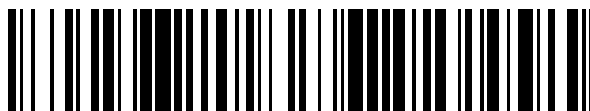


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 415**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 419/12** (2006.01)

**A01N 43/80** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2010 PCT/EP2010/068605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11067272**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2010 E 10787393 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2507230**

54 Título: **Compuestos insecticidas basados en derivados de isoxazolina**

30 Prioridad:

**01.12.2009 EP 09177640**  
**05.10.2010 EP 10186537**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.05.2018**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)**  
**Schwarzwaldallee 215**  
**4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CASSAYRE, JÉRÔME YVES;**  
**RENOLD, PETER;**  
**EL QACEMI, MYRIEM;**  
**PITTERNA, THOMAS y**  
**TOUEG, JULIE CLEMENTINE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 666 415 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

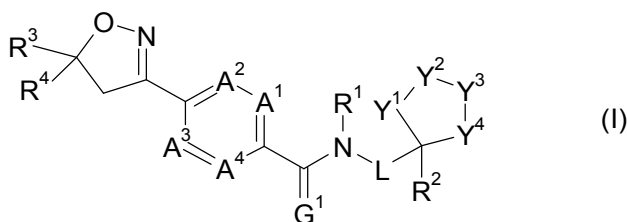
Compuestos insecticidas basados en derivados de isoxazolina

5 La presente invención se refiere a ciertas isoxazolininas de benzamida, a procesos y compuestos intermedios para su preparación, a composiciones insecticidas, acaricidas, nematocidas y molusquicidas que las comprenden y a métodos para su utilización para combatir y controlar plagas de insectos, ácaros, nemátodos y moluscos.

Se describen ciertos derivados de isoxazolininas con propiedades insecticidas, por ejemplo, en EP 1.731.512, US 2007/066617, JP 2007/008914, JP 2007/016017, WO 07/026965, JP 2007/106756, WO 07/070606, WO 07/074789 y WO 07/075459.

Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que ciertas isoxazolininas novedosas tienen propiedades insecticidas.

10 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son independientemente entre sí C-H, C-R<sup>5</sup> o nitrógeno;

G<sup>1</sup> es oxígeno o azufre;

15 L es un enlace sencillo o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>carbonil-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>carbonil-;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>3</sup> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

20 R<sup>4</sup> es arilo o arilo sustituido con uno a tres R<sup>6</sup>, o R<sup>4</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido con uno a tres R<sup>6</sup>;

cada R<sup>5</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>carbonil-, o dos R<sup>5</sup> en átomos de carbono adyacentes en forma conjunta forman un puente -CH=CH-CH=CH- o un puente -N=CH-CH=CH-;

25 cada R<sup>6</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

Y<sup>1</sup> es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Y<sup>2</sup> es O, Y<sup>3</sup> es N-R<sup>9</sup> e Y<sup>4</sup> es C=O;

cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

30 cada R<sup>9</sup> es independientemente hidrógeno, ciano, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono es reemplazado por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo es reemplazado por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>- haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, fenilo sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> donde el resto fenilo es sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5-6 miembros o heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5-6 miembros donde el resto heteroarilo es sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-N=C-CH<sub>2</sub>-);

35 cada R<sup>10</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

o una sal o N-óxido de este.

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes isómeros geométricos u ópticos o formas tautoméricas. Esta invención cubre a todos esos isómeros y tautómeros y sus mezclas en todas las proporciones así como

también las formas isotópicas tales como los compuestos deuterados.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, por ejemplo, en el grupo  $-\text{CR}^3\text{R}^4-$  o en el carbono  $\text{LR}^2\text{Y}^1\text{Y}^4$  y pueden existir como enantiómeros (o como pares de diastereoisómeros) o como mezclas de estos. Adicionalmente, donde cualquier grupo Y es SO, los compuestos de la invención son sulfóxidos, los cuales pueden existir además en dos formas enantioméricas.

5 Cada resto alquilo ya sea solo o como parte de un grupo más grande (tal como alcoxi, alquilcarbonilo, o alcoxicarbonilo) es una cadena recta o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, prop-2-ilo, *n*-butilo, but-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo o 2-metil-prop-2-ilo. Los grupos alquilo son preferentemente grupos alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , más preferentemente  $\text{C}_1-\text{C}_4$  y con máxima preferencia grupos alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_3$ .

10 Los restos alqueno pueden estar en la forma de cadenas rectas o ramificadas, y los restos alqueno, donde resulte apropiado, pueden ser de la configuración (*E*) o (*Z*). Los ejemplos son vinilo y alilo. Los grupos alqueno son preferentemente grupos alqueno  $\text{C}_2-\text{C}_6$ , más preferentemente  $\text{C}_2-\text{C}_4$  y con máxima preferencia  $\text{C}_2-\text{C}_3$ .

15 Los restos alquino pueden estar en la forma de cadenas rectas o ramificadas. Los ejemplos son etinilo y propargilo. Los grupos alquino son preferentemente grupos alquino  $\text{C}_2-\text{C}_6$ , más preferentemente  $\text{C}_2-\text{C}_4$  y con máxima preferencia  $\text{C}_2-\text{C}_3$ .

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos haloalquilo (ya sea solos o como parte de un grupo más grande, tal como haloalcoxi) son grupos alquilo los cuales son sustituidos con uno o más de los mismos átomos de halógeno o átomos de halógeno diferentes y son, por ejemplo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2,2-difluoroetilo.

20 Los grupos haloalqueno son grupos alqueno, respectivamente, los cuales están sustituidos con uno o más de los mismos átomos de halógeno o átomos de halógeno diferentes, por ejemplo, 2,2-difluorovinilo o 1,2-dicloro-2-fluorovinilo.

Los grupos haloalquino son grupos alquino, respectivamente, los cuales son sustituidos con uno o más de los mismos átomos de halógeno o átomos de halógeno diferentes y son, por ejemplo, 1-cloroprop-2-ino.

25 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos el cual puede ser mono-, bi- o tricíclico. Los ejemplos de ese tipo de anillos incluyen fenilo, naftalenilo, antraceno, indenilo o fenantrenilo. Un grupo arilo preferido es fenilo.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que contiene por lo menos un heteroátomo y que consiste en ya sea un anillo simple o en dos o más anillos fusionados. Preferentemente, los anillos simples contendrán hasta tres heteroátomos y los sistemas bicíclicos, hasta cuatro heteroátomos los cuales serán seleccionados, preferentemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos monocíclicos (de 5-6 miembros) incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos incluyen quinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo y benzotiadiazolilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos son preferidos, preferentemente anillos monocíclicos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S, por ej., piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, preferentemente piridilo, pirazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, siendo piridilo el más preferido.

El término "heterociclilo" es definido para incluir heteroarilo y además sus análogos insaturados o parcialmente insaturados.

40 Los valores preferidos de  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ ,  $\text{A}^4$ ,  $\text{G}^1$ , L,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{Y}^1$ ,  $\text{Y}^2$ ,  $\text{Y}^3$ ,  $\text{Y}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$ , son, en cualquier combinación, según lo expuesto más adelante.

Preferentemente no más de dos de  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  y  $\text{A}^4$  son nitrógeno.

Preferentemente  $\text{A}^1$  es C-H o C- $\text{R}^5$ , con máxima preferencia  $\text{A}^1$  es C- $\text{R}^5$ .

Preferentemente  $\text{A}^2$  es C-H o C- $\text{R}^5$ , con máxima preferencia  $\text{A}^2$  es C-H.

45 Preferentemente  $\text{A}^3$  es C-H o N, con máxima preferencia  $\text{A}^3$  es C-H.

Preferentemente  $\text{A}^4$  es C-H o N, con máxima preferencia  $\text{A}^4$  es C-H.

Preferentemente  $\text{G}^1$  es oxígeno.

Preferentemente L es un enlace sencillo o alquilenilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ . Más preferentemente L es un enlace sencillo o  $\text{CH}_2$ , con máxima preferencia, un enlace simple.

50 Preferentemente  $\text{R}^1$  es hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonil-, o metoxicarbonil-, más preferentemente hidrógeno,

metilo o etilo, aun más preferentemente hidrógeno o metilo, con máxima preferencia hidrógeno.

Preferentemente  $R^2$  es hidrógeno o metilo, con máxima preferencia hidrógeno.

Preferentemente  $R^3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo, con máxima preferencia trifluorometilo.

5 Preferentemente  $R^4$  es arilo o arilo sustituido con uno a tres  $R^6$ , más preferentemente  $R^4$  es fenilo o fenilo sustituido con uno a tres  $R^6$ , aun más preferentemente  $R^4$  es fenilo sustituido con uno a tres  $R^6$ , más preferentemente  $R^4$  es 3,5-bis-(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 4-fluoro-3,5-diclorofenilo o 3,4,5-tricloro-fenilo, aun más preferentemente  $R^4$  es 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-bis-(trifluorometil)fenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, o 3,4,5-triclorofenilo, con máxima preferencia  $R^4$  es 3,5-diclorofenilo.

10 Preferentemente cada  $R^5$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , o dos  $R^5$  en átomos de carbono adyacentes en forma conjunta forman un puente  $-CH=CH-CH=CH-$ , más preferentemente halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , aun más preferentemente bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, ciclopropilo, vinilo, aun más preferentemente bromo, cloro, flúor, ciclopropilo, trifluorometilo, vinilo o metilo, con máxima preferencia cloro, flúor, o metilo.

Preferentemente cada  $R^6$  es independientemente bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, más preferentemente cloro, flúor, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi, con máxima preferencia bromo, cloro o trifluorometilo.

Preferentemente cada  $R^7$  es independientemente hidrógeno, o alquilo  $C_1-C_8$ , con máxima preferencia hidrógeno.

20 Preferentemente cada  $R^8$  es independientemente hidrógeno, o alquilo  $C_1-C_8$ , con máxima preferencia hidrógeno.

Preferentemente  $R^7$  y  $R^8$  ambos son hidrógeno.

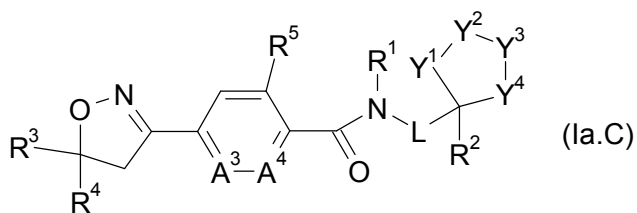
25 Preferentemente cada  $R^9$  es independientemente hidrógeno, ciano-alquilo  $C_1-C_8$ , alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo es reemplazado por O, S, S(O) o  $SO_2$ , o cicloalquil  $C_3-C_8$ -alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquil  $C_3-C_8$ -alquilo  $C_1-C_8$  donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo es reemplazado por O, S, S(O) o  $SO_2$ , o haloalquilo  $C_1-C_8$ , hidroxialquilo  $C_1-C_8$ , hidroxialquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , fenil-alquilo  $C_1-C_4$  o fenil-alquilo  $C_1-C_4$  donde el resto fenilo es sustituido con uno a tres  $R^{10}$ , heteroaril-alquilo  $C_1-C_4$  de 5-6 miembros o heteroaril-alquilo  $C_1-C_4$  de 5-6 miembros donde el resto heteroarilo es sustituido con uno a tres  $R^{10}$ ; más preferentemente cada  $R^9$  es independientemente hidrógeno, ciano-alquilo  $C_1-C_8$ , alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo es reemplazado por O, S, S(O) o  $SO_2$ , o haloalquilo  $C_1-C_8$ , hidroxialquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , fenil-alquilo  $C_1-C_4$  o fenil-alquilo  $C_1-C_4$  donde el resto fenilo es sustituido con uno a tres  $R^{10}$ , heteroaril-alquilo  $C_1-C_4$  de 5-6 miembros o heteroaril-alquilo  $C_1-C_4$  de 5-6 miembros donde el resto heteroarilo es sustituido con uno a tres  $R^{10}$ ; aun más preferentemente cada  $R^9$  es independientemente hidrógeno, ciano-alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo es reemplazado por O, S, S(O) o  $SO_2$ , o haloalquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , fenil- $CH_2$ -alquilo o fenil- $CH_2$ - donde el resto fenilo es sustituido con uno a tres  $R^{10}$ , furanilo o furanilo sustituido con uno a tres  $R^{10}$ , triazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido con uno a tres  $R^{10}$ ; aun más preferentemente cada  $R^9$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , hidroxialquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , fenil- $CH_2$ -alquil- o fenil- $CH_2$ - donde el resto fenilo es sustituido con uno a tres  $R^{10}$ , furanilo o furanilo sustituido con uno a tres  $R^{10}$ , tietanilo, oxetanilo, oxo-tietanilo o dioxo-tietanilo; aun más preferentemente cada  $R^9$  es independientemente metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tietanilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, alilo, propargilo, cianometilo, bencilo, bencilo sustituido con uno a tres  $R^{10}$ , o piridin-metil- o piridin-metil- sustituido con uno a tres  $R^{10}$ . Etilo y trifluoroetilo son particularmente preferidos. Heteroarilo preferentemente se refiere a piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo o tiazolilo, más preferentemente piridilo, pirazolilo, furanilo, tiofenilo o tiazolilo, con máxima preferencia piridilo.

45 Preferentemente cada  $R^{10}$  es independientemente halógeno, ciano, haloalquilo  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$  o haloalcoxi  $C_1-C_8$ , con máxima preferencia, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano o metoxi.

50 Una realización preferida proporciona compuestos de fórmula (Ia.A) donde  $A^1$  es  $C-R^5$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son  $C-H$ ,  $R^4$  es 3,5-diclorofenilo, L es un enlace, y  $G^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  son según lo definido para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este.

Una realización preferida proporciona compuestos de fórmula (Ia.B) donde  $A^1$  es  $C-Me$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son  $C-H$ ,  $R^4$  es 3,5-diclorofenilo, L es un enlace, y  $G^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  e  $Y^4$  son según lo definido para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este.

Una realización preferida proporciona compuestos de fórmula (Ia.C)



donde

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 R<sup>4</sup> es fenilo, o fenilo sustituido con uno a tres R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> es halógeno, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

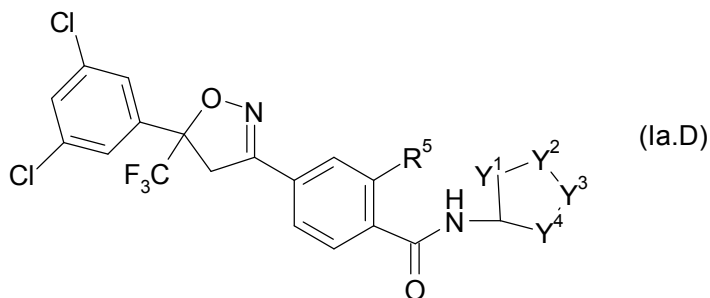
A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son independientemente C-H o N;

L es un enlace o metileno;

R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son según lo definido para la fórmula (I);

10 donde por lo menos dos átomos del anillo adyacentes en el anillo formados por Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son heteroátomos; o una sal o N-óxido de este. Los valores preferidos de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son según lo definido para la fórmula I.

Una realización preferida proporciona compuestos de fórmula (Ia.D)

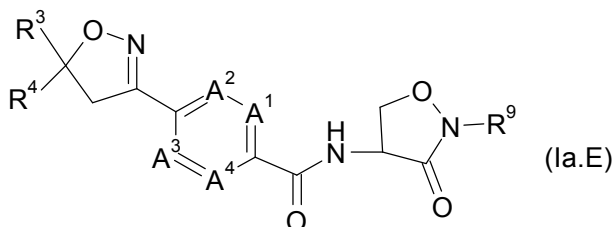


15 donde

R<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup> y sus valores preferidos son según lo definido para la fórmula (I);

o una sal o N-óxido de este.

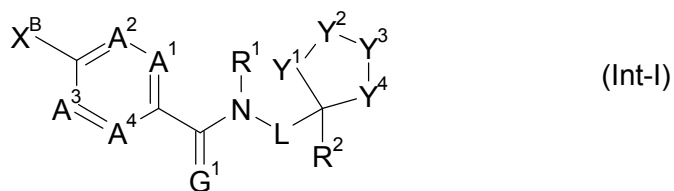
Una realización preferida adicional proporciona los compuestos de fórmula (Ia.E)



20 donde

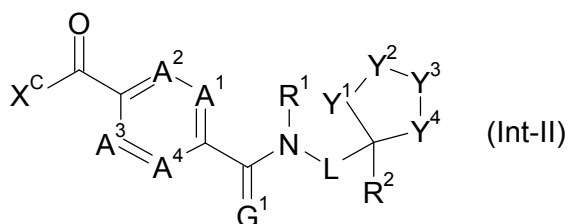
A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> y sus valores preferidos son según lo definido para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este.

Ciertos compuestos intermedios son novedosos y como tales forman un aspecto adicional de la invención. Un grupo de compuestos intermedios novedosos son los compuestos de fórmula (Int-I)



- 5 donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) y X<sup>B</sup> es bromo, o X<sup>B</sup> es ciano, formilo, CH=N-OH o acetilo; o una sal o N-óxido del mismo. Las preferencias para A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son las mismas que las preferencias expuestas para los sustituyentes correspondientes de un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, las preferencias para A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> pueden ser las mismas que para la fórmula (Ia.A), (Ia.B), (Ia.C), (Ia.D), (Ia.E) o (Ia.F).

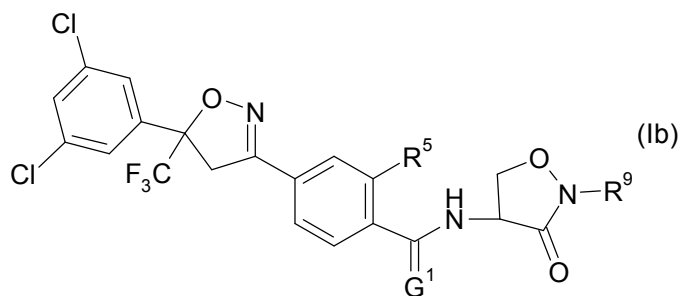
Otro grupo de compuestos intermedios novedosos son los compuestos de fórmula (Int-II)



- 10 donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son según lo definido para un compuesto de fórmula (I); X<sup>C</sup> es CH<sub>2</sub>-halógeno, donde halógeno es, por ej., bromo o cloro, CH=C(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup> o CH<sub>2</sub>C(OH)(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según lo definido para un compuesto de fórmula (I); o una sal o N-óxido de este. Las preferencias para A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son las mismas que las preferencias expuestas para los sustituyentes correspondientes de un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, las preferencias para A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> pueden ser las mismas que para la fórmula (Ia.A), (Ia.B), (Ia.C), (Ia.D), (Ia.E) o (Ia.F).
- 15 Los compuestos de la Tabla 2 que aparecen a continuación ilustran los compuestos de la invención.

Tabla 2:

La Tabla 2 proporciona los compuestos de fórmula (Ib) donde G<sup>1</sup> es oxígeno, y R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> tienen los valores enumerados en la tabla que aparece a continuación.



