12,4	0,4	0,33	0,1	38,1	36,3
127		~181,7	~53,2	1,4	1,3			
129		~197,8	~51,2					
130		72,8	50,4	4,8	1,35			
132		58,2	34,3	~5	1,84		197,8	100,0
133		>200,0	181,7	4,6	1,4			
134		40,5	25,0	2,1	2,5		>200,0	197,8
135		197,8	100,2	4,8	1,2			

ES 2 618 813 T3

138		>200,0	193,1					
140		>200,0	190,5	1,4	2,5			
205		>200,0	184,9	4,8	2,9			
206		56,7	~14,6					
209		44,1	~48,9					
216		>200,0	~190,5					
219		~184,9	~110,6					
220		~197,8	~195,4					
221		~184,9	85,5					
222		44,1	~47,6					
225		~100,0	~54,0					
227		~53,2	~48,3					
228		~100,0	~55,0					
229		~188,2	~188,2					
232		~100,0	~51,2					
234		~171,5	~55,0					

Nº comp	Ensayo: AHTSC5 A. aegypti Parámetro: CE ₅₀ Punto temporal: (inferior en días)
	2 días
4	5,0
5	3,5
9	3,9
10	2,3
12	2,1
13	8,0
14	>10,0
15	8,8
24	2,3
28	1,1
33	1,5
37	
41	6,4
44	4,3
47	10,0
49	2,2
54	>10,0
57	
63	2,5
65	7,0
67	
70	6,0
73	3,2
76	2,5
77	5,0
78	
124	10,0
125	0,6
127	1,6
129	5,6
130	2,0
132	4,3
133	>10,0
134	4,5
135	>10,0

ES 2 618 813 T3

138	>10,0
140	>10,0
205	>10,0
206	1,5
209	0,7
216	>10,0
219	7,7
220	9,4
221	3,9
222	0,8
225	0,6
227	2,4
228	3,5
229	4,0
232	7,1
234	5,1

Compuesto nº	Contacto SP Mosca de los establos PCT Mortalidad 5 µg/cm ² Punto temporal: (inferior en h)	Contacto CE ₅₀ Mosca de los establos CE ₅₀ Punto temporal: (inferior en h)
	4	24
108	0%	0%
119	60%	70%
63	80%	80%
77	60%	80%
65	50%	60%
5	70%	90%
52	60%	80%
33	80%	80%
12	50%	90%

Compuesto nº	LDA SP H. cont. PCT Mot M 5 ppm Punto temporal: 4 días	LDA DR H. cont. MIC 90 Punto temporal: 4 días	Mfsp D.immitis PCT Motili 5 ppm Punto temporal: 5 días	Mf sp D.immitis CE ₅₀ 5 ppm Punto temporal: 5 días
206	100%	1,3		
219	90%	2,7		
13	95%	3,1		
224	98%	3,125		
223	91%	5		
207	100%	5		
136	89,2655	5		
14	100%	5	88%	4,3
43		5		

Compuesto nº	Ensayo: Minilnge Organismo: <i>C. felis</i> Parámetro de prueba: PCT Dosis mortal: 200 ppm Punto temporal: 72 h	Ensayo: Minilnge Organismo: <i>C. felis</i> Parámetro de prueba: CE ₅₀ Punto temporal: 72 h
177	40%	115
107	90%	116
162	80%	116
185	90%	185
198	90%	185
176	70%	185
197	90%	185

ES 2 618 813 T3

179	70%	191
243	80%	191
24	0%	195

"Mosca de los cuernos"