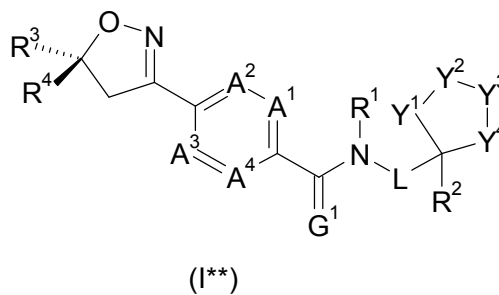
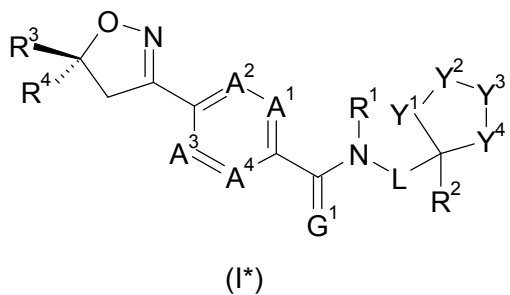
Números de compuestos	R <sup>5</sup>	R <sup>9</sup>
2.01	metilo	etil-
2.02	metilo	butil-
2.03	metilo	but-2-il-
2.04	metilo	3-bromopropil-
2.05	metilo	2,2,2-trifluoroetil-
2.06	metilo	3,3,3-trifluoropropil-
2.07	metilo	2-metoxietil-

## ES 2 666 415 T3

Números de compuestos	R <sup>5</sup>	R <sup>9</sup>
2.08	metilo	1-metoxiprop-2-il-
2.09	metilo	ciclobutil-
2.10	metilo	2-metilciclohex-1-il-
2.11	metilo	fenilmetil-
2.12	metilo	1-fenilet-1-il-
2.13	metilo	2-fenilet-1-il-
2.14	metilo	(3-clorofenil)metil-
2.15	metilo	(2-fluorofenil)metil-
2.16	metilo	(4-metoxifenil)metil-
2.17	metilo	(2-trifluorometilfenil)metil-
2.18	metilo	(2-trifluorometoxifenil)metil-
2.19	metilo	(pirid-2-il)metil-
2.20	metilo	(pirid-3-il)metil-
2.21	metilo	(2-cloropirid-5-il)metil-
2.22	metilo	(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil-
2.23	metilo	(furan-2-il)metil-
2.24	metilo	2-(tiofen-2'-il)et-1-il-
2.25	metilo	2-(indol-3'-il)et-1-il-
2.26	metilo	(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)metil-
2.27	metilo	(oxetan-2-il)metil-
2.28	metilo	(tetrahidrofuran-2-il)metil-
2.29	metilo	2-([1',3']dioxolan-2'-il)et-1-il-
2.30	metilo	2-(morfolin-4'-il)et-1-il-
2.31	metilo	2-(benzo[1',3']dioxol-5'-il)et-1-il-
2.32	metilo	(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)metil-
2.33	metilo	2-clorofenil-
2.34	metilo	3-fluorofenil-
2.35	metilo	2-metilfenil-
2.36	metilo	2-cloro-6-metilfenil-
2.37	metilo	2-trifluorometilfenil-
2.38	metilo	2,4-dimetoxifenil-
2.39	metilo	3-metilpirid-2-il-
2.40	metilo	1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il-
2.41	metilo	4-metiltiazol-2-il-

Números de compuestos	R <sup>5</sup>	R <sup>9</sup>
2.42	metilo	5-metiltiazol-2-il-
2.43	metilo	quinolin-2-il-
2.44	metilo	quinolin-5-il-
2.45	metilo	benzotiazol-6-il-
2.46	metilo	4-metilbenzotiazol-2-il-
2.47	metilo	tietan-3-il-
2.48	metilo	1-oxotietan-3-il-
2.49	metilo	1,1-dioxotietan-3-il-
2.50	metilo	3-metiltietan-3-il-
2.51	metilo	oxetan-3-il
2.52	metilo	tetrahidropiran-4-il
2.53	metilo	hidrógeno
2.54	metilo	metilo
2.55	metilo	propilo
2.56	metilo	2,2-difluoroetil-
2.57	metilo	2-fluoroetil-

Los compuestos de fórmula I incluyen por lo menos un centro quiral y pueden existir como compuestos de fórmula I\* o compuestos de fórmula I\*\*. Los compuestos I\* y I\*\* son enantiómeros si no hay otro centro quiral o epímeros.

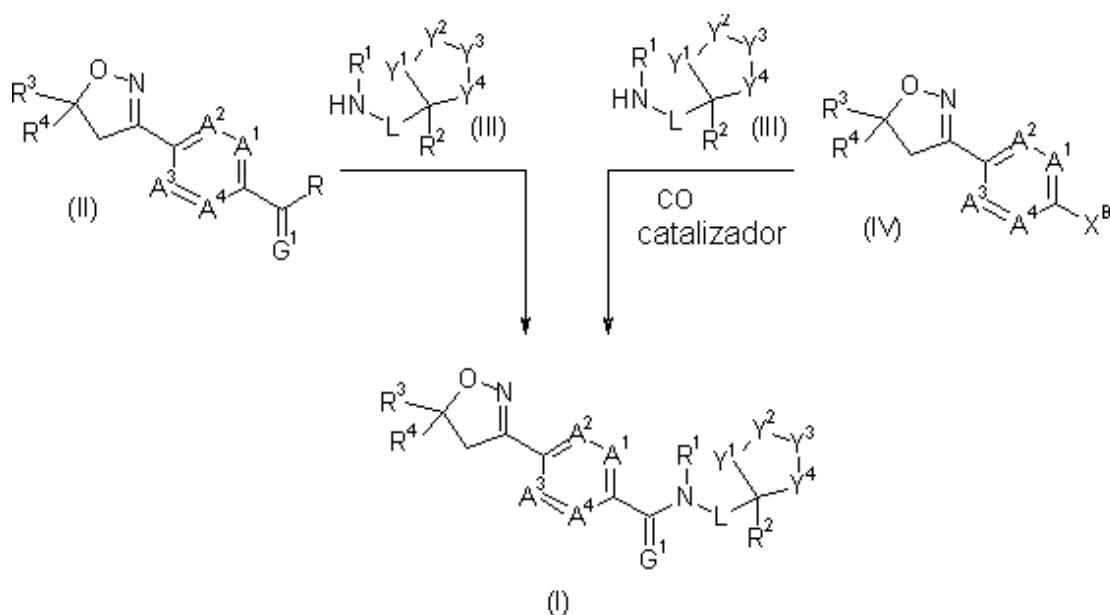


- 5 Generalmente, los compuestos de fórmula I\*\* son más biológicamente activos que los compuestos de fórmula I\*. La invención incluye mezclas de compuestos I\* y I\*\* en cualquier relación, por ej., en una relación molar de 1:99 a 99:1, por ej., 10:1 a 1:10, por ej. una relación molar sustancialmente de 50:50. En una mezcla enantioméricamente (o epiméricamente) enriquecida de fórmula I\*\*, la relación molar del compuesto I\*\* en comparación con la cantidad total de ambos enantiómeros es, por ejemplo, superior a 50%, por ej., por lo menos 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, o por lo menos 99%. Asimismo, en una mezcla enantioméricamente (o epiméricamente) enriquecida de fórmula I\*, la relación molar del compuesto de fórmula I\* comparada con la cantidad total de ambos enantiómeros (o epiméricamente) es, por ejemplo, superior al 50%, por ej., por lo menos 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, o por lo menos 99%. Las mezclas enantioméricamente (o epiméricamente) enriquecidas de fórmula I\*\* son preferidas.

- 15 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de métodos según lo mostrado en los Esquemas 1 y 2.

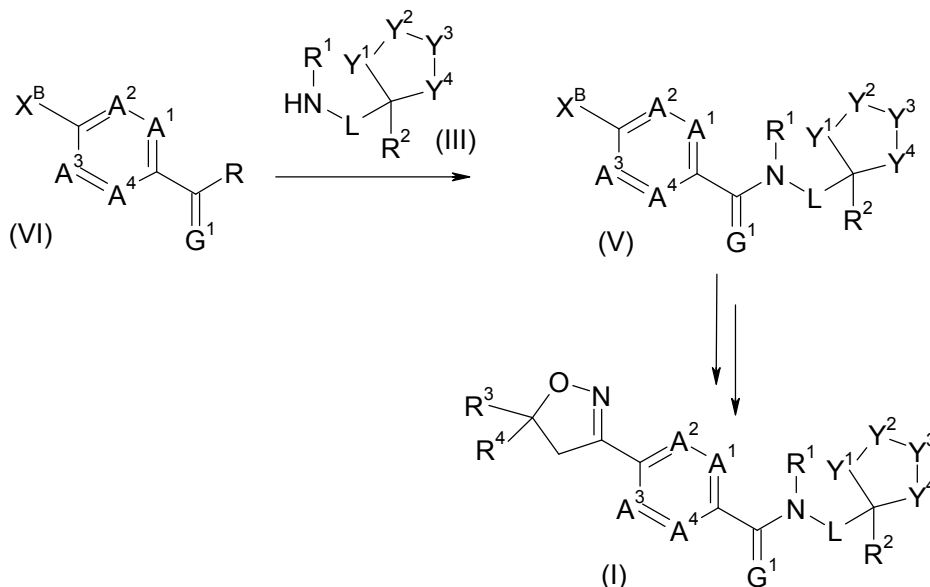
#### Esquema 1





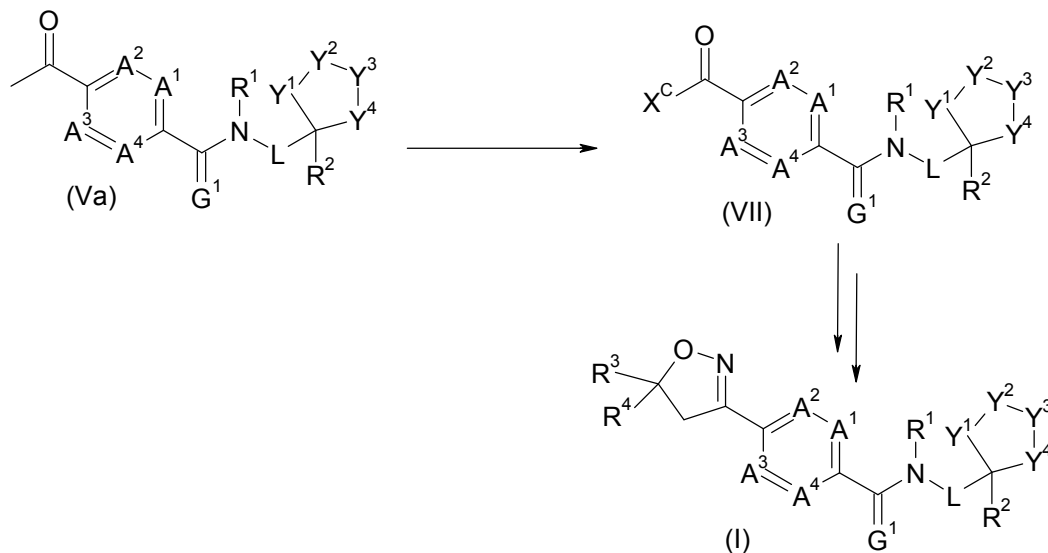
- 1) Los compuestos de fórmula (I) donde  $G^1$  es oxígeno, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) donde  $G^1$  es oxígeno y R es OH, alcoxi  $C_1-C_6$  o Cl, F o Br, con una amina de fórmula (III) según lo mostrado en el **Esquema 1**. Cuando R es OH dichas reacciones se llevan a cabo, generalmente, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCC"), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC") o cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico ("BOP-Cl"), en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo, tal como hidroxibenzotriazol ("HOBt"). Cuando R es Cl, dichas reacciones se llevan a cabo, generalmente, en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo. Como alternativa, es posible llevar a cabo la reacción en un sistema bifásico que comprende un solvente orgánico, preferentemente acetato de etilo, y un solvente acuoso, preferentemente una solución de carbonato de hidrógeno sódico. Cuando R es alcoxi  $C_1-C_6$  es algunas veces posible convertir el éster directamente a la amida calentando el éster y la amina juntos en un proceso térmico. Las bases adecuadas incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina ("DMAP") o diisopropiletilamina (base de Hunig). Los solventes preferidos son N,N-dimetilacetamida, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo y tolueno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre  $0^\circ\text{C}$  y  $100^\circ\text{C}$ , preferentemente entre  $15^\circ\text{C}$  y  $30^\circ\text{C}$ , en particular a temperatura ambiente. Las aminas de fórmula (III) son conocidas en la bibliografía o se pueden preparar utilizando métodos conocidos para un experto en la técnica. Algunos de estos métodos son descritos en los Ejemplos de preparación.
- 2) Haluros ácidos de fórmula (II), donde  $G^1$  es oxígeno y R es Cl, F o Br, pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (II), donde  $G^1$  es oxígeno y R es OH, en condiciones convencionales, según lo descrito, por ejemplo, en WO9080250.
- 3) Ácidos carboxílicos de fórmula (II), donde  $G^1$  es oxígeno y R es OH, pueden formarse a partir de ésteres de fórmula (II), donde  $G^1$  es oxígeno y R es alcoxi  $C_1-C_6$  según lo descrito, por ejemplo, en WO9080250.
- 4) Compuestos de fórmula (I) donde  $G^1$  es oxígeno, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) donde  $X^B$  es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno, tal como bromo, con monóxido de carbono y una amina de fórmula (III), en presencia de un catalizador, tal como acetato de paladio(II) o dicloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio(II), opcionalmente en presencia de un ligando, tal como trifenilfosfina, y una base, tal como carbonato sódico, piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina ("DMAP") o diisopropiletilamina (base de Hunig), en un solvente, tal como agua, N,N-dimetilformamida o tetrahydrofurano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre  $50^\circ\text{C}$  y  $200^\circ\text{C}$ , preferentemente entre  $100^\circ\text{C}$  y  $150^\circ\text{C}$ . La reacción se lleva a cabo a una presión de entre 5000 y 20000 kPa (50 y 200 bar), preferentemente entre 10000 y 15000 kPa (100 y 150 bar).
- 5) Los compuestos de fórmula (IV) donde  $X^B$  es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno, tal como bromo, pueden prepararse mediante diversos métodos, por ejemplo, según lo descrito en WO9080250.
- 6) Los compuestos de fórmula (I), donde  $G^1$  es azufre, pueden prepararse mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (II), donde  $G^1$  es oxígeno y R es OH, alcoxi  $C_1-C_6$  o Cl, F o Br, con un reactivo de transferencia de tio tal como reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo con anterioridad a la elaboración de los compuestos de fórmula (I), según lo descrito en 1).

**Esquema 2**



- 7) Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) donde  $G^1$  es oxígeno, pueden prepararse mediante diversos métodos a partir de un compuesto intermedio de fórmula (V) según lo mostrado en el **Esquema 2** donde  $G^1$  es oxígeno y  $X^B$  es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno, tal como bromo, o  $X^B$  es ciano, formilo o acetilo de acuerdo con métodos similares a aquellos descritos en WO09080250. Un compuesto intermedio de fórmula (V) puede prepararse, por ejemplo, a partir de un compuesto intermedio de fórmula (VI) según lo descrito en la misma referencia.

**Esquema 3**



- 8) Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) donde  $G^1$  es oxígeno, pueden prepararse mediante diversos métodos a partir de un compuesto intermedio de fórmula (VII) según lo mostrado en el **Esquema 3** donde  $G^1$  es oxígeno y  $X^C$  es  $CH=C(R^3)R^4$ , o  $CH_2C(OH)(R^3)R^4$  donde  $R^3$  y  $R^4$  son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con métodos similares a aquellos descritos en WO09080250.
- 9) Los compuestos de fórmula (VII) donde  $G^1$  es oxígeno y  $X^C$  es  $CH=C(R^3)R^4$ , o  $CH_2C(OH)(R^3)R^4$  pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (Va) donde  $G^1$  es oxígeno o a partir de un compuesto de fórmula (VII) donde  $G^1$  es oxígeno y  $X^C$  es  $CH_2$ -halógeno utilizando métodos similares a aquellos descritos en WO09080250.
- 10) Los compuestos de fórmula (VII) donde  $G^1$  es oxígeno y  $X^C$  es  $CH_2$ -halógeno, tal como bromo o cloro, pueden prepararse haciendo reaccionar una metilcetona de fórmula (Va) donde  $G^1$  es oxígeno, con un agente halogenante, tal como bromo o cloro, en un solvente, tal como ácido acético, a una temperatura entre  $0^\circ C$  y  $50^\circ C$ ,

preferentemente entre temperatura ambiente y 40°C.

11) Los compuestos de fórmula (III) son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de ese tipo de métodos pueden encontrarse en los Ejemplos que aparecen más adelante.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser empleados para combatir y controlar infestaciones de plagas de insectos tales como lepidópteros, dípteros, hemípteros, tisanópteros, ortópteros, dictiópteros, coleópteros, sifonápteros, himenópteros e isópteros y también otras plagas invertebradas, por ejemplo, plagas de ácaros, nemátodos y moluscos. Los insectos, ácaros, nemátodos y moluscos son denominados más adelante en la presente en forma colectiva "plagas". Las plagas las cuales pueden ser combatidas y controladas mediante el uso de los compuestos de la invención incluyen aquellas plagas asociadas con la agricultura (término que incluye el desarrollo de cultivos para productos alimenticios y de fibras), horticultura y la cría de animales, animales de compañía, silvicultura y el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como frutas, granos y madera); aquellas plagas asociadas con el daño de estructuras hechas por el hombre y la transmisión de enfermedades de hombres y animales; y también plagas molestas (tales como las moscas).
- 10
- 15 Los compuestos de la invención pueden ser empleados, por ejemplo, en césped, plantas decorativas, tales como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o perennes, por ejemplo, coníferas, así como también inyección a árboles, manejo de plagas y similares.

Los ejemplos de especies de plagas las cuales pueden ser controladas mediante los compuestos de fórmula (I) incluyen: *Myzus persicae* (áfido), *Aphis gossypii* (áfido), *Aphis fabae* (áfido), *Lygus* spp. (cápsides), *Dysdercus* spp. (cápsides), *Nilaparvata lugens* (langosta), *Nephotettix incticeps* (saltamonte), *Nezara* spp. (chinchas), *Euschistus* spp. (chinchas), *Leptocorisa* spp. (chinchas), *Frankliniella occidentalis* (trip), *Thrips* spp. (trips), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la papa del Colorado), *Anthonomus grandis* (picudo del algodón), *Aonidiella* spp. (insectos escama), *Trialeurodes* spp. (moscas blancas), *Bemisia tabaci* (mosca blanca), *Ostrinia nubilalis* (taladrador europeo del maíz), *Spodoptera littoralis* (gusano de la hoja del algodón), *Heliothis virescens* (gusano del tabaco), *Helicoverpa armigera* (gusano algodón), *Helicoverpa zea* (gusano algodón), *Sylepta derogata* (enrollador de la hoja del algodón), *Pieris brassicae* (mosca blanca), *Plutella xylostella* (polilla de torso diamante), *Agrotis* spp. (gusanos cortadores), *Chilo suppressalis* (taladrador del tallo del arroz), *Locusta migratoria* (langosta), *Chortiocetes terminifera* (langosta), *Diabrotica* spp. (gusanos de la raíz), *Panonychus ulmi* (arañilla europea), *Panonychus citri* (arañuela de los citrus), *Tetranychus urticae* (araña de dos manchas), *Tetranychus cinnabarinus* (araña roja), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro del tostado), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro blanco), *Brevipalpus* spp. (falsa arañuela roja), *Boophilus microplus* (garrapata del ganado), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americano), *Ctenocephalides felis* (pulga de gato), *Liriomyza* spp. (minador de la hoja), *Musca domestica* (mosca hogareña), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Culex* spp. (mosquitos), *Lucilia* spp. (moscas de las heridas), *Blattella germanica* (cucaracha), *Periplaneta americana* (cucaracha), *Blatta orientalis* (cucaracha), termitas de la familia Mastotermitidae (por ejemplo, *Mastotermes* spp.), Kalotermitidae (por ejemplo, *Neotermes* spp.), Rhinotermitidae (por ejemplo, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus*, y *R. santonensis*) y Termitidae (por ejemplo, *Globitermes sulfureus*), *Solenopsis geminata* (comején), *Monomorium pharaonis* (hormiga faraón), *Damalinia* spp. y *Linognathus* spp. (liendres mordedoras y chupadoras), *Meloidogyne* spp. (nemátodos del nudo de la raíz), *Globodera* spp. y *Heterodera* spp. (nemátodos de quiste), *Pratylenchus* spp. (nemátodos de las lesiones), *Rhodopholus* spp. (nemátodo barrenador del banano), *Tylenchulus* spp. (nemátodos de los citrus), *Haemonchus contortus* (gusano de alambre), *Caenorhabditis elegans* (gusano del vinagre), *Trichostrongylus* spp. (nemátodos gastrointestinales) y *Deroceras reticulatum* (babosa).

20

25

30

35

40

Por lo tanto, la invención proporciona un método para combatir y/o controlar una plaga animal, por ej., una plaga de animal invertebrado, que comprende aplicar a la plaga, al locus de la plaga, o a una planta susceptible al ataque por la plaga una cantidad eficaz pesticida de un compuesto de fórmula (I). En particular, la invención provee un método para combatir y/o controlar insectos, ácaros, nemátodos o moluscos el cual comprende aplicar una cantidad eficaz insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto de fórmula (I), o una composición que contiene un compuesto de fórmula (I), a una plaga, un locus de plaga, preferentemente a una planta, o a una planta susceptible al ataque por una plaga. Los compuestos de fórmula (I) son preferentemente utilizados contra insectos, ácaros o nemátodos.

45

50

El término "planta" como se emplea en esta invención incluye plántulas, arbustos y árboles.

Por cultivo se debería entender que incluye además aquellos cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas (por ej., inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO y HPPD) por métodos convencionales de cultivo o mediante ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a imidazolinonas, por ej., imazamox, por métodos convencionales de cultivo es la colza veraniega Clearfield® (canola). Los ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen, por ej., las variedades de maíz resistentes al glifosato y glufosinato disponibles comercialmente bajo las denominaciones comerciales RoundupReady® y LibertyLink®.

55

Por el término "cultivos" también debería entenderse aquellos que se han vuelto resistentes a insectos dañinos

mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo, maíz Bt (resistente al taladrador del maíz europeo), algodón Bt (resistente al picudo del algodón) y también las papas Bt (resistentes al escarabajo del Colorado). Los ejemplos de maíz Bt son los híbridos del maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). Los ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican una resistencia insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (papas), NatureGard® y Protexcta®.

Los cultivos de plantas o su material de semilla pueden ser tanto resistentes a herbicidas como, al mismo tiempo, resistentes a la alimentación por insectos (eventos transgénicos “apilados”). Por ejemplo, la semilla puede tener la capacidad de expresar una proteína Cry3 insecticida mientras que al mismo tiempo puede ser tolerante al glifosato.

- 10 Por “cultivos” también debería entenderse aquellos que son obtenidos mediante métodos convencionales de cultivo o ingeniería genética y que contienen los llamados rasgos relacionados con la calidad (“output traits”) (por ej., estabilidad en almacenamiento mejorada, valor nutricional más elevado y mejor sabor).

A fin de aplicar un compuesto de fórmula (I) como un insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida a una plaga, un locus de plaga, o a una planta susceptible al ataque por una plaga, un compuesto de fórmula (I) es generalmente formulado en una composición la cual incluye además del compuesto de fórmula (I), un diluyente o portador inerte adecuado y, opcionalmente, un agente tensioactivo (SFA, siglas correspondientes a “a surface active agent”). Los SFA son productos químicos los cuales son capaces de modificar las propiedades de una interfase (por ejemplo, interfases líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) reduciendo la tensión interfacial y de ese modo conduciendo a cambios en otras propiedades (por ejemplo, dispersión, emulsificación y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto las formulaciones sólidas como líquidas) comprendan, en peso, de 0,0001 a 95%, más preferentemente de 1 a 85%, por ejemplo, de 5 a 60%, de un compuesto de fórmula (I). La composición es generalmente empleada para el control de plagas de modo que un compuesto de fórmula (I) sea aplicado en una proporción entre 0,1 g y 10 kg por hectárea, preferentemente entre 1 g y 6 kg por hectárea, más preferentemente entre 1 g y 1 kg por hectárea.

- 25 Cuando se emplea en un recubrimiento de semilla, un compuesto de fórmula (I) se emplea en una proporción de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo, 0,001 g o 0,05 g), preferentemente de 0,005 g a 10 g, más preferentemente de 0,005 g a 4 g, por kilogramo de semilla.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz pesticida de un compuesto de fórmula (I), en particular una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida que comprende una cantidad eficaz insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente de este adecuado. La composición es, preferentemente, una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida.

Las composiciones pueden ser seleccionadas entre una cantidad de tipos de formulación, incluyendo polvos espolvoreables (DP, de los términos en inglés “dustable powders”), polvos solubles (SP, de los términos en inglés “soluble powders”), gránulos solubles en agua (SG, de los términos en inglés “water soluble granules”), gránulos dispersables en agua (WG, de los términos en inglés “water dispersible granules”), polvos humectables (WP, de los términos en inglés “wetttable powders”), gránulos (GR) (liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL, de los términos en inglés “soluble concentrates”), líquidos miscibles en aceite (OL, de los términos en inglés “oil miscible liquids”), líquidos de volumen ultrabajo (UL, de los términos en inglés “ultra low volume liquids”), concentrados emulsionables (EC, de los términos en inglés “emulsifiable concentrates”), concentrados dispersables (DC, de los términos en inglés “dispersible concentrates”), emulsiones (tanto aceite en agua (EW) como agua en aceite (EO)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (SC, de los términos en inglés “suspension concentrates”), aerosoles, formulaciones para nebulización/ humeado, suspensiones en cápsulas (CS, de los términos en inglés “capsule suspensions”) y formulaciones para tratamiento de la semilla. El tipo de formulación elegido en cualquier caso dependerá del propósito en particular contemplado y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (I).

Los polvos espolvoreables (DP, por “dustable powders”) pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo, arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, kieselguhr, creta, tierras diatomeas, fosfatos cálcicos, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros portadores sólidos orgánicos e inorgánicos) y triturando en forma mecánica la mezcla hasta un polvo fino.

Los polvos solubles (SP, por “soluble powders”) pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula (I) con una o más sales inorgánicas solubles en agua (tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (tal como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes para mejorar la dispersabilidad/solubilidad en agua. La mezcla es luego molida hasta obtener un polvo fino. Las composiciones similares también pueden ser granuladas para formar gránulos solubles en agua (SG, de los términos en inglés “water soluble granules”).

Los polvos humectables (WP, del inglés “wetttable powders”) pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes o portadores sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferentemente, uno o más agentes dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. Luego, la mezcla es molida hasta obtener un polvo fino. Pueden también ser granuladas composiciones similares para formar gránulos dispersables en agua (WG, por “water dispersible granules”).

Pueden formarse gránulos (GR) ya sea granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y uno o más diluyentes o portadores sólidos en polvo, o a partir de gránulos preformados que no contienen compuesto absorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una solución de este, en un agente adecuado) en un material granulado poroso (tal como piedra pómez, arcilla de atapulgita, tierra de Fuller, kieselguhr, tierras diatomáceas o mazorcas de maíz molidas) o adsorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una solución de este, en un agente adecuado) sobre un material de núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y secando si es necesario. Los agentes que son empleados comúnmente para asistir en la absorción o adsorción incluyen solventes (tales como solventes de petróleo alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes de la pegajosidad (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes de polivinilo, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). También pueden incluirse uno o más aditivos diferentes en gránulos (por ejemplo, un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

Los concentrados dispersables (DC, de los términos en inglés “dispersible concentrates”) pueden prepararse disolviendo un compuesto de fórmula (I) en agua o un solvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o glicoléter. Estas soluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo, para mejorar la dilución en agua o prevenir la cristalización en un tanque pulverizador).

Pueden prepararse concentrados emulsionantes (EC, de los términos en inglés “emulsifiable concentrates”) o emulsiones aceite en agua (EW, de los términos en inglés “oil-in-water emulsions”) disolviendo un compuesto de fórmula (I) en un solvente orgánico (que contenga opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los solventes orgánicos adecuados para utilizar en EC incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una Marca Registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfúrico o butanol), *N*-alquilpirrolidonas (tales como *N*-metilpirrolidona o *N*-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) e hidrocarburos clorados. Un producto EC puede emulsionar espontáneamente con la adición de agua, para producir una emulsión con suficiente estabilidad para permitir la aplicación por pulverización a través de equipos adecuados. La preparación de una EW involucra obtener un compuesto de fórmula (I) ya sea como un líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, puede derretirse a una temperatura razonable, normalmente, debajo de 70°C) o en solución (disolviéndolo en un solvente adecuado) y luego emulsionando el líquido o solución resultante en agua que contiene uno o más SFA, bajo alto corte, para producir una emulsión. Los solventes adecuados para utilizar en EW incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), solventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros solventes orgánicos adecuados los cuales tienen una baja solubilidad en agua.

Las microemulsiones (ME) pueden ser preparadas mezclando agua con una mezcla de uno o más solventes con uno o más SFA, para producir de manera espontánea una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula (I) está presente inicialmente en el agua o la mezcla de solvente/SFA. Los solventes adecuados para utilizar en ME incluyen aquellos descritos anteriormente en la presente para utilizar en EC o en EW. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o un sistema de agua en aceite (qué sistema está presente puede determinarse por mediciones de conductividad) y puede ser adecuada para mezclar pesticidas solubles en agua y solubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para dilución en agua, ya sea permaneciendo como una microemulsión o formando una emulsión aceite en agua convencional.

Los concentrados en suspensión (SC, “suspension concentrates”) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles, finamente divididas de un compuesto de fórmula (I). Los SC pueden prepararse mediante molienda de bolas o perlas del compuesto sólido de fórmula (I) en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Uno o más agentes humectantes pueden ser incluidos en la composición y un agente de suspensión puede ser incluido para reducir la velocidad a la cual las partículas se asientan. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) puede ser molido en seco y agregado al agua, que contiene agentes descritos anteriormente en la presente, para producir el producto final deseado.

Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (I) y un propulsor adecuado (por ejemplo, *n*-butano). Un compuesto de fórmula (I) también puede estar disuelto o disperso en un medio adecuado (por ejemplo, agua o un líquido miscible en agua, tal como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para utilizar en bombas fumigadoras no presurizadas, accionadas manualmente.

Un compuesto de fórmula (I) puede ser mezclado en el estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contiene el compuesto.

- 5 Pueden prepararse suspensiones en cápsula (CS, de los términos en inglés “capsule suspensions”) en forma similar a la preparación de formulaciones EW pero con una etapa de polimerización adicional de modo que se obtiene una dispersión acuosa de gotas de aceite, en donde cada gota de aceite está encapsulada por una vaina polimérica y contiene un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un portador o diluyente para este. La vaina polimérica puede ser producida mediante una reacción de policondensación interfacial o mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar una liberación controlada del compuesto de fórmula (I) y pueden emplearse para el tratamiento de la semilla. Un compuesto de fórmula (I) también puede formularse en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.
- 10 Una composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el rendimiento biológico de la composición (por ejemplo, mejorando la humectación, retención o distribución en superficies; la resistencia a la lluvia en superficies tratadas; o la captación o movilidad de un compuesto de fórmula (I)). Ese tipo de aditivos incluyen agentes tensioactivos, aditivos para pulverización basados en aceites, por ejemplo, ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de soja y de semilla de colza), y mezclas de estos con otros adyuvantes biomejoradores (ingredientes que pueden asistir o modificar la acción de un compuesto de fórmula (I)).
- 15 Un compuesto de fórmula (I) también puede formularse para utilizar como un tratamiento de la semilla, por ejemplo, como una composición en polvo, incluyendo un polvo para el tratamiento de la semilla en seco (DS, correspondiente a la expresión en inglés “dry seed treatment”), un polvo soluble en agua (SS, correspondiente a “water soluble powder”) o un polvo dispersable en agua para el tratamiento en suspensión (WS, correspondiente a “water dispersible powder for slurry treatment”), o como una composición líquida, incluyendo un concentrado fluible (FS, correspondiente a “flowable concentrate”), una solución (LS) o una suspensión en cápsula (CS, correspondiente a “capsule suspension”). Las preparaciones de composiciones DS, SS, WS, FS y LS son muy similares a aquellas de, respectivamente, las composiciones DP, SP, WP, SC y DC descritas anteriormente. Las composiciones para tratar la semilla pueden incluir un agente para asistir en la adhesión de la composición a la semilla (por ejemplo, un aceite mineral o una barrera formadora de película).
- 20
- 25 Los agentes humectantes, agentes dispersantes y los agentes emulsionantes pueden ser SFAs del tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.
- Los SFA adecuados del tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de aminas.
- 30 Los SFA aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo, laurilsulfato sódico), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo, dodecilsulfonato sódico, dodecilsulfonato cálcico, butilnaftalen sulfonato y mezclas de diisopropil- y triisopropil-naftalensulfonatos de sodio), sulfatos de éteres, sulfatos de éteres de alcoholes (por ejemplo, lauret-3-sulfato de sodio), éteres de carboxilatos (por ejemplo, lauret-3-carboxilato de sodio), ésteres de fosfatos (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente monoésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente diésteres), por ejemplo, la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; adicionalmente estos productos pueden ser etoxilados), sulfosuccinamatos, sulfonatos de parafina u olefina, tauratos y lignosulfonatos.
- 35
- Los SFA adecuados del tipo anfóteros incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.
- 40 Los SFA adecuados del tipo no iónicos incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas, con alcoholes grasos (tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquifenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros de bloque (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo, ésteres de polietilenglicol de ácido graso); óxidos de amina (por ejemplo, óxido de laurildimetilamina) y lecitinas.
- 45
- Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa sódica) y arcillas de dilatación (tales como bentonita o atapulgita).
- 50 Un compuesto de fórmula (I) puede aplicarse mediante cualquiera de los medios conocidos de aplicación de compuestos pesticidas. Por ejemplo, puede aplicarse, formulado o no formulado, a las plagas o a un locus de las plagas (tal como un hábitat de las plagas, o una planta en crecimiento que puede ser infestada por las plagas) o a cualquier parte de la planta, incluyendo el follaje, tallos, ramas o raíces, a la semilla antes de ser plantada o a otro medio en el cual las plantas estén creciendo o donde se quieren plantar (tal como la tierra que rodea a las raíces, la tierra generalmente, arrozal o sistemas de cultivo hidropónicos), directamente o puede ser pulverizado, espolvoreado, aplicado por inmersión, aplicado como una formulación en crema o pasta, aplicado como un vapor o
- 55 aplicado a través de distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granulada o una composición empaquetada en una bolsa soluble en agua) en tierra o en un ambiente acuoso.
- Un compuesto de fórmula (I) también puede ser inyectado en plantas o pulverizado sobre la vegetación empleando técnicas de pulverización electrodinámicas u otros métodos de volumen bajo, o aplicado por sistemas de riego

terrestres o aéreos.

5 Las composiciones para utilizar como preparaciones acuosas (soluciones o dispersiones acuosas) son generalmente suministradas en la forma de un concentrado que contiene una elevada proporción del ingrediente activo, siendo el concentrado agregado al agua antes de su utilización. Estos concentrados, los cuales pueden incluir DC, SC, EC, EW, ME, SG, SP, WP, WG y CS, son a menudo necesarios para soportar el almacenamiento durante períodos prolongados y, después de dicho almacenamiento, poder ser agregados al agua para formar preparaciones acuosas que se mantienen homogéneas durante un tiempo suficiente para permitirles ser aplicadas por equipos de pulverización convencionales. Dichas preparaciones acuosas pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, de 0,0001 a 10%, en peso) dependiendo del propósito para el cual deben ser empleadas.

10 Un compuesto de fórmula (I) puede ser empleado en mezclas con fertilizantes (por ejemplo, fertilizantes que contienen nitrógeno, potasio o fósforo). Los tipos adecuados de formulación incluyen gránulos de fertilizante. Las mezclas contienen, preferentemente, hasta un 25% en peso del compuesto de fórmula (I).

15 Por consiguiente, la invención también proporciona una composición fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto de fórmula (I).

Las composiciones de esta invención pueden contener otros compuestos que tienen actividad biológica, por ejemplo, micronutrientes o compuestos que tienen actividad fungicida o los cuales poseen actividad herbicida, insecticida, nematicida, acaricida o reguladora del crecimiento de las plantas.

20 El compuesto de fórmula (I) puede ser el único ingrediente activo de la composición o puede estar mezclado con uno o más ingredientes activos adicionales tales como un pesticida, por ej., un insecticida, fungicida o herbicida, o un sinergista o regulador del crecimiento de las plantas donde resulte adecuado. Un ingrediente activo adicional puede proporcionar una composición que tiene un espectro más amplio de actividad o persistencia aumentada en un locus; sinergizar la actividad o complementar la actividad (por ejemplo, aumentando la velocidad del efecto o superando la repelencia) del compuesto de fórmula (I); o ayudar a superar o prevenir el desarrollo de resistencia a componentes individuales. El ingrediente activo adicional en particular dependerá de la utilidad pretendida de la composición. Los ejemplos de pesticidas adecuados incluyen a los siguientes:

30 a) Piretroides, tales como permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina (en particular lambda-cihalotrina y gamma-cihalotrina), bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, piretroides seguros para los peces (por ejemplo, etofenprox), piretrina natural, tetrametrina, S-bioaletrina, fenflutrina, praletrina o 5-bencil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenmetil)ciclopropan-carboxilato;

b) Organofosfatos, tales como profenofos, sulprofos, acefato, metil paratióon, azinfos-metilo, demeton-s-metilo, heptenofos, tiometon, fenamifos, monocrotofos, profenofos, triazofos, metamidofos, dimetoato, fosfamidón, malatión, clorpirifos, fosalona, terbufos, fensulfotión, fonofos, forato, foxim, pirimifos-metilo, pirimifos-etilo, fenitrotion, fostiazato o diazinóon;

35 c) Carbamatos (incluyendo arilcarbamatos), tales como pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofuran, furatiocarb, etiofencarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfán, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomil u oxamil;

d) Benzoilureas, tales como diflubenzuron, triflumuron, hexaflumuron, flufenoxuron, lufeneron o clorfluazuron;

e) Compuestos de estaño orgánicos, tales como cihexatina, óxido de fenbutatina o azociclotina;

f) Pirazoles, tales como tebufenpirad y fenpiroximato;

40 g) Macrólidos, tales como avermectinas o milbemicinas, por ejemplo, abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina, espinosad, azadiractina o espinetoram;

h) Hormonas o feromonas;

i) Compuestos de organocloro, tales como endosulfan (en particular alfa-endosulfan), hexacloruro de benceno, DDT, clordano o dieldrina;

45 j) Amidinas, tales como clordimeform o amitraz;

k) Agentes fumigantes, tales como cloropicrina, dicloropropano, bromuro de metilo o metam;

l) Compuestos neonicotinoides, tales como imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid, nitenpiram, dinotefuran, tiametoxam, clotianidina, nitiazina o flonicamida;

m) Diacilhidrazinas, tales como tebufenozida, cromafenozida o metoxifenozida;

50 n) Éteres difenílicos, tales como diofenolan o piriproxifen;

- o) Indoxacarb;  
 p) Clorfenapir;  
 q) Pimetrozina;  
 r) Espirotetramato, espiroclufen o espiromesifen;
- 5 s) Diamidas, tales como flubendiamida, clorantraniliprol (Rynaxypir®) o ciantraniliprol;  
 t) Sulfoxaflor; o  
 u) Metaflumizona;  
 v) Fipronil y Etiprol;  
 w) Pirifluquinazon;
- 10 x) Buprofezin; o

y) 4-[(6-Cloropiridin-3-ilmetil)-(2,2-difluoroetil)-amino]-5H-furan-2-ona (DE 102006015467). Además de las clases principales de productos químicos pesticidas enumeradas más arriba, pueden emplearse en la composición otros pesticidas que tienen objetivos particulares, si resulta adecuado para la utilidad pretendida de la composición. Por ejemplo, pueden emplearse insecticidas selectivos para cultivos particulares, por ejemplo, insecticidas específicos para el taladrador del tallo (tal como cartap) o insecticidas específicos para langostas (tal como buprofezin) para utilizar en el arroz. Como alternativa, también pueden incluirse en las composiciones insecticidas o acaricidas específicos para especies/etapas de insectos en particular (por ejemplo, ovolarvicidas acaricidas, tales como clofentezina, flubenzimina, hexitiazox o tetradifon; motilicidas acaricidas, tales como dicofol o propargita; acaricidas, tales como bromopropilato o clorobencilato; o reguladores del crecimiento, tales como hidrametilnon, ciromazina, metopreno, clorfluazuron o diflubenzuron).