Compuesto nº	Contacto SP Mosca de los cuernos PCT Mortalidad (%) 5 µg/cm ² Punto temporal: (inferior en h)		Mosca Contacto CE ₅₀ Mosca de los cuernos CE ₅₀ Punto temporal: (inferior en h)	
	4	24	4	24
108	100	100	0,38	0,33
119	80	100	0,6248	0,5027
208	100	100	0,7181	
33	100	100	0,53	0,73
181			4,62	0,73
54	100	100	2,14	0,93
12	80	100	1,1	1,2
13	60	70	1,2	1,2
129	40	40	4,8	1,2
185			1,84	1,22
207	80	80		1,2217
61	90	90	5	1,2217
10	90	90	1,25	1,25
115	0	60	4,7654	1,25
77	100	100	1,4	1,3
114			1,4	1,3
73	100	100	1,4	1,31
38	50	80	1,3523	1,3122
122	0	0	4,8	1,35
76	0	0	2,14	1,35
95	50	70	5	1,3523
24	50	70	0,53	1,4
107	0	0	1,4	1,4
179			2,14	1,4
14	80	100	1,4	1,4
125	100	100	4,6	1,4
53	20	20	2,9253	1,5892
124	100	100	~5	1,84
40	0	40	4,7654	2,1372
127	70	70	2,14	2,5
41	60	60	4,8	2,5
132	100	100	1,35	2,5
5	100	100	>5	~2,8
52	80	80	2,8805	2,8805
44	80	80	4,8	2,9
133	80	80	4,76	2,9
57	70	80	>5	2,9253
18	0	40	2,8805	2,9253
57	70	80	>5	2,93
251	80	100	~4,8843	4,4449
50	70	80	4,8843	4,4449
63	100	100	4,6	4,6
49	60	0	4,6	4,6
34	60	80	2,1371	4,6252
121	80	80	5	4,8843

ES 2 618 813 T3

"Garrapata"

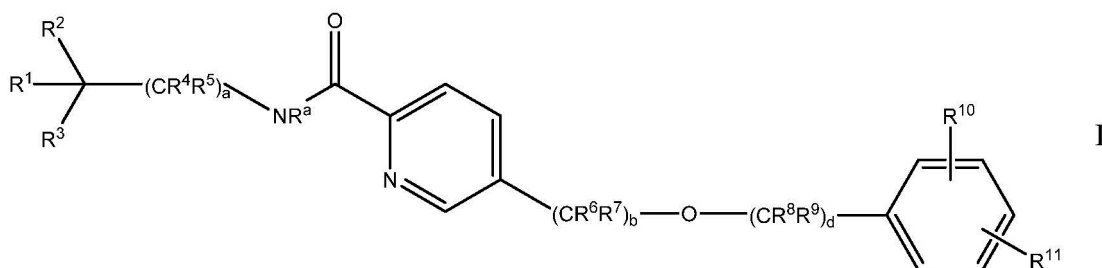
Compuesto nº	Contacto SP <i>Rhicep</i> PCT Mortalidad		Garrapata Contacto CE ₅₀ DMSO <i>Rhipicephalus</i>		
	(%) 200 ppm Punto temporal: (inferior en h)	Punto temporal: (inferior en h)	Garrapata CE ₅₀ Punto temporal: (inferior en h)	Contacto CE ₅₀ Punto temporal: (inferior en h)	DMSO <i>Rhipicephalus</i> Punto temporal: (inferior en h)
	4	24	4	24	48
240	90	90		48,861	11,0217
228	90	90		18,3654	11,7142
221	90	100		19,9406	12,1746
108	70	70		~13,5	12,4
15			126,0	14,7	12,5
229	80	80		19,4837	12,5929
134				56,7	~14,6
12				31,5	15,8
222	90	100		27,1261	19,4753
10	0	100		~50,0	~20,9
206	100	100		47,6205	21,4036
225	90	100		27,1261	22,6041
127	90	100		40,5	25,0
177	80	90		45,4585	25
243	100	100		58,8325	25
237	90	100		49,4465	27,6499
220	100	100		59,5661	33,876
124	70	70		58,2	34,3
219	80	90		44,0869	36,3885
33	100	100		~50,0	36,8
44	100	100		51,8	39,3
65	80	100		~47,0	~42,9
260	90	100		58,1848	42,8922
234	90	90		46,9949	46,2591
5	50	80		52,4	46,3
256	90	100		52,4342	46,2591
24	0	0		63,4	~46,3
242	70	90		171,5279	46,2591
151	0	80		44,1	~47,6
166	40	80		~53,2	~48,3
135				44,1	~48,9
278	70	100		53,9616	49,4465
77	100	100		~54,0	~50,0
241	50	90		181,6667	50
122	0	80		72,8	50,4
284	90	100		51,7921	50,5463
259	80	90		115,6016	50,5463
198	100	100		54,9508	51,186
174	90	100		~100,0	~51,2
120	60	70		~197,8	~51,2
232	100	100		115,6016	51,7921
216	0	60		117,013	51,7921
266	70	90		67,8106	51,8142
54	0	100		~188,2	51,8
227	100	100			52,4342
114	40	60		181,7	~53,2
155	60	100		~100,0	~54,0
68	50	90		~190,5	~54,0
68	50	90		190,5	53,9616
283	100	100		54,4434	54,4434
70	80	100		~55,0	~55,0

ES 2 618 813 T3

167	100	100		~100,0	~55,0
176	90	100		~171,5	~55,0
107	0	70		126,0	~56,2
76	80	100		79,1	62,3
181	70	90		92,6304	62,2528
179	100	100		83,5861	63,3747
63	100	100		72,8	72,8
199	100	100		193,0702	77,9043
13				>200,0	79,1
257	80	90		171,5279	83,5861
209	90	100			83,5861
150	70	70		~84,9	85,5
223	0	0		110,5989	90,417
23	80	90		~88,2	~90,4
14				>200,0	92,2
290	80	80		100,2134	92,7385

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5

en el que,

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, alquiltiocarbonilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxi, haloalcoxialquilo, alcoxycarbonilo y haloalcoxycarbonilo;

R^1 es hidrógeno o alquilo;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcóxialquilo, alqueno, alquino, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo y ciano,

o R^2 y R^3 tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cíclico, heterocíclico o heteroaromático de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir, en el que cada uno de los sustituyentes puede ser con independencia de los demás ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino y dialquilamino;

a es un número entero de cero a cuatro,

b es un número entero de cero a cuatro,

d es un número entero de cero a cuatro,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfoniloxialquilo, nitro, alquiltio, haloalquiltio, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino y diamino;

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, halógeno, tiol, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, fenoxi, alcóxialcoxi, cicloalquilo, haloalcoxi, formilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfino y fenilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, ariltio sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes, independientes unos de otros, pueden ser uno o más entre ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi y alquilaminoalquilo,

siempre que,

al menos uno entre b y d es distinto de cero, y

al menos uno de R^{10} y R^{11} es distinto de hidrógeno; en el que alquilo se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas y grupos de hidrocarburos cíclicos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

b es uno y d es cero,

b es dos y d es cero,

b es uno y d es uno,

b es cero y d es uno, o

b es cero y d es dos.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que a es uno o dos.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

a es cero,

siempre que cuando R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan entre el grupo que consiste en cloro y metilo, entonces:

- 5 i) d es distinto de cero, o
 ii) R⁹ es distinto de alquilo C₁₋₆, o
 iii) R² y R³ cuando se toman junto con el carbono al que están unidos forman un anillo distinto de ciclopentilo o ciclohexilo.

10 5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi y fenilo sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes, independientes unos de otros, pueden ser uno o más entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, bromo, cloro, fluoro, metilo, etilo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

a es uno,

25 R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno,

b es cero, uno o dos, y

d es cero, uno o dos.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que

30

b es uno o dos,

d es cero, y

R⁶ y R⁷ en cada caso son los dos hidrógeno.

35 9. El compuesto según la reivindicación 7, en el que

d es uno o dos,

b es cero, y

R⁸ y R⁹ en cada caso son los dos hidrógeno.

40

10. El compuesto según la reivindicación 7, en el que

b es uno o dos,

R⁶ y R⁷ en cada caso son los dos hidrógeno,

45

d es uno o dos, y

R⁸ y R⁹ en cada caso son los dos hidrógeno.

11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

50

R¹ es hidrógeno o metilo,

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino y alquiltio C₁₋₆, o R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cíclico, heterocíclico o heteroaromático de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir.

55

12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que

R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cíclico, heterocíclico o piperidínico de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que

R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrothienilo, tetrahydropyranilo, dihydropyranilo, tetrahydrothiopyranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperacínilo, homopiperacínilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, ditanilo, ditiolanilo y dihidrotienilo sustituido o sin sustituir.