Los ejemplos de compuestos fungicidas los cuales pueden ser incluidos en la composición de la invención son (*E*)-*N*-metil-2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxiiminoacetamida (SSF-129), 4-bromo-2-ciano-*N,N*-dimetil-6-trifluorometilbencimidazol-1-sulfonamida,  $\alpha$ -[*N*-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]- $\gamma$ -butirolactona, 4-cloro-2-ciano-*N,N*-dimetil-5-*p*-tolilimidazol-1-sulfonamida (IKF-916, ciamidazosulfamida), 3-5-dicloro-*N*-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), *N*-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsiltiltiofen-3-carboxamida (MON65500), *N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida (AC382042), *N*-(2-metoxi-5-piridil)-ciclopropan-carboxamida, acibenzolar (CGA245704) (por ej., acibenzolar-*S*-metilo), alanicarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bentiavalicarb, biloxazol, bitertanol, bixafen, blastidina *S*, boscalid, bromuconazol, bupirimato, captafol, captan, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, clorotalonil, clorozolinato, clozilacon, compuestos que contienen cobre tales como oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla de Bordeaux, ciclufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, debacarb, 1,1'-dióxido de disulfuro de di-2-piridilo, diclofluanida, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, *O,O*-di-*iso*-propil-*S*-bencil tiofosfato, dimefluazol, dimetconazol, dimetomorf, dimetirimol, diniconazol, dinocap, ditianon, cloruro de dodecildimetilamonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etirimol, etil-(*Z*)-*N*-bencil-*N*-([metil(metil-tioetilidenaminooxicarbonil)amino]tio)- $\beta$ -alaninato, etridiazol, famoxadona, fenamidona (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida (KBR2738), fenciclonil, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopiram, fluoxastrobina, fluorimida, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, fluxaproxad, folpet, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidroxiisoxazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminocadina, triacetato de iminocadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb (SZX0722), isopropanil butil carbamato, isoprotiolano, isopirazam, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, mandipropamida, maneb, mefenoxam, metalaxil, mepanipirim, mepronil, metalaxil, metconazol, metiram, metiram-zinc, metominostrobina, miclobutanil, neosozin, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-*isopropilo*, nuarimol, ofurace, compuestos de organomercurio, oxadixil, oxasulfuron, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, penicuron, penflufen, pentiopirad, óxido de fenazina, fosetil-*Al*, ácidos de fósforo, ftalida, picoxistrobina (ZA1963), polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, protioconazol, pirazofos, pirifenox, pirimetanil, piraclostrobina, piroquilon, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifen, quintoceno, sedaxano, sipconazol (F-155), pentaclorofenato sódico, espiroxamina, estreptomocina, azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnaceno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, 2-(tiocianometil)tiobenzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, timibenconazol, tolclofos-metilo, tolilfluanida, triadimefon, triadimenol, triazbutilo, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina (CGA279202), triforina, triflumizol, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolin, zineb y ziram, (4'-metilsulfanilbifenil-2-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico, (2-diclorometilen-3-etil-1-metilindan-4-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico, y [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metiletil]-amida del ácido 1,3-dimetil-4H-pirazol-4-carboxílico.



Los compuestos de fórmula (I) pueden mezclarse con tierra, turba u otro medio de enraizamiento para la protección de plantas contra enfermedades fungales de la semilla, del suelo o foliares.

Los ejemplos de sinergistas adecuados para utilizar en las composiciones incluyen butóxido de piperonilo, sesamex, safroxan y dodecilimidazol.

- 5 Los herbicidas adecuados y reguladores del crecimiento de las plantas para inclusión en las composiciones dependerán del objetivo pretendido y del efecto requerido.

Un ejemplo de un herbicida selectivo del arroz el cual puede ser incluido es propanil. Un ejemplo de un regulador del crecimiento de las plantas para utilizar en el algodón es PIX<sup>TM</sup>.

- 10 Algunas mezclas pueden comprender ingredientes activos los cuales tienen propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes de modo que no se presten fácilmente al mismo tipo de formulación convencional. En estos casos, se pueden preparar otros tipos de formulación. Por ejemplo, donde un ingrediente activo es un sólido insoluble en agua y el otro es un líquido insoluble en agua, puede no obstante ser posible dispersar cada ingrediente activo en la misma fase acuosa continua dispersando el ingrediente activo sólido como una suspensión (utilizando una preparación análoga a aquella de un SC) pero dispersando el ingrediente activo líquido como una emulsión (utilizando una preparación análoga a aquella de una EW). La composición resultante es una formulación de suspoemulsión (SE).
- 15

- 20 Los compuestos de la invención son también útiles en el campo de la salud animal, por ej., pueden utilizarse contra plagas parasitarias de invertebrados, más preferentemente contra plagas parasitarias de invertebrados en o sobre un animal. Los ejemplos de pestes incluyen nemátodos, tremátodos, céstodos, moscas, ácaros, garrapatas, liendres, pulgas, chinches del campo y gusanos. El animal puede ser un animal no humano, por ej., un animal asociado con la agricultura, por ej., una vaca, un cerdo, una oveja, una cabra, un caballo, o un burro, o un animal de compañía, por ej., un perro o un gato.

En un aspecto adicional, la invención provee un compuesto de la invención para utilizar en un método de tratamiento terapéutico.

- 25 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para controlar plagas parasitarias de invertebrados en o sobre un animal que comprende administrar una cantidad eficaz pesticida de un compuesto de la invención. La administración puede ser, por ejemplo, administración oral, administración parenteral o administración externa, por ej., a la superficie del cuerpo del animal. En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la invención para controlar plagas parasitarias de invertebrados en o sobre un animal. En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para controlar plagas parasitarias de invertebrados en o sobre un animal.
- 30

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para controlar plagas parasitarias de invertebrados que comprende administrar una cantidad eficaz pesticida de un compuesto de la invención al medio ambiente en el cual reside un animal.

- 35 En un aspecto adicional la invención se refiere a un método para proteger a un animal de una plaga parasitaria de invertebrados que comprende administrar al animal una cantidad eficaz pesticida de un compuesto de la invención. En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de la invención para utilizar en la protección de un animal de una plaga parasitaria de invertebrados. En un aspecto adicional la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para proteger a un animal de una plaga parasitaria de invertebrados.
- 40

- 45 En un aspecto adicional la invención provee un método para tratar a un animal que tiene una plaga parasitaria de invertebrados que comprende administrar al animal una cantidad eficaz pesticida de un compuesto de la invención. En un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de la invención para utilizar en el tratamiento de un animal que tiene una plaga parasitaria de invertebrados. En un aspecto adicional la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar a un animal que tiene una plaga parasitaria de invertebrados.

En un aspecto adicional, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente adecuado.

- 50 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados por sí solos o en combinación con uno o más ingredientes biológicamente activos diferentes.

En un aspecto, la invención provee un producto combinado que comprende una cantidad eficaz pesticida de un componente A y una cantidad eficaz pesticida de un componente B donde el componente A es un compuesto de la invención y el componente B es un compuesto según lo descrito más adelante.

Los compuestos de la invención pueden ser empleados en combinación con agentes antihelmínticos. Dichos

agentes antihelmínticos incluyen, compuestos seleccionados de la clase de lactonas macrocíclicas de compuestos tales como ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y derivados de milbemicina según lo descrito en EP- 357460, EP-444964 y EP-594291. Los agentes antihelmínticos adicionales incluyen derivados de avermectina/milbemicina semisintéticos y biosintéticos tales como aquellos descritos en US-5015630, WO-9415944 y WO-9522552. Los agentes antihelmínticos adicionales incluyen a los bencimidazoles tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, y otros miembros de la clase. Los agentes antihelmínticos adicionales incluyen imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas tales como tetramisol, levamisol, pirantel pamoato, oxantel o morantel. Los agentes antihelmínticos adicionales incluyen fluquicidas, tales como triclabendazol y clorsulon y los cestocidas, tales como praziquantel y epsiprantel.

Los compuestos de la invención pueden ser empleados en combinación con derivados y análogos de la clase de paraherquamida/marcfortina de agentes antihelmínticos, así como también las oxazolinas antiparasitarias tales como aquellas descritas en US-5478855, US- 4639771 y DE-19520936.

Los compuestos de la invención pueden ser empleados en combinación con derivados y análogos de la clase general de agentes antiparasitarios de dioxomorfolina según lo descrito en WO-9615121 y también con depsipéptidos cíclicos activos antihelmínticos tales como aquellos descritos en WO-9611945, WO-9319053, WO-9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173, y EP-503538.

Los compuestos de la invención pueden ser empleados en combinación con otros ectoparasiticidas; por ejemplo, fipronil; piretroides; organofosfatos; reguladores del crecimiento de insectos tales como lufenuron; agonistas de ecdisona tales como tebufenozida y similares; neonicotinoides tales como imidacloprid y similares.

Los compuestos de la invención pueden ser empleados en combinación con alcaloides de terpeno, por ejemplo, aquellos descritos en las Publicaciones de Solicitudes de Patentes Internacionales Números WO95/19363 o WO04/72086, particularmente los compuestos descritos en dichos documentos.

Otros ejemplos de dichos compuestos biológicamente activos con los cuales los compuestos de la invención pueden ser empleados en forma combinada incluyen, aunque sin limitarse a, los siguientes:

Organofosfatos: acefato, azametifos, azinfos-étilo, azinfos-metilo, bromofos, bromofos-étilo, cadusafos, cloretoxifos, clorpirifos, clorfenvinfos, clormefos, demeton, demeton-S-metilo, demeton-S-metil sulfona, dialifos, diazinon, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, disulfoton, etion, etoprofos, etrimfos, famfur, fenamifos, fenitroton, fensulfotion, fention, flupirazofos, fonofos, formotion, fostiazato, heptenofos, isazofos, isotioato, isoxation, malation, metacrifos, metamidofos, metidation, metil-paration, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidemeton-metilo, paraoxon, paration, paration-metilo, fentoato, fosadona, fosfolan, fosfocarb, fosmet, fosfamidon, forato, foxim, pirimifos, pirimifos-metilo, profenofos, propafos, proetamfos, protiofos, piraclifos, piridapention, quinalfos, sulprofos, temefos, terbufos, tebupirimfos, tetraclorvinfos, timeton, triazofos, triclorfon, vamidotion.

Carbamatos: alanicarb, aldicarb, 2-sec-butilfenil metilcarbamato, benfuracarb, carbarilo, carbofuran, carbosulfan, cloetocarb, etiofencarb, fenoxicarb, fentiocarb, furatiocarb, HCN-801, isoprocarb, indoxacarb, metiocarb, metomil, 5-metil-m-cumenilbutiril(metil)carbamato, oxamil, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, triazamato, UC-51717.

Piretroides: acrinatina, aletrina, alfametrina, 5-bencil-3-furilmetil (E) -

(1R)-cis-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenmetil)ciclopropanocarboxilato, bifentrina, beta-ciflutrina, ciflutrina, a-cipermetrina, beta-cipermetrina, bioaletrina, bioaletrina((S)-ciclopentilisómero), bioresmetrina, bifentrina, NCI-85193, cicloprotrina, cihalotrina, cititrina, cifenotrina, deltametrina, empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenflutrina, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato (isómero D), imiprotrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, permetrina, fenotrina, praletrina, piretrinas (productos naturales), resmetrina, tetrametrina, transflutrina, theta-cipermetrina, silafluofen, t-fluvalinato, teflutrina, tralometrina, Zeta-cipermetrina.

Reguladores del crecimiento de artrópodos: a) inhibidores de la síntesis de quitina: benzoilureas: clorfluazuron, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron, buprofezin, diofenolan, hexitiazox, etoxazol, clorfentazina; b) antagonistas de ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida; c) juvenoides: piriproxifen, metopreno (incluyendo S-metopreno), fenoxicarb; d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espirodiclofen.

Otros antiparasitarios: acequinocil, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadiractina, Bacillus thuringiensis, bensultap, bifenzato, binapacril, bromopropilato, BTG-504, BTG-505, canfecloro, cartap, clorobencilato, clorodimeform, clorfenapir, cromafenozida, clotianidina, ciromazina, diaclofen, diafentiuron, DBI-3204, dinactina, dihidroximetildihidroxipirrolidina, dinobuton, dinocap, endosulfan, etiprol, etofenprox, fenazaquin, flumite, MTI-800, fenpiroximato, fluacripirim, flubenzimina, flubrocitrinato, flufenzina, flufenprox, fluproxifen, halofenprox, hidrametilnon, IKI-220, kanemite, NC-196, neem guard, nidinortofuran, nitenpiram, SD-35651, WL-108477, piridaryl, propargita, protrifenbuta, pimetrozina, piridaben, pirimidifen, NC-1111, R-195, RH-0345, RH-2485, RYI-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silafluofen, silomadina, espinosad, tebufenpirad, tetradifon, tetranactina, tiacloprid, tiociclam, tiametoxam, tolfenpirad, triazamato, trietoxi-espinosina, trinactina, verbutina, vertalec, YI-5301.

Fungicidas: acibenzolar, aldimorf, ampropilfos, andoprim, azaconazol, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bialafos, blasticidina-S, mezcla de Bordeaux, bromuconazol, bupirimato, carpropamida, captafol, captan, carbendazim, clorfenazol, cloroneb, cloropicrina, clorotalonilo, clozolinato, oxicloruro de cobre, sales de cobre, ciflufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, ciprofuram, RH-7281, diclocimet, diclobutrazol, diclomezina, dicloran, difenoconazol, RP-407213, dimetomorf, domoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dodina, edifenfos, epoxiconazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fencaramid, fencpiclonil, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf/flumorlin, hidróxido de fentina, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, furalaxil, furametapir, hexaconazol, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, isoprothiolano, kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepronil, metalaxil, metconazol, metominostrobina/fenominostrobina, metrafenona, miclobutanil, neoasozina, nicobifen, orisastrobina, oxadixil, penconazol, pencicuron, probenazol, procloraz, propamocarb, propioconazol, proquinazid, protioconazol, pirifenox, piraclostrobina, pirimetanil, piroquilon, quinoxifen, espiroxamina, azufre, tebuconazol, tetrconazol, tiabendazol, tifluzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinil, triadimefon, triadimenol, triciclazol, trifloxistrobina, triticonazol, validamicina, vinclozin.

Agentes biológicos: *Bacillus thuringiensis* ssp *aizawai*, *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* delta endotoxina, baculovirus, bacterias entomopatógenas, virus y hongos.

Bactericidas: clortetraciclina, oxitetraciclina, estreptomina.

Otros agentes biológicos: enrofloxacin, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendan, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazepril, piriprol, cefquinome, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, carprofeno, metaflumizona, praziquantel, triclabendazol.

Quando se emplean en combinación con otros ingredientes activos, los compuestos de la invención son preferentemente empleados en combinación con imidacloprid, enrofloxacin, praziquantel, embonato de pirantel, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendan, clenbuterol, fipronil, ivermectina, omeprazol, tiamulina, benazepril, milbemicina, ciromazina, tiametoxam, piriprol, deltametrina, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, metaflumizona, moxidectina, metopreno (incluyendo S-metopreno), clorsulon, pirantel, amitraz, triclabendazol, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, fipronil, lufenuron, ecdisona o tebufenozida; más preferentemente, enrofloxacin, praziquantel, embonato de pirantel, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendan, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazepril, piriprol, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, moxidectina, clorsulon, pirantel, eprinomectina, doramectina, selamectina, nemadectina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, triclabendazol, epsiprantel, lufenuron o ecdisona; aun más preferentemente, enrofloxacin, praziquantel, embonato de pirantel, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendan, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazepril, piriprol, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiour, selamectina, carprofeno, moxidectina, clorsulon o pirantel.

Debe destacarse particularmente una combinación donde el ingrediente activo adicional tiene un sitio diferente de acción que el compuesto de fórmula I. En ciertos casos, una combinación con por lo menos otro ingrediente activo de control de plagas parasitarias de invertebrados que tiene un espectro similar de control pero un sitio diferente de acción será particularmente ventajoso para el manejo de la resistencia. Por lo tanto, un producto de combinación de la invención puede comprender una cantidad eficaz pesticida de un compuesto de fórmula I y una cantidad eficaz pesticida de por lo menos un ingrediente activo de control de plagas parasitarias de invertebrados adicional con un espectro similar de control pero un sitio de acción diferente.

Un experto en la técnica reconoce que debido a que en el medio ambiente y en condiciones fisiológicas, las sales de los compuestos químicos están en equilibrio con sus formas no salinas correspondientes, las sales comparten la utilidad biológica de las formas no salinas. Por lo tanto una amplia variedad de sales de los compuestos de la invención (y los ingredientes activos empleados en combinación con los ingredientes activos de la invención) puede ser útil para el control de plagas de invertebrados y parásitos de animales. Las sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluensulfónico o valérico. Los compuestos de la invención también incluyen a los N-óxidos. Por consiguiente, la invención comprende las combinaciones de los compuestos de la invención incluyendo a sus N-óxidos y sales y un ingrediente activo adicional incluyendo a sus N-óxidos y sales.

Las composiciones para utilizar en la salud de los animales también pueden contener auxiliares y aditivos de la formulación, conocidos por los expertos en la técnica como auxiliares de la formulación (algunos de los cuales puede considerarse que funcionan también como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o surfactantes). Dichos auxiliares y aditivos de la formulación pueden controlar: pH (tampones), espumación durante el procesamiento (antiespumantes tales como poliorganosiloxanos), sedimentación de ingredientes activos (agentes de la suspensión), viscosidad (espesantes tixotrópicos), crecimiento microbiano dentro de envases (agentes antimicrobianos), congelamiento de

productos (anticongelantes), color (tintes/dispersiones de pigmentos), lavado (formadores de película o agentes de la pegajosidad), evaporación (retardadores de la evaporación) y otros atributos de la formulación. Los formadores de película incluyen, por ejemplo, acetatos de polivinilo, copolímeros de acetato de polivinilo, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, alcoholes polivinílicos, copolímeros de alcoholes polivinílicos y ceras. Los ejemplos de auxiliares y aditivos de la formulación incluyen aquellos enumerados en McCutcheon 's Tomo 2: Functional Materials, annual International and North American editions publicado por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; y Publicación de PCT WO 03/024222.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse sin otros adyuvantes, pero con mayor frecuencia la aplicación será de una formulación que comprende uno o más ingredientes activos con portadores adecuados, diluyentes, y surfactantes y posiblemente en combinación con un alimento dependiendo del uso final contemplado. Un método de aplicación implica la pulverización de una dispersión acuosa o solución oleosa refinada de los productos de combinación. Las composiciones con aceites para pulverización, concentraciones de aceites para pulverización, agentes de dispersión, agentes de la pegajosidad, adyuvantes, otros solventes y sinergistas tales como butóxido de piperonilo a menudo aumentan la eficacia de los compuestos. Dichas pulverizaciones pueden ser aplicadas de envases para pulverizar tales como una lata, una botella u otro envase, ya sea por medio de una bomba o liberándolo de un envase presurizado, por ej., una lata de pulverización en aerosol presurizada. Dichas composiciones para pulverizar pueden adoptar diversas formas, por ejemplo, pulverizaciones, nebulizaciones, espumas, humos o neblina. Por ende, ese tipo de composiciones para pulverizar pueden comprender además propulsores, agentes de espumación, etc. según sea el caso. Cabe destacar una composición para pulverizar que comprende una cantidad eficaz pesticida de un compuesto de la invención y un portador. Una realización de ese tipo de composición para pulverizar comprende una cantidad eficaz pesticida de un compuesto de la invención y un propulsor. Los propulsores representativos incluyen, aunque sin limitarse a, metano, etano, propano, butano, isobutano, buteno, pentano, isopentano, neopentano, penteno, hidrofluorcarbonos, clorofluorcarbonos, dimetil éter y mezclas de los que anteceden. Cabe destacar una composición para pulverizar (y un método que utiliza ese tipo de composición para pulverizar dispensada desde un envase para pulverizar) empleada para controlar por lo menos una plaga parasitaria de invertebrados seleccionada del grupo formado por mosquitos, moscas negras, moscas del establo, moscas del venado, moscas del caballo, avispas, avispas con pintas amarillas, avispones, garrapatas, arañas, hormigas, mosquitos y similares, individualmente o en combinaciones.

El control de parásitos en animales incluye controlar parásitos externos que se alojan en la superficie del cuerpo del animal huésped (por ej., hombros, axilas, abdomen, parte interna de los muslos) y parásitos internos que se alojan en el interior del cuerpo del animal huésped (por ej., estómago, intestino, pulmón, venas, debajo de la piel, tejido linfático). Las plagas transmisoras de enfermedades o parasitarias externas incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, liendres, mosquitos, moscas, ácaros y pulgas. Los parásitos internos incluyen parásitos de los perros alojados en el corazón y en la arteria pulmonar ("heartworms"), uncinarias ("hookworms") y helmintos. Los compuestos de la invención pueden ser particularmente adecuados para combatir plagas parasitarias externas. Los compuestos de la invención pueden ser adecuados para el control sistémico y/o no sistémico de infestación o infección por parásitos en animales.

Los compuestos de la invención pueden ser adecuados para combatir plagas parasitarias de invertebrados que infestan a sujetos animales incluyendo aquellos en los animales salvajes, de trabajo agrícola y de ganado. El ganado es el término empleado para hacer referencia (en forma singular o plural) a un animal domesticado intencionalmente criado en un entorno agrícola para producir productos, como ser alimento o fibra, o para su trabajo; los ejemplos de ganado incluyen ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, cerdos, asnos, camellos, búfalo, conejos, gallinas, pavos, patos y gansos (por ej., criados para carne, leche, manteca, huevos, piel, cuero, plumas y/o lana). Al combatir parásitos, hay menos muertes y una menor reducción del rendimiento (en términos de carne, leche, lana, pieles, huevos, etc.), de modo que la aplicación de los compuestos de la invención permite una cría más económica y simple de animales.