10 14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que

R² y R³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo o 4-morfolinilo sustituido o sin sustituir.

15 15. El compuesto según la reivindicación 11, en el que

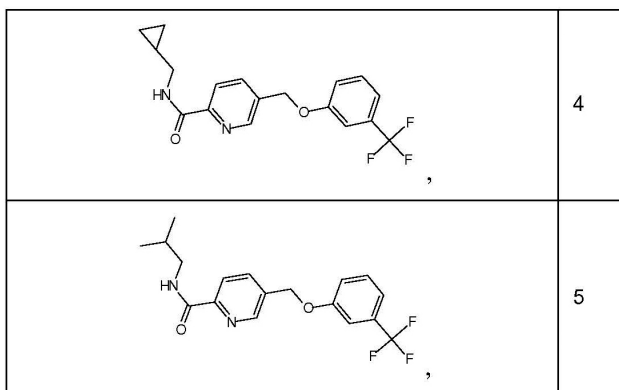
R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alquiltio C₁₋₆.

20 16. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^a es hidrógeno.

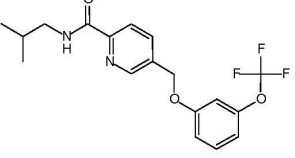
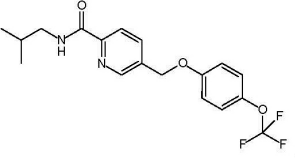
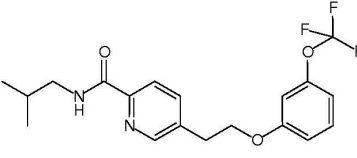
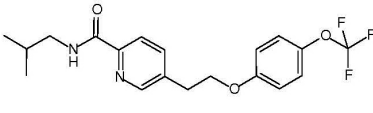
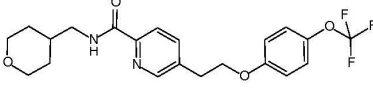
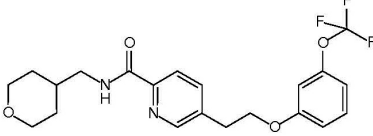
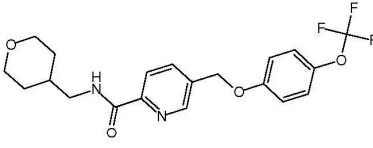
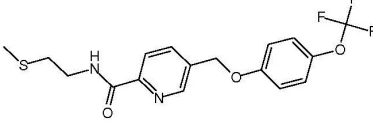
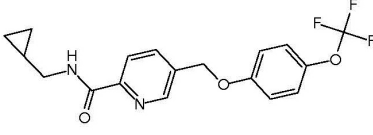
17. El compuesto según la reivindicación 1, en el que a es uno o dos.

18. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene una de las siguientes estructuras:

25



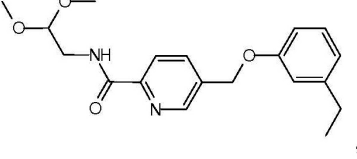
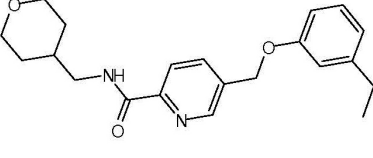
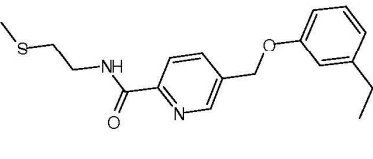
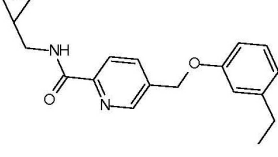
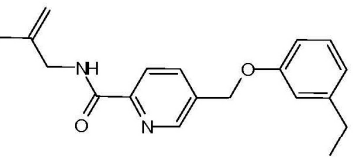
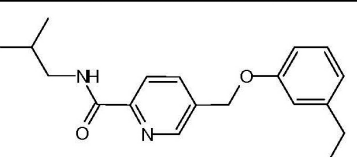
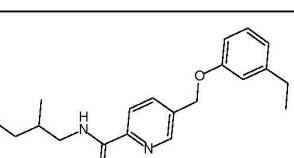
(continuación)