Los compuestos de la invención pueden ser adecuados para combatir plagas parasitarias de invertebrados que infestan a animales de compañía y mascotas (por ej., perros, gatos, pájaros domésticos y peces de acuario), animales de investigación y experimentales (por ej., hámsters, conejillos de India, ratas y ratones), así como también animales criados para/en zoológicos, hábitats salvajes y/o circos.

En una realización de esta invención, el animal es preferentemente un vertebrado, y más preferentemente un mamífero, ave o pez. En una realización en particular, el sujeto animal es un mamífero (incluyendo grandes simios, tales como los humanos). Otros sujetos mamíferos incluyen primates (por ej., monos), bovinos (por ej., ganado o vacas lecheras), porcinos (por ej., chanchos o cerdos), ovinos (por ej., cabras u ovejas), equinos (por ej., caballos), caninos (por ej., perros), felinos (por ej., gatos de hogar), camellos, ciervo, asnos, búfalos, antílopes, conejos y roedores (por ej., conejillos de Indias, ardillas, ratas, ratones, jerbos y hámsters). Aves incluyendo Anatidae (cisnes, patos y gansos), Columbidae (por ej., palomas blancas de la paz y palomas), Phasianidae (por ej., perdices, gallina silvestre y pavos), Thesienidae (por ej., gallinas domésticas), Psittacines (por ej., pericos, guacamayos y loros), aves de juego y ave ratita (por ej., avestruces).

Las aves tratadas o protegidas por los compuestos de la invención pueden estar asociadas con la avicultura comercial o no comercial. Estas incluyen Anatidae, tales como cisnes, gansos y patos, Columbidae, tales como

palomas blancas silvestres y palomas domésticas, Phasianidae, tales como lombriz, gallina salvaje y pavos, Thesienidae, tales como gallinas domésticas, y Psittacines, tales como pericos, guacamayos y loros criados para el mercado de mascotas o coleccionistas, entre otros.

5 Para los propósitos de la presente invención, el término “pez” se entiende que incluye, sin limitación, al grupo de peces Teleostei, es decir, teleósteos. Tanto el orden de Salmoniformes (el cual incluye a la familia Salmonidae) como el orden Perciformes (el cual incluye a la familia Centrarchidae) están contenidos dentro del agrupamiento de los teleósteos. Los ejemplos de receptores peces potenciales incluyen a los Salmonidae, Serranidae, Sparidae, Cichlidae y Centrarchidae, entre otros.

10 Se contempla además que otros animales pueden verse beneficiados a partir de los métodos de la invención, incluyendo marsupiales (tales como canguros), reptiles (tales como tortugas de granja), y otros animales domésticos económicamente importantes para los cuales los métodos de la invención son seguros y eficaces para tratar o prevenir la infección o infestación por parásitos.

15 Los ejemplos de plagas parasitarias de invertebrados controladas mediante la administración de una cantidad eficaz pesticida de los compuestos de la invención a un animal que se pretende proteger incluyen a los ectoparásitos (artrópodos, ácaros, etc.) y endoparásitos (helminetos, por ej., nemátodos, tremátodos, céstodos, acantocéfalos, etc.).

20 La enfermedad o grupo de enfermedades descritas en general como helmintiasis se debe a la infección de un huésped animal con gusanos parasitarios conocidos como helmintos. El término “helmintos” tiene el propósito de incluir a los nemátodos, tremátodos, céstodos y acantocéfalos. La helmintiasis es un problema económico serio y prevalente en animales domesticados tales como cerdos, ovejas, caballos, ganado vacuno, cabras, perros, gatos y aves de corral.

Entre los helmintos, el grupo de gusanos descrito como nemátodos causa una infección diseminada y algunas veces sería en diversas especies de animales. Los nemátodos que son contemplados para ser tratados mediante los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, a los siguientes géneros: *Acanthocheilonema*, *Aelurostrongylus*, *Ancylostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Crenosoma*, *Dictyocaulus*, *Dioctophyme*, *Dipetalonema*, *Diphyllobothrium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Filaroides*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Lagochilascaris*, *Loa*, *Mansonella*, *Muellerius*, *Necator*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Physaloptera*, *Protostrongylus*, *Setaria*, *Spirocerca*, *Stephanofilaria*, *Strongyloides*, *Strongylus*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichuris*, *Uncinaria* y *Wuchereria*.

30 De los recién nombrados, los géneros más comunes de nemátodos que infectan a los animales mencionados anteriormente son *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Algunos de éstos, tales como *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* atacan principalmente al tracto intestinal mientras que otros, tales como *Dictyocaulus* se encuentran en los pulmones. Aun otros parásitos pueden estar situados en otros tejidos tales como el corazón y los vasos sanguíneos, tejido subcutáneo y linfático y similares.

40 Los tremátodos que son contemplados para ser tratados mediante la invención y mediante los métodos de la invención incluyen, sin limitación, a los siguientes géneros: *Alaria*, *Fasciola*, *Nanophyetus*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* y *Schistosoma*.

Los céstodos que son contemplados para ser tratados por la invención y por los métodos inventivos incluyen, sin limitación, a los siguientes géneros: *Diphyllobothrium*, *Diplydium*, *Spirometra* y *Taenia*.

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

50 Muchos otros géneros y especies de helmintos son conocidos en la técnica y son también contemplados para ser tratados por los compuestos de la invención. Estos están enumerados en gran detalles en Textbook of Veterinary Clinical Parasitology, Volume 1, Helminths, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis Co., Philadelphia, Pa.; Helminths, Arthropods and Protozoa, (6<sup>th</sup> Edition of Monnig's Veterinary Helminthology and Entomology), E. J. L. Soulsby, Williams y Wilkins Co., Baltimore, Md.

Los compuestos de la invención pueden ser eficaces contra una cantidad de ectoparásitos de animales (por ej., ectoparásitos de artrópodos de mamíferos y aves).

55 Las pestes de insectos y ácaros incluyen, por ej., insectos mordedores tales como moscas y mosquitos, ácaros, garrapatas, liendres, pulgas, chinches, larvas de moscas parasitarias y similares.

- Las moscas adultas incluyen, por ej., la mosca de los cuernos o *Haematobia irritans*, la mosca de los caballos o *Tabanus* spp., la mosca del establo o *Stomoxys calcitrans*, la mosca negra o *Simulium* spp., la mosca de los ciervos o *Chrysops* spp., la mosca piojo o *Melophagus ovinus* y la mosca tsetse o *Glossina* spp. Las larvas de las moscas parasitarias incluyen, por ej., la mosca del bot (*Oestrus ovis* y *Cuterebra* spp.), la mosca de la muerte o *Phaenicia* spp., el gusano barrenador o *Cochliomyia hominivorax*, el tábano o *Hypoderma* spp., el gusano de la lana (fleeceworm) y el gastrófilo de los caballos. Los mosquitos incluyen, por ejemplo, *Culex* spp., *Anopheles* spp. y *Aedes* spp.
- Los ácaros incluyen *Mesostigmalphatalpha* spp. por ej., mesostigmátidos tales como el ácaro de la gallina, *Dermalphanyssus galphallinalphae*; ácaros de la picazón o ácaros de la roña tales como *Sarcoptidae* spp., por ejemplo, *Salpharoptes scalphabiei*; los ácaros de la sarna tales como *Psoroptidae* spp. incluyendo *Chorioptes bovis* y *Psoroptes ovis*; niguas por ej., *Trombiculidae* spp., por ejemplo, la nigua de Norteamérica, *Trombiculalpha alphalfreddugesi*.
- Las garrapatas incluyen, por ej., garrapatas de cuerpo blando incluyendo Argasidae spp., por ejemplo, *Argalphas* spp. y *Ornithodoros* spp.; garrapatas de cuerpo duro incluyendo Ixodidae spp., por ejemplo, *Rhipicephalpalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* y otros *Rhipicephalus* spp. (incluyendo los géneros *Boophilus* anteriores).
- Las liendres incluyen, por ej., liendres chupadoras, por ej., *Menopon* spp. y *Bovicola* spp.; liendres mordedoras, por ej., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. y *Solenopotes* spp.
- Las pulgas incluyen, por ej., *Ctenocephalides* spp., tales como pulga de perro (*Ctenocephalides canis*) y pulga de gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp. tal como pulga rata oriental (*Xenopsylla cheopis*) y *Pulex* spp. tal como pulga humana (*Pulex irritans*).
- Las chinches incluyen, por ej., *Cimicidae* o por ej., la chiche de cama común (*Cimex lectularius*); *Triatominae* spp. incluyendo triatóminos también conocidos como chinches chupasangre; por ejemplo, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma* spp.
- En general, las moscas, pulgas, liendres, mosquitos, jejenes, ácaros, garrapatas y helmintos causan pérdidas tremendas a los sectores del ganado vacuno y de los animales de compañía. Los parásitos artrópodos también son molestos para los seres humanos y pueden portar organismos causantes de enfermedades en seres humanos y animales.
- Se conocen en la técnica muchas otras plagas parasitarias de invertebrados y son contempladas para ser tratadas por los compuestos de la invención. Estas se encuentran enumeradas en gran detalle en Medical and Veterinary Entomology, D. S. Kettle, John Wiley AND Sons, Nueva York y Toronto; Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of Technology, R. O. Drummand, J. E. George, y S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla.
- Los compuestos de la invención también pueden ser eficaces contra ectoparásitos incluyendo: moscas tales como *Haematobia (Lyperosia) irritans* (mosca de los cuernos), *Simulium* spp. (mosca negra), *Glossina* spp. (mosca tsetse), *Hidrotaea irritans* (mosca de la cabeza), *Musca autumnalis* (mosca de la cara), *Musca domestica* (mosca hogareña), *Morellia simplex* (mosca del sudor), *Tabanus* spp. (mosca de los caballos), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (mosca de la muerte verde), *Calliphora* spp. (mosca de la muerte), *Protophormia* spp., *Oestrus ovis* (mosca del bot nasal), *Culicoides* spp. (moscas secas "midges"), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus intestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* y *Gastrophilus nasalis*; liendres tales como *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* y *Trichodectes canis*; garrapata de las ovejas tales como *Melophagus ovinus*; y ácaros tales como *Psoroptes* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella* spp., *Notoedres cati*, *Trombicula* spp. y *Otodectes cyanotis* (ácaros de los oídos).
- Los tratamientos de la invención se realizan por medios convencionales tales como por administración entérica en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, bebidas, preparaciones de remojo, graulados, pastas, bolos, procedimientos de alimentación directa o supositorios; o por administración parenteral, tal como, por ejemplo, por inyección (incluyendo intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o implantes; o por administración nasal.
- Cuando los compuestos de la invención son aplicados en combinación con un ingrediente biológicamente activo adicional, se pueden administrar por separado, por ej., como composiciones separadas. En este caso, los ingredientes biológicamente activos pueden ser administrados simultánea o consecutivamente. Como alternativa, los ingredientes biológicamente activos pueden ser componentes de una composición.
- Los compuestos de la invención pueden ser administrados en una forma de liberación controlada, por ejemplo, en formulaciones de liberación lenta administradas por vía oral o subcutánea.
- Normalmente, una composición parasiticida de acuerdo con la presente invención comprende un compuesto de la

- invención, opcionalmente en combinación con un ingrediente biológicamente activo adicional, o sus N-óxidos o sales, con uno o más portadores farmacéutica o veterinariamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares seleccionados con respecto a la vía de administración pretendida (por ej., administración oral o parenteral tal como inyección) y de acuerdo con la práctica estándar. Además, un portador adecuado se selecciona en base a la compatibilidad con el o los ingredientes activos en la composición, incluyendo consideraciones tales como la estabilidad relativa al pH y el contenido de humedad. Por lo tanto, cabe destacar los compuestos de la invención para proteger a un animal de una plaga parasitaria de invertebrados que comprende una cantidad eficaz parasiticida de un compuesto de la invención, opcionalmente en combinación con un ingrediente biológicamente activo adicional y por lo menos un portador.
- 5
- 10 Para la administración parenteral incluyendo la inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, los compuestos de la invención pueden formularse en suspensión, solución o emulsión en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener adyuvantes tales como agentes de la suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.
- Los compuestos de la invención también pueden formularse para inyección de bolo o infusión continua. Las composiciones farmacéuticas para inyección incluyen soluciones acuosas de formas solubles en agua de ingredientes activos (por ej., una sal de un compuesto activo), preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles que contienen otros excipientes o auxiliares como son conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Además, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácido graso sintéticos tales como oleato etílico y triglicéridos, o materiales tales como liposomas.
- 15
- 20 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ej., en ampollas o en envases de múltiples dosis. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ej., agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.
- 25 Además de las formulaciones descritas más arriba, los compuestos de la invención también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de larga acción pueden ser administradas por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular o subcutánea.
- Los compuestos de la invención pueden formularse para esta vía de administración con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con resinas de intercambio iónico, o como un derivado escasamente soluble tal como, sin limitación, una sal escasamente soluble.
- 30
- Para la administración por inhalación, los compuestos de la invención pueden ser administrados en la forma de una pulverización en aerosol utilizando un envase presurizado o un nebulizador y un propulsor adecuado, por ej., sin limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser controlada proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para utilizar en un inhalador o insuflador pueden formularse con una mezcla de polvos del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- 35
- Los compuestos de la invención pueden tener propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables proporcionando disponibilidad sistémica de la administración oral e ingestión. Por lo tanto, tras la ingestión por el animal que se quiere proteger, las concentraciones eficaces parasiticidas de un compuesto de la invención en el torrente sanguíneo pueden proteger al animal tratado de plagas chupasangre tales como pulgas, garrapatas y liendres. Por lo tanto, cabe destacar una composición para proteger a un animal de una plaga parasitaria de invertebrados en una forma para la administración oral (es decir, que comprende, además de una cantidad eficaz parasiticida de un compuesto de la invención, uno o más portadores seleccionados entre aglutinantes y agentes de relleno adecuados para la administración oral y portadores concentrados de alimentación).
- 40
- 45
- Para la administración oral en la forma de soluciones (la forma más fácilmente disponible para la absorción), emulsiones, suspensiones, pastas, geles, cápsulas, tabletas, bolos, polvos, gránulos, bloques de retención en rúmen y bloques de alimentación/agua/lamedura, los compuestos de la invención pueden formularse con aglutinantes/agentes de relleno conocidos en la técnica como adecuados para las composiciones de administración oral, tales como azúcares y derivados de azúcar (por ej., lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol), almidón (por ej., almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa), celulosa y derivados (por ej., metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxixelulosa), derivados de proteína (por ej., zeína, gelatina) y polímeros sintéticos (por ej., alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona). Si se desea, pueden agregarse lubricantes (por ej., estearato de magnesio), agentes desintegrantes (por ej., polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, ácido alginico) y tintos o pigmentos. Las pastas y los geles a menudo contienen también adhesivos (por ej., acacia, ácido alginico, bentonita, celulosa, goma de xantano, silicato de magnesio y aluminio coloidal) para asistir en mantener la composición en contacto con la cavidad oral y para que no sea fácilmente eyectada.
- 50
- 55
- En una realización, una composición de la presente invención es formulada en un producto masticable y/o

comestible (por ej., un tratamiento masticable o tableta comestible). Ese tipo de producto tendría idealmente un sabor, textura y/o aroma preferido por el animal que se quiere proteger de modo de facilitar la administración oral de los compuestos de la invención.

5 Si las composiciones parasiticidas están en la forma de alimentos concentrados, el portador se selecciona, normalmente, entre alimentos de alto rendimiento, cereales alimenticios o concentrados proteicos. Dichas composiciones que contienen concentrados alimenticios pueden comprender, además de los ingredientes activos parasiticidas, aditivos que promuevan la salud del animal o su crecimiento, que mejoren la calidad de la carne proveniente de los animales para matanza o de algún otro modo útiles para la cría de animales.

10 Estos aditivos pueden incluir, por ejemplo, vitaminas, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos y hormonas.

El compuesto de la invención también puede formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, empleando, por ej., bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

15 Las formulaciones para el método de esta invención pueden incluir un antioxidante, tal como BHT (hidroxitolueno butilado). El antioxidante está generalmente presente en cantidades de 0,1– 5 por ciento (p/vol). Algunas de las formulaciones requieren un solubilizante, tal como ácido oleico, para disolver el agente activo, particularmente si se incluye espinosad. Los agentes de dispersión comunes empleados en estas formulaciones de vertido local ("pour-on") incluyen miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ésteres del ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos C<sub>12</sub>–C<sub>18</sub> saturados, ácido oleico, éster de oleílo, oleato de etilo, triglicéridos, aceites de silicona y dipropilenglicol metil éter. Las formulaciones de vertido local ("pour-on") para el método de esta invención son preparadas de acuerdo con técnicas conocidas. Donde la formulación de vertido es una solución, el parasiticida/insecticida se mezcla con el portador o vehículo, empleando calor y agitación en caso requerido. Pueden agregarse ingredientes auxiliares o adicionales a la mezcla de agente activo y portador, o se pueden mezclar con el agente activo con anterioridad a la adición del portador. Las formulaciones de vertido en la forma de emulsiones o suspensiones son preparadas de forma similar empleando técnicas conocidas.

Pueden emplearse otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos relativamente hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de administración para fármacos hidrófobos. Además, pueden emplearse solventes orgánicos tales como sulfóxido de dimetilo, en caso necesario.

30 La proporción de aplicación requerida para el control eficaz de pestes parasitarias de invertebrados (por ej., "cantidad eficaz pesticida") dependerá de factores tales como la especie de plaga parasitaria de invertebrados que se desea controlar, el ciclo de vida de la plaga, el estadio de vida, su tamaño, ubicación, tiempo del año, cultivo huésped o animal huésped, comportamiento alimenticio, comportamiento de apareamiento, humedad del ambiente, temperatura, y similares. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz pesticida necesaria para el nivel deseado de control de plaga parasitaria de invertebrados.

35 En general para uso veterinario, los compuestos de la invención son administrados en una cantidad eficaz pesticida a un animal, particularmente un animal homeotérmico, que se desea proteger de las plagas parasitarias de invertebrados.

40 Una cantidad eficaz pesticida es la cantidad de ingrediente activo necesaria para lograr un efecto observable que disminuye la aparición o la actividad de la plaga parasitaria de invertebrados objetivo. Un experto en la técnica apreciará que la dosis eficaz pesticida puede variar para los diversos compuestos y composiciones útiles para el método de la presente invención, el efecto pesticida deseado y la duración, la especie de plaga parasitaria de invertebrados objetivo, el animal que se va a proteger, el modo de aplicación y similares, y la cantidad necesaria para lograr un resultado en particular puede determinarse a través de simple experimentación.

45 Para la administración oral o parenteral a los animales, una dosis de las composiciones de la presente invención administrada en intervalos adecuados normalmente oscila entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg, y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del animal.

50 Los intervalos adecuados para la administración de las composiciones de la presente invención a los animales oscilan entre aproximadamente diariamente a aproximadamente anualmente. Cabe destacar los intervalos de administración que oscilan entre aproximadamente una vez por semana y aproximadamente una vez cada 6 meses. Debe destacarse en forma particular los intervalos de administración mensual (es decir, la administración de los compuestos al animal una vez por mes).

Los siguientes Ejemplos ilustran, aunque no limitan, la invención.

55 Se emplearon las siguientes abreviaturas en esta sección: s = singlete; bs = singlete ancho; d = doblete; dd = doble doblete; dt = doble triplete; t = triplete, tt = triple triplete, q = cuartete, sept = septete; m = multiplete; Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; Bu = butilo; p.f. = punto de fusión; TR = tiempo de retención, [M+H]<sup>+</sup> = masa molecular del catión



## ES 2 666 415 T3

molecular,  $[M-H]^-$  = masa molecular del anión molecular.

Se emplearon los siguientes métodos de LC-MS para caracterizar los compuestos:

### Método A

MS	Espectrómetro de Masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas cuadrúpolo simple), método de ionización: electrobenulización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3.00, cono (V) 30.00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 250, flujo de gas del cono (L/H) 50, flujo de gas de desolvatación (L/H) 400, rango de masas: de 150 a 1000 Da.																						
LC	<p>HP 1100 HPLC de Agilent: desgasificador del solvente, bomba cuaternaria, compartimento térmico para la columna y detector con haz de diodos.</p> <p>Columna: Phenomenex Gemini C18, longitud (mm) 30, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partícula (µm) 3, temperatura (°C) 60, rango de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de solvente: A = 0,05% v/v de ácido fórmico en agua y B = 0,04% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo/metanol (4:1).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>A%</th> <th>B%</th> <th>Flujo (ml/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,0</td> <td>95</td> <td>5,0</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>2,0</td> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>2,8</td> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>2,9</td> <td>95</td> <td>5,0</td> <td>1,7</td> </tr> </tbody> </table>			Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)	0,0	95	5,0	1,7	2,0	0,0	100	1,7	2,8	0,0	100	1,7	2,9	95	5,0	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)																				
0,0	95	5,0	1,7																				
2,0	0,0	100	1,7																				
2,8	0,0	100	1,7																				
2,9	95	5,0	1,7																				

### Método B

MS	Espectrómetro de Masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrúpolo simple), método de ionización: electronebulización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3.00, cono (V) 30.00, extractor (V) 3.00, temperatura de fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 320, flujo de gas del cono (L/H) 50, flujo de gas de desolvatación (L/H) 400, rango de masas: 150 a 800 Da.																						
LC	<p>Alliance 2795 LC HPLC de Waters: bomba cuaternaria, compartimento térmico para la columna y detector con haz de diodos.</p> <p>Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partícula (µm) 3, temperatura (°C) 40, rango de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de solvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>A%</th> <th>B%</th> <th>Flujo (ml/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,0</td> <td>80</td> <td>20</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>5,0</td> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>5,6</td> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>6,0</td> <td>80</td> <td>20</td> <td>1,7</td> </tr> </tbody> </table>			Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)	0,0	80	20	1,7	5,0	0,0	100	1,7	5,6	0,0	100	1,7	6,0	80	20	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)																				
0,0	80	20	1,7																				
5,0	0,0	100	1,7																				
5,6	0,0	100	1,7																				
6,0	80	20	1,7																				

5

### Método C

MS	Espectrómetro de Masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrúpolo simple), método de ionización: electronebulización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3.00, cono (V) 30.00, extractor (V) 3.00, temperatura de fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 200, flujo de gas del cono (L/H) 200, flujo de gas de desolvatación (L/H) 250, rango de masas: 150 a 800 Da.		
LC	<p>1100er Series HPLC de Agilent: bomba cuaternaria, compartimento térmico para la columna y detector con haz de diodos.</p> <p>Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partícula (µm) 3, temperatura (°C) 40, rango de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de solvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo.</p>		

## ES 2 666 415 T3

	Tiempo (min.)	A%	B%	Flujo (ml/min)
	0,0	90	10	1,7
	5,5	0,0	100	1,7
	5,8	0,0	100	1,7
	5,9	90	10	1,7

### Método D

MS	Espectrómetro de Masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrúpolo simple), método de ionización: electronebulización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3.00, cono (V) 30.00, extractor (V) 3.00, temperatura de fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 320, flujo de gas del cono (L/H) 50, flujo de gas de desolvatación (L/H) 400, rango de masas: 150 a 800 Da.			
LC	Alliance 2795 LC HPLC de Waters: bomba cuaternaria, compartimento térmico para la columna y detector con haz de diodos.  Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partícula (µm) 3, temperatura (°C) 40, rango de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de solvente: A = 0.1% v/v ácido fórmico en agua y B = 0.1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo.			
	Tiempo (min.)	A%	B%	Flujo (ml/min)
	0,0	80	20	1,7
	2,5	0,0	100	1,7
	2,8	0,0	100	1,7
	2,9	80	20	1,7

### Método E

MS	Espectrómetro de Masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrúpolo simple), método de ionización: electrobenulización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3.00, cono (V) 30.00, extractor (V) 3.00, temperatura de fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 200, flujo de gas del cono (L/H) 200, flujo de gas de desolvatación (L/H) 250, rango de masas: 150 a 800 Da.			
LC	1100er Series HPLC de Agilent: bomba cuaternaria, compartimento térmico para la columna y detector con haz de diodos.  Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partícula (µm) 3, temperatura (°C) 40, rango de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de solvente: A = 0.1% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo.			
	Tiempo (min.)	A%	B%	Flujo (ml/min)
	0,0	80	20	1,7
	2,5	0,0	100	1,7
	2,8	0,0	100	1,7
	2,9	80	20	1,7

### Método F

MS	Espectrómetro de Masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrúpolo simple), método de ionización: electrobenulización, polaridad: ionización negativa, capilar (kV) 3.00, cono (V) 45.00, temperatura de fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 250, flujo de gas del cono (L/H) 50, flujo de gas de desolvatación (L/H) 400, rango de masas: 150 a 1000 Da.			
LC	HP 1100 HPLC de Agilent: desgasificador de solvente, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector con haz de diodos.			

## ES 2 666 415 T3

Columna: Phenomenex Gemini C18, longitud (mm) 30, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partícula (µm) 3, temperatura (°C) 60, rango de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de solvente: A = 0.05% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,04% v/v ácido fórmico en acetonitrilo/metanol (4:1).			
Tiempo (min.)	A%	B%	Flujo (ml/min)
0,0	95	5,0	1,7
2,0	0,0	100	1,7
2,8	0,0	100	1,7
2,9	95	5,0	1,7
3,1	95	5	1,7

### Método G

MS	Thermo Finnigan Surveyor MSQ PLUS (espectrómetro de masas de cuadrúpolo simple), método de ionización: Ionización Química, polaridad: ionización simultánea positiva y negativa, capilar (kV) 4.00, cono (V) 50.00, temperatura de fuente (°C) 350, rango de masas: 110 a 800 Da.			
LC	Thermo Finnigan Surveyor LC: desgasificador de solvente, bomba cuaternaria, compartimento térmico para la columna y detector con haz de diodos.			
	Columna: XTerra RP18, longitud (mm) 50, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (µm) 3.5, temperatura (°C) 30, rango de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 400, gradiente de solvente: A = 0.05% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,05% v/v ácido fórmico en acetonitrilo			
	Tiempo (min.)	A%	B%	Flujo (ml/min)
	0,0	90,0	10,0	1,7
	3,2	10,0	90,0	1,7
	5,0	10,0	90,0	1,7
	5,2	90,0	10,0	1,7
	6,0	90,0	10,0	1,7

### Método H

HPLC Quiral	Alliance 2695 HPLC de Waters: desgasificador de solvente, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector con haz de diodos
	Columna: Chiralpak IC, longitud (mm) 250, diámetro interno (mm) 4.6, tamaño de partícula (µ) 5, longitud de onda (nm): 220 nm, temperatura (°C) 30, solvente: alcohol de isopropilo isocrático: heptano 20:80, volumen de inyección 50 µL, Flujo (ml/min) 1.

### Método J

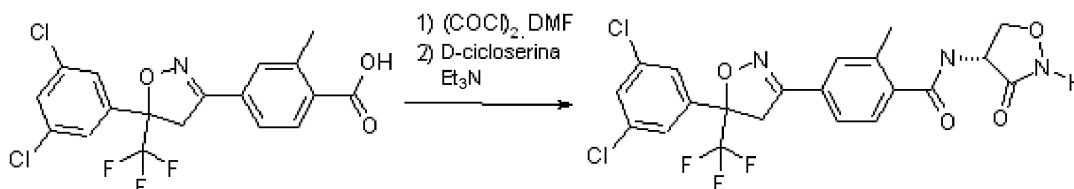
MS	Espectrómetro de Masas Waters ACQUITY SQD de Waters (Espectrómetro de masas de cuadrúpolo simple)
	Método de ionización: Electrobenuización
	Polaridad: iones positivos
	Capilar (kV) 3.00, Cono (V) 20.00, Extractor (V) 3.00, temperatura de fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 400, flujo de gas del cono (L/H) 60, flujo de gas de desolvatación (L/H) 700
	Rango de masas: 100 a 800 Da
	Rango de longitud de onda de DAD (nm): 210 a 400

LC	Waters ACQUITY UPLC con las siguientes condiciones de gradiente de HPLC: (Solvente A: Agua/Metanol 9:1,0,1% ácido fórmico y Solvente B: Acetonitrilo,0,1% ácido fórmico)			
	Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)	Indice de flujo (ml/min)
	0	100	0	0,75
	2,5	0	100	0,75
	2,8	0	100	0,75
	3,0	100	0	0,75
	Tipo de columna: Waters ACQUITY UPLC HSS T3; Longitud de columna: 30 mm; Diámetro interno de columna: 2.1 mm; Tamaño de partícula: 1,8 micron;			
	Temperatura: 60°C.			

**Method K**

HPLC quiral	Alliance 2695 HPLC de Waters: desgasificador de solvente, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos  Columna: Chiralpak IB, longitud (mm) 250, diámetro interno (mm) 4,6, tamaño de partícula (μ) 5, longitud de onda (nm): 270 nm, temperatura (°C) 30, solvente: isocrático, alcohol isopropílico: heptanos:dietilamina 30:70:0,1, volumen de inyección 50 uL, Flujo (ml/min) 1.
----------------	---

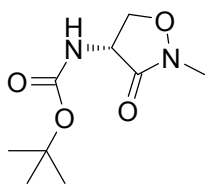
Ejemplo 1: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B1)



- 5 Se agregó cloruro de oxalilo (0,122 ml) a una solución de ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (0,5 g) (preparada de acuerdo con WO 2009/080250) en diclorometano (3 ml). Después de la adición de dos gotas de *N,N*-dimetilformamida ("DMF") la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el cloruro ácido en forma de un sólido amarillo, el cual se empleó en el siguiente paso sin más purificación.
- 10 Se agregó D-cicloserina (21 mg) a una solución del cloruro ácido (45 mg) y trietilamina (0,1 ml) en tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol 5%) para proporcionar el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,60 (s, br., 1H), 7,60-7,45 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm.
- 15

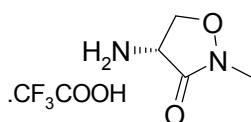
Ejemplo 2: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-metil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B2)

Paso A: éster terc-butílico del ácido ((R)-2-metil-3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico



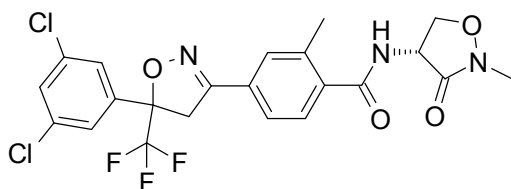
5 Éster terc-butílico del ácido (3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico (1,01 g, preparado a partir de (D)-cicloserina según lo descrito en Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554—557) se disolvió en dimetilformamida (5 ml), la solución se enfrió hasta 0°C y se agregaron en porciones 616 mg de t-butoxido de potasio. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se agregaron 710 mg de yoduro de metileno y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. Luego, la fase orgánica se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato sódico y el solvente se eliminó *in vacuo*. Se obtuvo el éster terc-butílico del ácido ((R)-2-metil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-carbámico crudo (140 mg) en forma de un sólido blanco. LCMS (método A) 1,11 min, MH<sup>+</sup> 217; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,20 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso B: (R)-4-Amino-2-metilisoxazolidin-3-ona



15 El éster terc-butílico del ácido ((R)-2-metil-3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico del Paso A (108 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar (R)-4-Amino-2-metil-isoxazolidin-3-ona (sal del ácido trifluoroacético), la cual fue utilizada directamente en el paso siguiente.

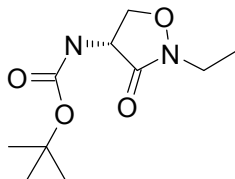
Paso C: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-metil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida



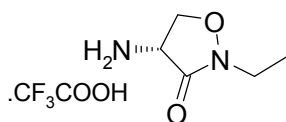
20 A una suspensión de ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico (175 mg, preparada según lo descrito en WO2009/080250) en diclorometano (5 ml) se le agregó cloruro de oxalilo (0,05 ml) y luego una gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos, y el solvente se evaporó *in vacuo* para proporcionar un sólido rosado (cloruro ácido, 170 mg). El cloruro ácido así obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución resultante se agregó gota a gota a una solución de trietilamina (0,35 ml) y (R)-4-amino-2-metil-isoxazolidin-3-ona (obtenida en el Paso B) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente, bajo argón. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (70 mg). P.f. 87°C; LCMS (Método A) 1,99 min, MH<sup>+</sup> 516/518. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,60–7,40 (m, 6H), 6,45 (m, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

35 Los siguientes compuestos fueron preparados siguiendo un método similar a aquel descrito en el Ejemplo 2: 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-propargil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B3) (utilizando bromuro de propargilo como un agente alquilante en el Paso A); 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-bencil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B4) (utilizando bromuro de bencilo como un agente alquilante en el Paso A); 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2,2,2-trifluoroetil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B5) (utilizando 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato como agente alquilante en el Paso A); 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((S)-2-metil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (Compuesto E1) (comenzando a partir de (S)-cicloserina).

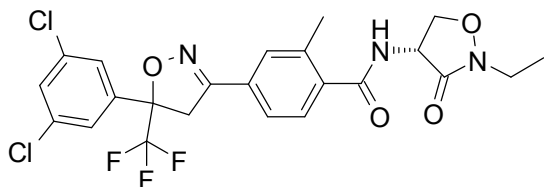
Ejemplo 3: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B6)

Paso A: éster terc-butílico del ácido ((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico

El éster terc-butílico del ácido (3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico (0,2 g, preparado a partir de (D)-cicloserina según lo descrito en Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554–557) se disolvió en acetonitrilo (20 ml) luego se agregaron carbonato de potasio (0,69 g), yoduro de potasio (0,175g) y bromoetano (0,13 g). La reacción se calentó bajo irradiación de microondas durante 1 hora a 140°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico. El solvente fue eliminado *in vacuo* y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar éster terc-butílico del ácido ((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico en forma de un sólido amarillo. LCMS (método A) 1,29 min, MH<sup>+</sup>(-BOC) 131; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,10 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (m, 3H).

Paso B: (R)-4-Amino-2-etilisoxazolidin-3-ona

El grupo protector BOC fue retirado según lo descrito en el Ejemplo 2, Paso B para proporcionar (R)-4-amino-2-etilisoxazolidin-3-ona (sal del ácido trifluoroacético), la cual fue utilizada directamente en el paso siguiente.

Paso C: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida

El acoplamiento de amida se realizó según lo descrito en el Ejemplo 2, Paso C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (160 mg). P.f. 140°C; LCMS (método A) 2,05 min, M-H 528/530. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,60–7,40 (m, 6H), 6,45 (br s, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,85 (dt, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,25 (m, 3H).

Los siguientes compuestos fueron preparados siguiendo un método similar a aquel descrito en el Ejemplo 1: 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2-metoxietil)-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B7) (utilizando 2-bromo-1-metoxietano como agente alquilante en el Paso A); 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-butil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B8) (utilizando bromuro de butilo como agente alquilante en el Paso A); 4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto C1), 4-[5-(3,5-dicloro-4-bromofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto C2); 4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto C3); 4-[5-(3,5-trifluorometil-4-clorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto C4); 4-[5-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto C5); 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((S)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (Compuesto E2) (comenzando a partir de (S)-cicloserina)

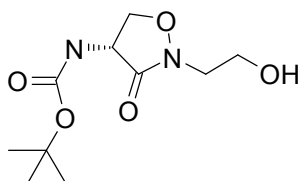
Cuando esta reacción se llevó a cabo para obtener 4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-benzamida (compuesto C1), fue posible separar los dos diastereoisómeros mediante precipitación después de tratar la reacción. La mezcla cruda se agitó con dietiléter y precipitó un sólido en la solución. El sólido (enriquecido en 1 diastereómero) se analizó mediante HPLC quirral (método K): 9,72 min (93,8 %), 16,6 min (06,17 %). El filtrado (enriquecido en el otro diastereómero) también se analizó mediante HPLC quirral

(método K): 9,99 min (11,53 %), 16,6 min (85,16 %).

- 5 De forma similar, cuando esta reacción se llevó a cabo para obtener 4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il)-benzamida (compuesto C3), fue posible separar los dos diastereoisómeros mediante precipitación después de tratar la reacción. La mezcla cruda se agitó con dietiléter y precipitó un sólido en la solución. El sólido (enriquecido en 1 diastereómero) se analizó mediante HPLC quiral (método K): 8,88 min (88,87 %), 15,98 min (05,95 %). El filtrado (enriquecido en el otro diastereómero) también se analizó mediante HPLC quiral (método K): 8,61 min (24,10 %), 12,25 min (74,49 %).

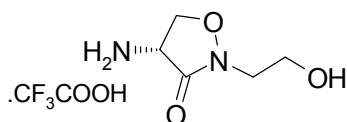
Ejemplo 4: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B9)

- 10 Paso A: Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-(2-hidroxi-etil)-3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico



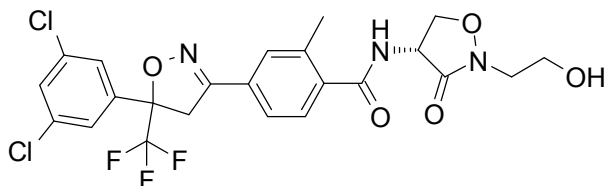
- 15 El éster terc-butílico del ácido (3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico (0,2 g, preparado a partir de (D)-cicloserina según lo descrito en Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554-557) se disolvió en acetonitrilo (20 ml), luego se agregaron carbonato de potasio (0,69 g), yoduro de potasio (0,175 g) y 2-bromoetanol (0,137 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico. El solvente se eliminó *in vacuo* y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente ciclohexano / acetato de etilo) para proporcionar el éster terc-butílico del ácido ((R)-2-(2-hidroxi-etil)-3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico como un sólido amarillo. LCMS (método A) 1.05 min, MH<sup>+</sup> 259; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,55 (br s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,20 (br s, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (m, 3H).
- 20

Paso B: (R)-4-Amino-2-(2-hidroxi-etil)-isoxazolidin-3-ona



- 25 El grupo protector BOC fue eliminado según lo descrito en el Ejemplo 2, Paso B para proporcionar la (R)-4-amino-2-(2-hidroxi-etil)-isoxazolidin-3-ona (sal del ácido trifluoroacético), la cual fue utilizada directamente en el paso siguiente.

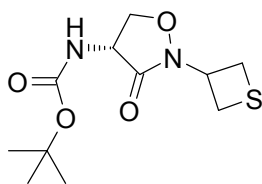
Paso C: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida



- 30 El acoplamiento de amida se realizó según lo descrito en el Ejemplo 2, Paso C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (24 mg). P.f. 78°C; LCMS (método A) 1,94 min, M-H 544/550.

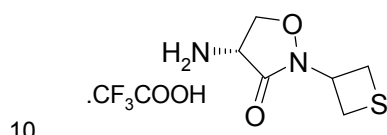
Ejemplo 5: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(tietan-3-il)-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B10)

Paso A: éster terc-butílico del ácido ((R)-2-(tietan-3-il)-3-oxo-isoxazolidin-4-il)carbámico



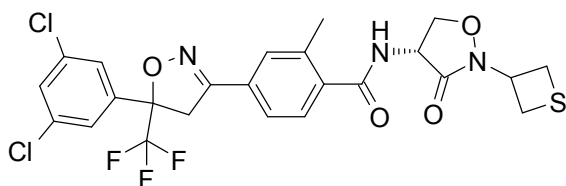
5 Una solución de trifetilfosfina (0,79 g) en THF (22 ml) se enfrió bajo argón hasta  $-10^{\circ}\text{C}$ . Luego, se agregó por goteo dietilazodicarboxilato (DEAD, 1,57 g) y luego, tictan-3-ol (0,4 g) y éster terc-butílico del ácido (3-oxoisoxazolidin-4-il)carbámico (0,27 g, preparado a partir de (D)-cicloserina según lo descrito en Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554–557). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas luego el solvente fue eliminado in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido blanco (51 mg).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 5,45 (q, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Paso B: (R)-4-Amino-2-(tictan-3-il)-isoxazolidin-3-ona



10 Utilizando el producto obtenido en el Paso A (43 mg), el grupo protector BOC fue eliminado según lo descrito en el Ejemplo 2, Paso B para proporcionar el producto del título, el cual fue utilizado directamente en el siguiente paso. LCMS (método A) 0,17 min, M-H 175.

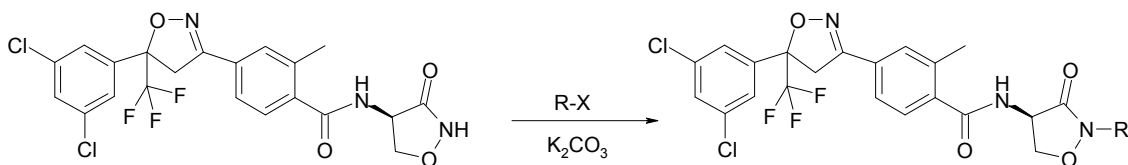
15 Paso C: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(tictan-3-il)-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida



El acoplamiento de amida se realizó según lo descrito en el Ejemplo 2, Paso C para proporcionar el compuesto del título como una resina amarilla (10 mg); LCMS (método A) 2,13 min, M-H 573/574.