	<p>9</p>
	<p>10</p>
	<p>12</p>
	<p>13</p>
	<p>14</p>
	<p>15</p>
	<p>24</p>
	<p>28</p>
	<p>33</p>

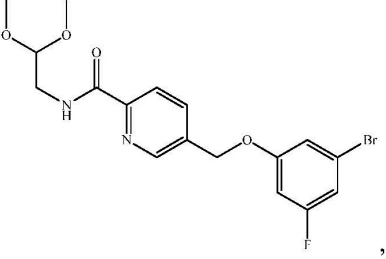
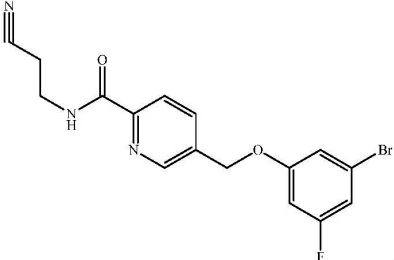
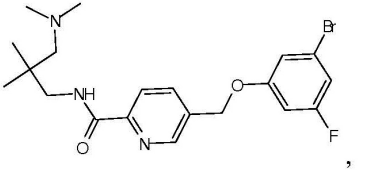
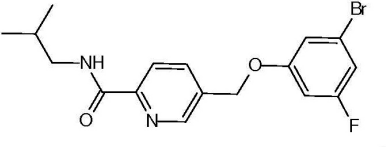
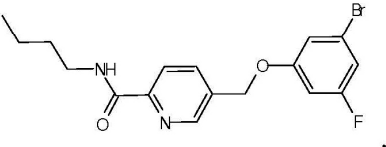
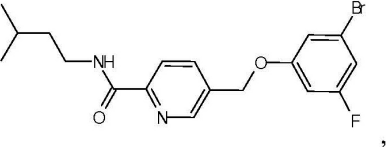
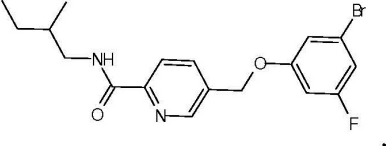
(continuación)

	<p>37</p>
	<p>41</p>
	<p>44</p>
	<p>47</p>
	<p>49</p>
	<p>54</p>
	<p>56</p>
	<p>63</p>

(continuación)

	65
	68
	70
	73
	76
	77
	78

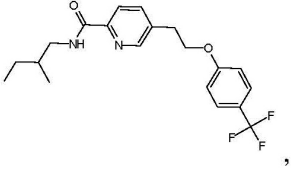
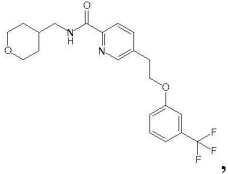
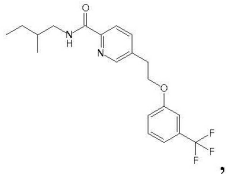
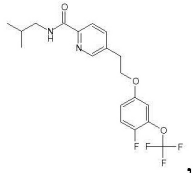
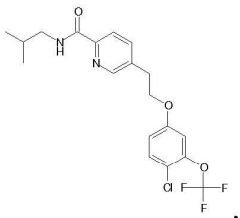
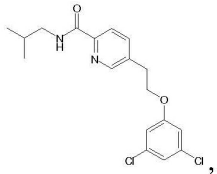
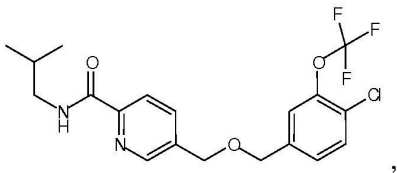
(continuación)

	<p>107</p>
	<p>108</p>
	<p>124</p>
	<p>125</p>
	<p>127</p>
	<p>129</p>
	<p>130</p>

(continuación)