20 Los siguientes compuestos fueron preparados siguiendo un método similar a aquel descrito en el Ejemplo 5: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(ciclobutil)-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B11); 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(oxetan-3-il)-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (compuesto B12)

Ejemplo 6: Método general para preparar los compuestos de la invención en paralelo

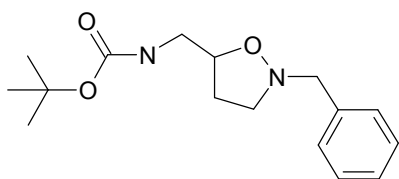


25 A una solución de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida (30  $\mu\text{mol}$ ) en *N,N*-dimetilformamida ("DMF") (0,5 ml) se le agregó una solución de un halogenuro de alquilo de fórmula R-X (32  $\mu\text{mol}$ ) en *N,N*-dimetilformamida ("DMF") (0,3 ml) seguido por la adición de carbonato de potasio (80  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se separó por HPLC. Este método fue utilizado para preparar una cantidad de compuestos (Compuestos N.<sup>os</sup> B13 a B29 de la Tabla B) en paralelo.

30 Ejemplo 7 (referencia): N-(2-Bencilisoxazolidin-5-ilmetil)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (compuesto F1)

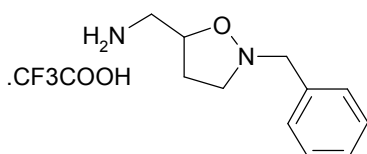
Paso A: Éster terc-butílico del ácido (2-bencilisoxazolidin-5-ilmetil)carbámico





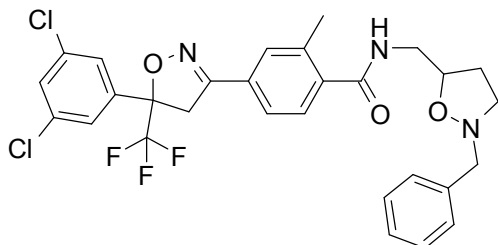
5 Siguiendo el procedimiento descrito en Tetrahedron 55, 1999, 4685–4698, N-BOC-alilamina (2 g) se disolvió en tolueno (130 ml) y etanol (45 ml) luego se agregaron clorhidrato de bencilhidroxilamina (3,05 g), paraformaldehído (3,16 g) y trietilamina (1,93 g). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas, luego el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se diluyó en acetato de etilo y la sal clorhidrato de trietilamina se separó por filtración. El líquido filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,37 g). LCMS (Método F) 1,53 min, M+H 293.

Paso B: C-(2-Bencilisoxazolidin-5-il)metilamina



10 Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-bencilisoxazolidin-5-ilmetil)carbámico (Paso A, 0,5 g) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,95 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto del título crudo, el cual se utilizó directamente para el siguiente paso. LCMS (Método F) 0,20 min, M+H 194.

15 Paso C: N-(2-Bencilisoxazolidin-5-ilmetil)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzamida



20 A una solución agitada de ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (1,75 g) (preparado de acuerdo con WO 2009/080250) en acetonitrilo (35 ml) y trietilamina (2,04 ml) se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno TBTU (1,61 g), AZA.HOBT (0,68 g) y C-(2-Bencilisoxazolidin-5-il)metilamina (Paso B, 1,61 g). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se templó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado acuoso. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, (mezcla de diastereoisómeros). LCMS (Método F) 2,20 min, M+H 636/638.

25 El siguiente compuesto fue preparado siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo 7: N-(2-metilisoxazolidin-5-ilmetil)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (compuesto F2).

30 Ejemplo 8: Preparación de isómeros enantioméricamente puros de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida

35 Se separó el ácido 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (preparado según lo descrito en WO 2009/080250) a través de HPLC preparativa en fase quiral (Columna: CHIRALPAK® AD-H 5 µm; Fase Móvil: 80/20 Dióxido de Carbono /Etanol + 1% Dietilamina; Índice de Flujo: 120 ml/min; Detección: 270 nm; Temperatura: 25°C; Presión de Salida: 15000 kPa (150 bars)) para proporcionar el ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(S)-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-benzoico ( $\alpha_D +51,43^\circ$ ) y el ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(R)-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico ( $\alpha_D -51,90^\circ$ ).

El acoplamiento de amida con (R)-4-amino-2-etilisoxazolidin-3-ona y (S)-4-amino-2-etilisoxazolidin-3-ona utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, Paso C proporcionó los 4 isómeros de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-

5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida:

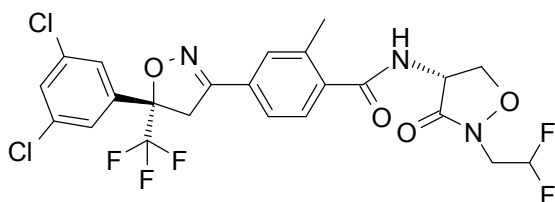
4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(S)-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-benzamida (Compuesto G1) HPLC quiral (método H) TR 21,30 min, pureza 97%.

5 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(R)-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-benzamida (Compuesto G2): HPLC quiral (método H) TR 19,79, pureza 82%.

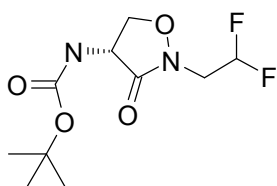
4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(S)-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((S)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-benzamida (Compuesto G3): HPLC quiral (método H) TR 21,11, pureza 91%.

4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(R)-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((S)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-benzamida (Compuesto G4): HPLC quiral (método H) TR 17,07, pureza 95%.

10 Ejemplo 9: 4-[(S)-5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-N-[(R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxoisoxazolidin-4-il]-2-metilbenzamida (Compuesto G6)

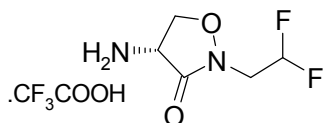


Paso A: Éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(2,2-Difluoroetil)-3-oxoisoxazolidin-4-il]carbámico



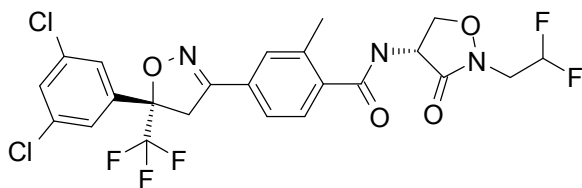
15 Según lo descrito en el Ejemplo 3, Paso A, se alquiló el éster terc-butílico del ácido (3-oxoisoxazolidin-4-il)-carbámico (0,30 g) con 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (0,35 g) para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (138 mg);  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6,05 (tt, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,35 (dt, 2H), 4,20 (dd, 1H), 1,50 (s, 9H); junto con el producto O-alkilado (179 mg):  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 5,95 (tt, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,80-4,10 (m, 3H), 1,50 (s, 9H).

20 Paso B: (R)-4-Amino-2-(2,2-difluoroetil)-isoxazolidin-3-ona



El grupo protector BOC fue eliminado según lo descrito en el Ejemplo 3, Paso B, para proporcionar (R)-4-amino-2-(2,2-difluoroetil)-isoxazolidin-3-ona (sal del ácido trifluoroacético), la cual fue utilizada directamente en el paso siguiente.

25 Paso C: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-(S)-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxoisoxazolidin-4-il]benzamida

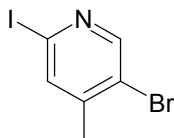


30 El acoplamiento de amida se llevó a cabo utilizando ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(S)-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (0,27 g, preparado de acuerdo con el Ejemplo 15) según lo descrito en el Ejemplo 7, Paso C. El compuesto del título fue obtenido como un sólido blanco (158 mg). P.f. 77-78°C; LCMS (Método F) 2,09 min, M+H 564/566.

El siguiente compuesto se preparó siguiendo un método similar a aquel descrito en el Ejemplo 9: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-(S)-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxoisoxazolidin-4-il)-benzamida (Compuesto G5).

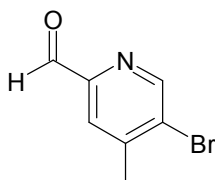
5 Ejemplo 10: 6-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-4-metil-N-((R)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-isoxazolidin-4-il]nicotinamida (compuesto C6)

Paso A: 5-Bromo-2-yodo-4-metilpiridina



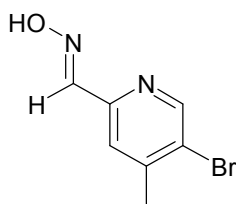
10 A una solución de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (2 g) en acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente bajo argón se agregaron yoduro sódico (4,8 g) luego cloruro de acetilo (0,94 g). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el sólido blanco formado fue separado por filtración y el líquido filtrado se neutralizó con solución saturada acuosa de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano) para proporcionar el producto del título como un sólido marrón (2,04 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Paso B: 5-Bromo-4-metil-piridin-2-carbaldehído



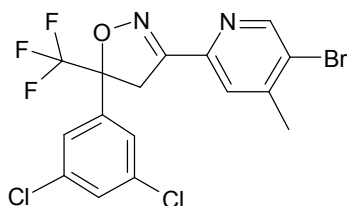
15 En un matraz secado en horno, el compuesto obtenido en el Paso A (4,67 g) se disolvió en tetrahidrofurano (22 ml). La solución se enfrió hasta -15°C, luego se agregó por goteo bromuro de isopropilmagnesio (17,2 ml, 15% solución en THF) a una velocidad para mantener la temperatura interna entre -15°C y -10°C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego se agregó dimetilformamida anhidra (1,8 ml) a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de 0°C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró *in vacuo*. El producto de aldehído del título crudo (2,4 g, sólido marrón) se empleó como tal en el paso siguiente.

Paso C: Oxima de 5-bromo-4-metilpiridin-2-carbaldehído



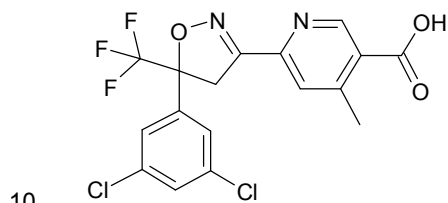
25 A una solución del compuesto obtenido en el Paso B (3,1 g) en EtOH (47,5 ml) y agua (23 ml) se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g) y acetato de sodio (1,9 g). La reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. El sólido blanco se separó por filtración y la solución se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto del título crudo (2,2 g, sólido blanco), el cual se utilizó directamente para el paso siguiente. LCMS (Método F) 2,09 min, M+H 564/566.

30 Paso D: 5-Bromo-2-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-4-metilpiridina



A una solución del compuesto obtenido en el Paso C (2,2 g) en dimetilformamida (24 ml) se agregó N-clorosuccinimida (1,4 g) en tres porciones a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla de reacción se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se agregó una solución de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometilvinil)-benceno (2,7 g, preparado según lo descrito en WO 2009/080250) en DMF (6 ml) seguido por trietilamina (1,43 ml) en DMF (14 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vertió en agua helada. Un sólido blanco precipitó, el cual se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto del título (4,1 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,45 (s, 3H),

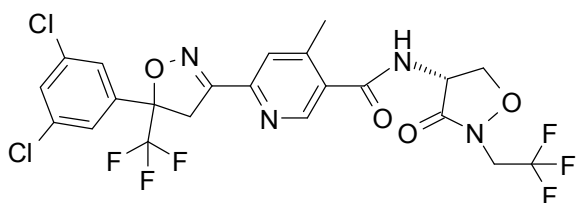
Paso E: Ácido 6-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-4-metilnicotínico



En un matraz de 300 ml se cargaron n-butanol (90 ml), acetato de paladio (38 mg) y n-butildiadamantilfosfina (184 mg). Luego, se agregaron tetrametilendiamina (1,93 ml) y 5-bromo-2-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-4-metilpiridina (7,5 g, obtenida según lo descrito en el Paso D).

15 La reacción se llevó a cabo bajo monóxido de carbono a 1500 kPa (15 bar) a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción luego se diluyó en tolueno y la suspensión se filtró sobre Celite y se lavó con tolueno. El solvente fue eliminado bajo presión reducida para obtener un aceite rojo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo, ciclohexano) para obtener el éster butílico del producto del título como un líquido (3,45 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,25 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,80 (q, 2H), 1,50 (q, 2H), 1,00 (t, 3H). Este éster se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml), y se agregó por goteo hidróxido sódico (0,58 g) en metanol (8 ml) y agua (16 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *in vacuo*. El residuo se trituró en heptano y se filtró para obtener el producto del título como un sólido de color beige (2 g). LCMS (Método F) 2,22 min, M+H 419/421.

25 Paso F: 6-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-4-metil-N-[(R)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-isoxazolidin-4-il]nicotinamida



30 El compuesto del título fue obtenido acoplado el ácido carboxílico obtenido en el Paso E (0,15 g) con (R)-4-amino-2-(2,2,2-trifluoroetil)-isoxazolidin-3-ona (0,10 g, obtenido según lo descrito en el Ejemplo 2 para la preparación de compuesto B5) según lo descrito en el Ejemplo 7, Paso C. Se obtuvo el producto del título como un sólido blanco (48 mg). P.f. 53-55°C. LCMS (Método F) 2.13 min, M+H 583/585.

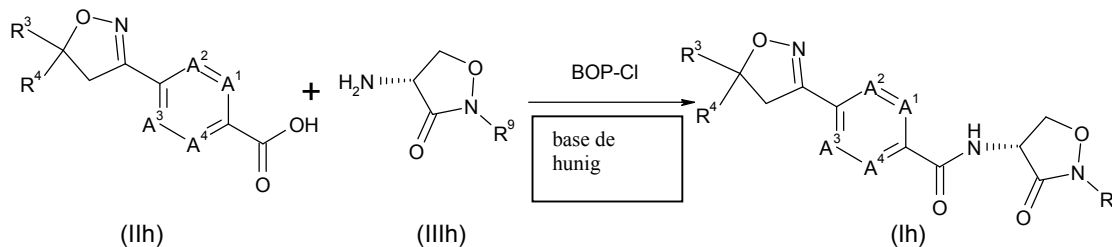
Se preparó el siguiente compuesto siguiendo un método similar a aquel descrito en el Ejemplo 10: 6-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-4-metil-N-[(R)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-isoxazolidin-4-il]nicotinamida (compuesto C7).

35 De forma similar, cuando esta reacción se llevó a cabo para obtener 2-metil-N-[(R)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-isoxazolidin-4-il]-4-[5-(3,4,5-triclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-benzamida (compuesto C8), fue posible separar los dos diastereoisómeros mediante precipitación tras la purificación mediante cromatografía en columna. El producto obtenido tras la cromatografía en columna se agitó luego con dietiléter, y precipitó un sólido en la solución. El sólido (enriquecido en un diastereómero) fue analizado mediante HPLC quiral (método K): 8,90 min (91,02%), 11,97 min (08,98%). El filtrado (enriquecido en el otro diastereómero) también fue analizado mediante HPLC quiral (método K): 8,66 min (17,50%), 11,02 min (69,38 %).

45 De forma similar, cuando esta reacción se llevó a cabo para obtener 4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(R)-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-isoxazolidin-4-il]-benzamida (compuesto C9), fue posible separar los dos diastereoisómeros mediante precipitación tras la purificación mediante cromatografía en columna. El residuo se agitó con dietiléter, y precipitó un sólido en la solución. El sólido (enriquecido en un

diastereómero) fue analizado mediante HPLC quiral (método K): 8,31 min (87,79%). El filtrado (enriquecido en el otro diastereómero) también fue analizado mediante HPLC quiral (método K): 8,28 min (18,15%), 10,75 min (81,85 %).

Ejemplo 11: Método general para preparar los compuestos de la invención en paralelo

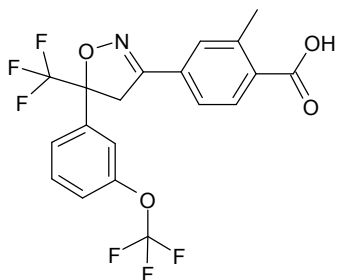


5

A una solución de un ácido benzoico de la fórmula (IIh) (20  $\mu$ mol) en *N,N*-dimetilacetamida ("DMA") (0,4 ml) se le agregó sucesivamente una solución de una amina de la fórmula (IIIh) (26  $\mu$ mol) en *N,N*-dimetilacetamida ("DMA") (0,4 ml), diisopropiletilamina (Base de Hunig) (0,03 ml), y una solución de cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico ("BOP-Cl") (10,2 mg) en *N,N*-dimetilacetamida ("DMA") (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla cruda se redisolvió en acetonitrilo/*N,N*-dimetilacetamida (4:1) (0,8 ml) y se purificó por HPLC. Este método fue empleado para preparar una cantidad de compuestos (Compuestos N.<sup>os</sup> H1 a H26 de la Tabla H) en paralelo. Los ácidos carboxílicos de partida empleados para la preparación de compuestos de la Tabla H fueron obtenidos según lo descrito en los Ejemplos 12 a 24.

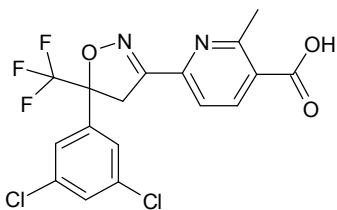
10

15 Ejemplo 12: Ácido 2-metil-4-[5-(3-trifluorometoxifenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico



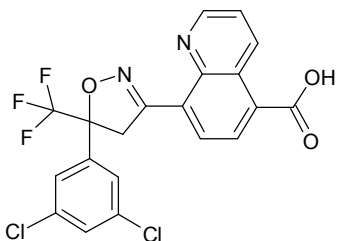
Este compuesto fue preparado siguiendo una ruta similar a aquella descrita en el Ejemplo 17.

Ejemplo 13: Ácido 6-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilnicotínico



20 Este compuesto se preparó a partir de 2,5-dibromo-6-metilpiridina siguiendo una ruta similar a aquella descrita en el Ejemplo 10, Pasos A-E.

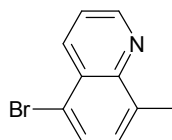
Ejemplo 14: Ácido 8-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-quinolin-5-carboxílico



Se preparó el producto del título a partir de 5-bromoquinolin-8-carbaldehído utilizando la misma ruta sintética descrita en el Ejemplo 10, Pasos C-E.

Se preparó el 5-bromoquinolin-8-carbaldehído de la siguiente manera:

Paso A: 5-Bromo-8-metilquinolina

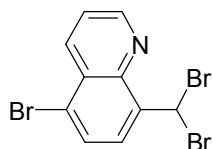


5

Una solución de 5-Bromo-2-metilnilina (7,44 g), glicerol (7,4 g), nitrobenzeno (4,9 g) en ácido sulfúrico al 75% (20 ml) se calentó a 150°C durante 3 horas. La solución se enfrió hasta 0°C y luego se neutralizó cuidadosamente con hidróxido sódico acuoso. La mezcla de reacción se volvió una goma oscura y se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, luego se secaron con sulfato sódico y el solvente se eliminó *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (6 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,91 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 2,72 (s, 3H).

10

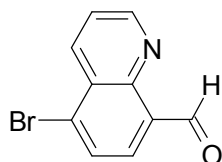
Paso B: 5-Bromo-8-dibromometilquinolina



La desbromación radical se llevó a cabo utilizando un método estándar del compuesto obtenido en el Paso A (4,4 g), N-bromosuccinimida (8,9 g) en tetraclorometano (200 ml) a reflujo durante 12 horas en presencia de peróxido de dibenzoilo (245 mg). Al final de la reacción, la succinimida se separó por filtración, el solvente fue eliminado *in vacuo*, y el producto crudo fue utilizado como tal para el paso siguiente. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8,90 (m, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10(s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (m, 1H).

15

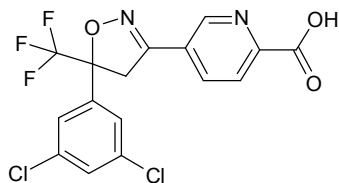
Paso C: 5-Bromoquinolin-8-carbaldehído



20

La hidrólisis del compuesto dibromo obtenido utilizando el método descrito en el Paso B (9 g) se llevó a cabo en acetona (138 ml) y agua (23 ml) en presencia de nitrato de plata (9,7 g) en la oscuridad a temperatura ambiente durante 5 horas. Las sales de plata se separaron por filtración a través de una almohadilla de Celite. El líquido filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se transfirió a un embudo de separación, luego se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), agua (3x50 ml), y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico filtrado, y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (4,70 g) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 11,4 (s, 1H, CHO) 9,05 (m, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,60 (m, 1H)

Ejemplo 15: Ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-piridin-2-carboxílico

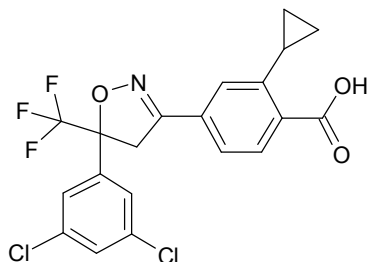


30

Este compuesto fue preparado a partir de éster metílico del ácido 5-formilpiridin-2-carboxílico utilizando la síntesis estándar descrita en WO 2009/080250. Se sintetizó el éster metílico del ácido 5-formilpiridin-2-carboxílico mediante formilación reductiva de éster metílico del ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico utilizando las condiciones descritas en

Angewandte Chemie, International Edition (2006), 45(1), 154–158.