	132
	133
	134
	135
	138
	140
	205
	206
	209
	216

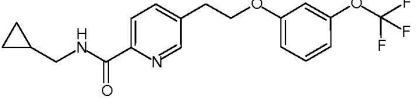
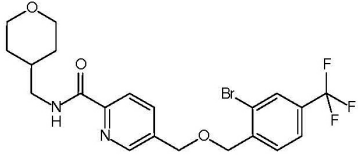
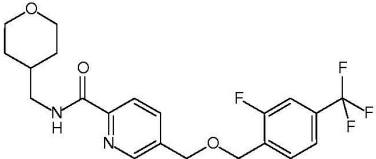
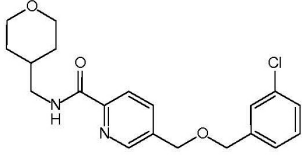
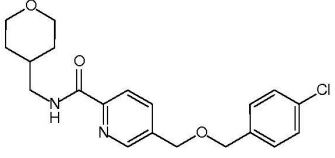
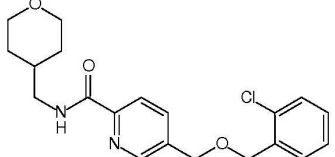
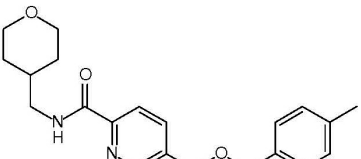
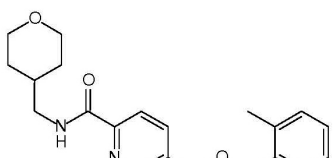
(continuación)

	<p>219</p>
	<p>220</p>
	<p>221</p>
	<p>222</p>
	<p>223</p>
	<p>225</p>
	<p>227</p>

(continuación)

	228
	229
	232
	234
	237
	238
	240
	241
	242

(continuación)

	<p>243</p>
	<p>256</p>
	<p>257</p>
	<p>258</p>
	<p>259</p>
	<p>260</p>
	<p>263</p>
	<p>264</p>

(continuación)

	266
	268
	270
	275
	278
	279

19. Una composición parasiticida que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un soporte.
- 5 20. La composición según la reivindicación 19, que comprende además uno o más agentes activos adicionales.
21. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de infección o
- 10 infestación de un animal por uno o más parásitos.
22. Un compuesto para su uso según la reivindicación 21, en el que dicho uno o más parásitos se seleccionan entre el grupo que consiste en pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, larvas de mosca y piojos y combinaciones de los mismos.

23. Un compuesto para su uso según la reivindicación 21, en el que dicho uno o más parásitos se seleccionan entre el grupo que consiste en pulgas y garrapatas y combinaciones de las mismas.
- 5 24. Un compuesto para su uso según la reivindicación 21, en el que dicho uno o más parásitos es un ectoparásito o un endoparásito o una combinación de los mismos.
25. Un compuesto para su uso según la reivindicación 24, en el que dicho ectoparásito es un artrópodo.
- 10 26. Un compuesto para su uso según la reivindicación 25, en el que dicho artrópodo se selecciona entre el grupo que consiste en moscas comunes (*Musca domestica*), *Musca hervei*, *Musca bezzi*, *Haematobia irritans*, *Simulium iwatens*, *Culicoides oxistoma*, *Tabanus chrysurus*, mosquito común (*Culex pipiens*), *Aedes albopictus*; parásitos de tipo piojos (*Anoplura*), piojos del buey (*Haematopinus eurysternus*), piojos de la oveja (*Damalinia ovis*); parásitos de tipo garrapatas (*Acarina*), *Haemaphysalis longiconis*, *Boophilus microplus*; pulgas (*Siphonaptera*),
15 pulgas del gato (*Ctenocephaluros felis*), pulgas del perro (*Ctenocephaluros canis*) y pulgas orientales de la rata (*Xenopsilla cheopis*).
27. Un compuesto para su uso según la reivindicación 24, en el que dicho endoparásito es un helminto.
- 20 28. Un compuesto para su uso según la reivindicación 24, en el que dicho endoparásito se selecciona entre el grupo que consiste en *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicociclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*,
25 *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Paracaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* y combinaciones de los mismos.