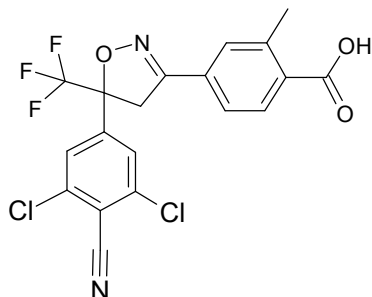
Ejemplo 16: Ácido 2-ciclopropil-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico



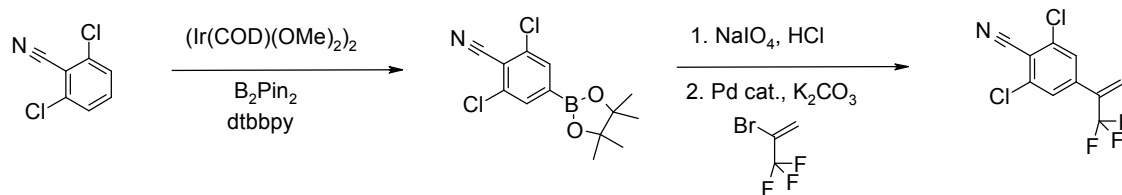
5 Este ácido se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-benzoico (Ejemplo 20) de la siguiente manera:

Una solución de ácido ciclopropilborónico (0,67 g), éster metílico del ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-benzoico (3 g) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (210 mg) se agregaron consecutivamente a tolueno desgasificado (38 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se agregó una solución acuosa desgasificada 2N de fosfato potásico (7 ml) y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Hyflo y la solución resultante se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite amarillo, el cual se vertió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El producto se empleó como tal para el paso de saponificación, según lo descrito en el Ejemplo 10, Paso E para proporcionar el compuesto ácido del título (2,5 g) como un sólido amarillo. LCMS (Método F) 2,15 min M-H 442/444.

15 Ejemplo 17: Ácido 2-metil-4-[5-(4-ciano-3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico



Pasos A-C: Preparación de 2,6-Dicloro-4-(1-trifluorometilvinil)benzonitrilo



Paso A

20 A una solución de bis(1,5-ciclooctadieno)dimetoxidiiridio (35 mg) en hexano (10 ml) bajo argón se le agregó 4,4'-Di-terc-butil-2,2'-bipiridina (110 mg). A esta suspensión de color marrón oscuro se le agregó diborano de pinacol (2,23 g) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta solución se le agregó 2,6-diclorobenzonitrilo (1 g) y la mezcla se calentó a 50°C durante 22 horas. Luego, la solución se filtró sobre una almohadilla de Celite y el líquido filtrado se concentró. A continuación, el residuo se disolvió con acetato de etilo y se extrajo con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se empleó como tal en la siguiente reacción.

Paso B

30 A una solución de 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo crudo (2,32 g) en una mezcla 4:1 de THF/H<sub>2</sub>O (63 ml) se le agregó peryodato de sodio (5,01 g). La solución se agitó durante 30 min. Se agregó a temperatura ambiente ácido clorhídrico acuoso (1N, 5,5 ml) a la suspensión. La solución se agitó

adicionalmente a temperatura ambiente durante 6 horas, luego, se agregaron agua y éter dietílico, y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se utilizó como tal en la siguiente reacción.

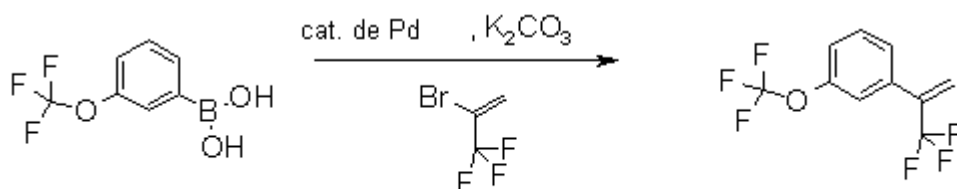
#### Paso C

5 A una solución de 2,6-dicloro-4-(ácido borónico)-benzonitrilo crudo (1,2 g) en una mezcla 2:1 de THF/H<sub>2</sub>O (27 ml) se le agregó 2-Bromo-3,3,3-trifluoropropeno (1,2 ml), carbonato de potasio (1,54 g), y, luego, 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-iliden(1,4-naftoquinona)paladio (438 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se filtró sobre una almohadilla de Celite. El líquido filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió luego con éter dietílico, se extrajo con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2,6-dicloro-4-(1-trifluorometilvinil)benzonitrilo (1,37 g). <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -64,65 ppm.

Similarmente, se obtuvo 1-cloro-3-trifluorometil-5-(1-trifluorometilvinil)benceno. <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -63,00 y -65,04 ppm.

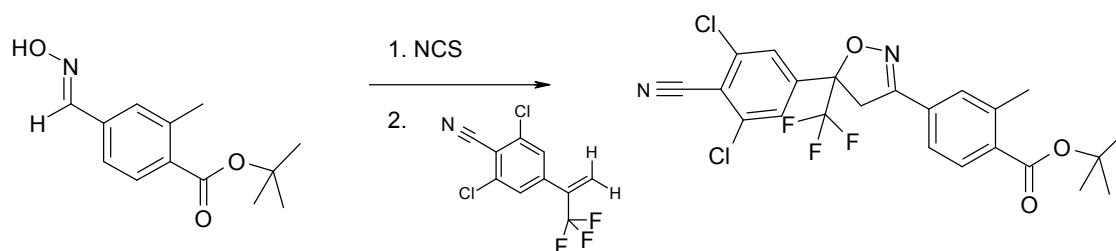
15 Similarmente, se obtuvo 1-bromo-3-cloro-5-(1-trifluorometilvinil)-benceno. <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -64,95 ppm.

#### Paso D: Preparación de 1-Trifluorometoxi-3-(1-trifluorometilvinil)benceno



20 A una solución de ácido 3-trifluorometoxibencenborónico (2,5 g) en una mezcla de 2:1 THF/H<sub>2</sub>O (36 ml) se agregó 2-Bromo-3,3,3-trifluoropropeno (3,1 ml), carbonato de potasio (3,35 g), luego dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (169 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 7 horas. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se filtró sobre una almohadilla de Celite. El líquido filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo luego se disolvió con acetato de etilo, se extrajo con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1-trifluorometoxi-3-(1-trifluorometilvinil)-benceno (1,23 g). <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -57,87 ppm y -64,94 ppm.

25 Paso E: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-cianofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico



30 A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(hidroxiiminometil)-2-metil-benzoico (1,47 g) en *N,N*-dimetilformamida (13 ml) se agregó *N*-clorosuccinimida ("NCS") (832 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó más *N*-clorosuccinimida ("NCS") (850 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de 2,6-dicloro-4-(1-trifluorometilvinil)benzonitrilo (1,37 g) y trietilamina (0,72 ml) en *N,N*-dimetilformamida (13 ml) se agregó por goteo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-cianofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (0,902 g). <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -78,93 ppm.

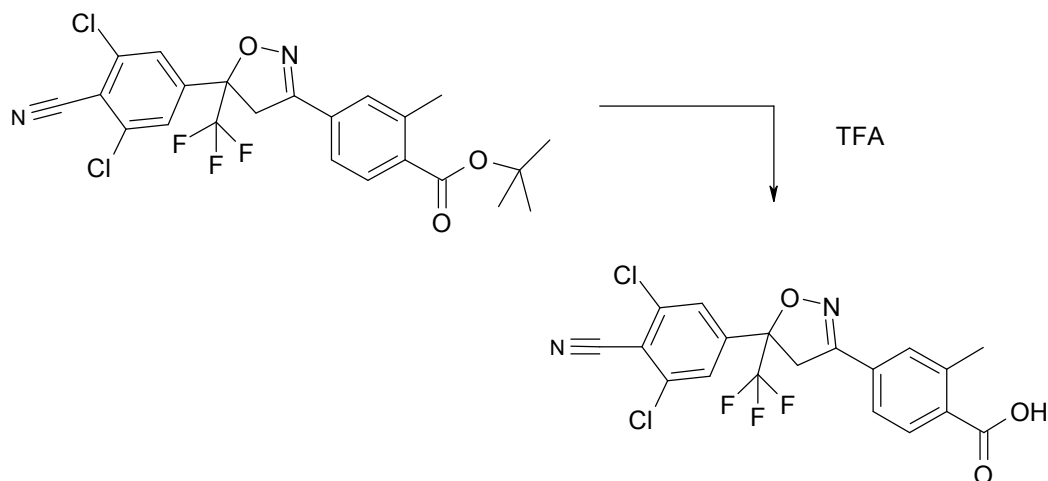
40 Similarmente, se obtuvo éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-Bromo-5-clorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico cuando 1-Bromo-3-cloro-5-(1-trifluorometilvinil)-benceno se empleó como reactivo. <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -79,49 ppm.



Similarmente, se obtuvo éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-Cloro-5-trifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico cuando 1-Cloro-3-trifluorometil-5-(1-trifluorometilvinil)-benceno se empleó como reactivo.  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $-62,83$  y  $-79,59$  ppm.

- 5 Similarmente, se obtuvo el éster terc-butílico del ácido 2-metil-4-[5-trifluorometil-5-(3-trifluorometoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-benzoico cuando 1-trifluorometoxi-3-(1-trifluorometilvinil)-benceno se empleó como reactivo.  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $-57,87$  ppm y  $-79,85$  ppm.

Paso F: Preparación de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-cianofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico



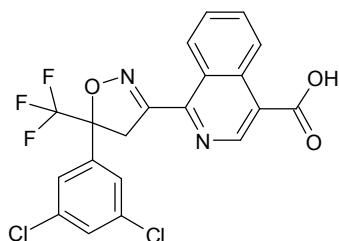
- 10 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-cianofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (763 mg) en diclorometano (9 ml) se agregó ácido trifluoroacético ("TFA") (0,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y concentró para proporcionar ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-cianofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico.  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $-78,91$  ppm.

- 15 Similarmente, se obtuvo ácido 4-[5-(3-Bromo-5-clorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico cuando se empleó el éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-Bromo-5-clorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico como material de partida.  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $-79,46$  ppm.

- 20 Similarmente, se obtuvo el ácido 4-[5-(3-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico cuando se empleó el éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-Cloro-5-trifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico como material de partida.  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $-62,84$  y  $-79,56$  ppm.

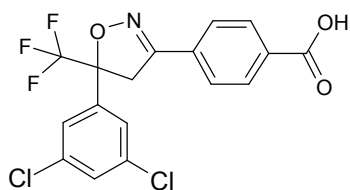
Similarmente, se obtuvo el ácido 2-metil-4-[5-trifluorometil-5-(3-trifluorometoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico cuando se empleó el éster terc-butílico del ácido 2-metil-4-[5-trifluorometil-5-(3-trifluorometoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico como material de partida.  $^{19}\text{F}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $-57,87$  ppm y  $-79,83$  ppm.

- 25 Ejemplo 18: Ácido 1-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-isoquinolin-4-carboxílico



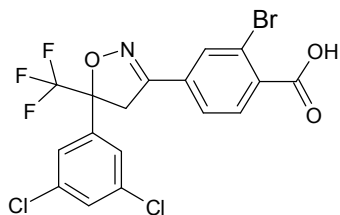
El producto del título se preparó a partir de 4-bromo-1-metilisoquinolina siguiendo una ruta similar a aquella descrita en el Ejemplo 14.

Ejemplo 19: Ácido 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico



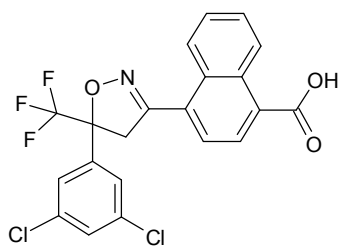
Este compuesto se preparó según lo descrito en WO 2005/085216.

Ejemplo 20: Ácido 2-bromo-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico



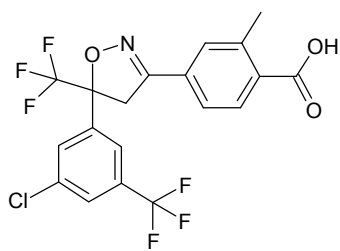
5 Este compuesto se preparó según lo descrito en WO 2009/080250.

Ejemplo 21: Ácido 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico



Este compuesto se preparó según lo descrito en WO 2010/025998.

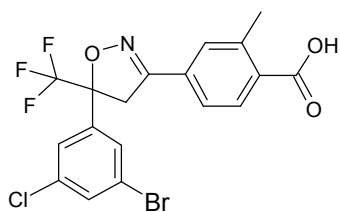
Ejemplo 22: Ácido 2-metil-4-[5-(3-cloro-5-trifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico



10

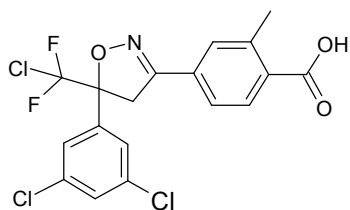
Este compuesto se preparó siguiendo una ruta similar a aquella descrita en el Ejemplo 17.

Ejemplo 23: Ácido 2-metil-4-[5-(3-cloro-5-bromofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico

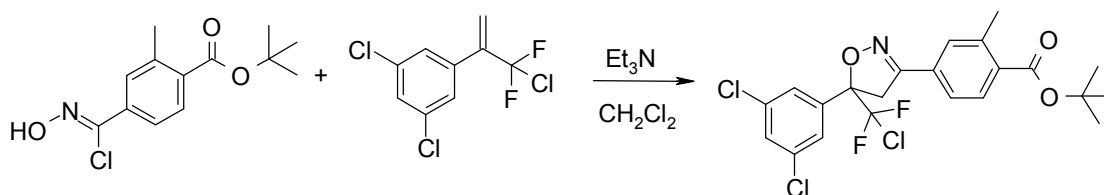


Este compuesto se preparó siguiendo una ruta similar a aquella descrita en el Ejemplo 17.

15 Ejemplo 24: Ácido 2-metil-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-clorodifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]benzoico

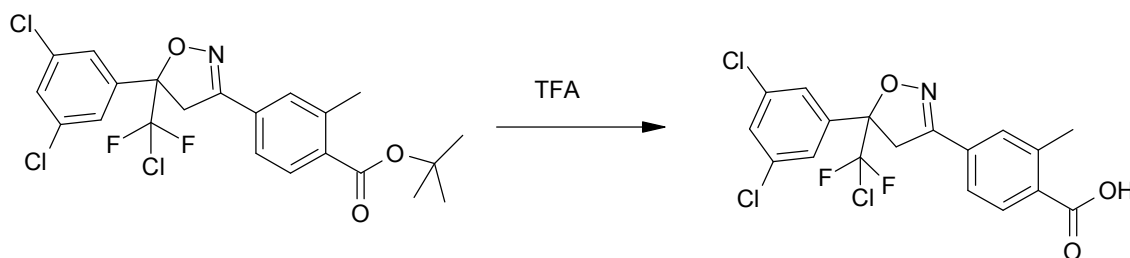


Paso A: Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-[5-(clorodifluorometil)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico



- 5 A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-[cloro(hidroxiimino)metil]-2-(trifluorometil)benzoico (preparado de acuerdo con WO 2009/080250) (1,25 g) y 1,3-dicloro-5-[1-(clorodifluorometil)-vinil]benzoceno (1,19 g) (preparado de acuerdo con WO 2005/085216) en diclorometano (30 ml) se agregó trietilamina (1,9 ml). La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de sílice y se concentró para proporcionar (1,95 g) de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(clorodifluorometil)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (1,69 g) el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional alguna.
- 10

Paso B: Ácido 4-[5-(clorodifluorometil)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico

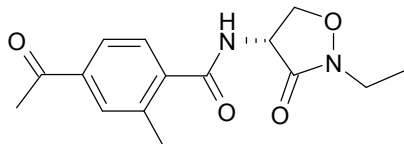


- 15 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(clorodifluorometil)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (1,95 g) en diclorometano (20 ml) se le agregó ácido trifluorometil acético ("TFA") (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El diclorometano fue eliminado por destilación. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano gradiente de 1:1 a 1:0) para proporcionar ácido 4-[5-(Clorodifluorometil)-5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metilbenzoico (1,37 g). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,10 (d, 1H), 7,65-7,45 (m, 5H), 4,15 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 25: Preparación de 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorbut-2-enoil]-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-2-metilbenzamida

20

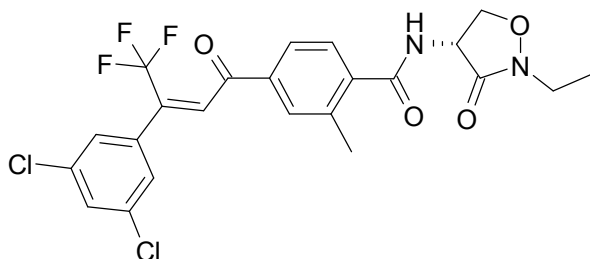
Paso A: 4-Acetil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-2-metilbenzamida



- 25 A una suspensión de ácido 4-acetil-2-metilbenzoico (1g, preparado según lo descrito en WO2009001942) en diclorometano (200 ml) y dimetilformamida (0,2 ml) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente, se agregó por goteo cloruro de oxalilo (0,53 ml) luego la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente hasta que el sólido se disolvió. El solvente fue eliminado *in vacuo* para proporcionar cloruro del ácido 4-acetil-2-metilbenzoico crudo. A una solución de (R)-4-amino-2-etilisoxazolidin-3-ona (1,64 g, Ejemplo 4, Paso B) en diclorometano seco (10 ml) se agregó por goteo a temperatura ambiente trietilamina (5 ml). La solución de cloruro ácido en diclorometano (5 ml) se agregó por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó agitando

durante 4 horas a temperatura ambiente, luego se templó con agua. La fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el solvente fue eliminado bajo presión reducida para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cristalización a partir de éter dietílico para proporcionar un sólido de color beige (1 g). LCMS (método A) 1,23 min, (M+H)<sup>+</sup> 291. HPLC quiral (método H) 30,18 min (98,99%), 33,62 min (1,01%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,20 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (t, 1H), 6,45 (bs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70–7,90 (m, 2H).

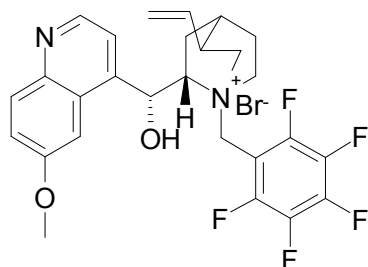
Paso B: 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorbut-2-enoil]-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-2-metilbenzamida



A una solución de 4-acetil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)-2-metilbenzamida (1 g) en 1,2-dicloroetano (5 ml) le agregaron 3,5 dicloro 2,2,2 trifluoroacetofenona (0,92 g), carbonato de potasio (0,48 g), y trietilamina (35 mg). La mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y los solventes se eliminaron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo / ciclohexano) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1 g). LCMS (método A) 2,02 min, (M+H)<sup>+</sup> 515/517. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 83:17 mezcla de diastereoisómeros ((E) y (Z)). Isómero mayor: 1,25 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (t, 1H), 6,35 (bd, 1H), 7,15–7,65 (m, 6H), isómero menor: 1,25 (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (t, 1H), 6,40 (bd, 1H), 7,15–7,65 (m, 6H).

Ejemplo 26: Preparación asimétrica de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-((R)-2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida

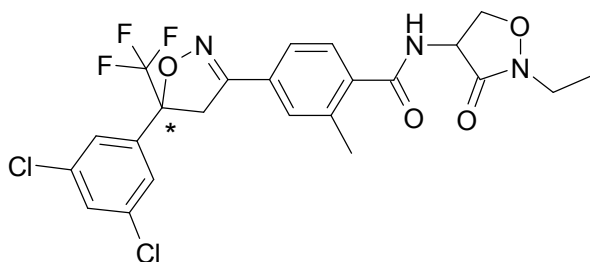
Paso A: Preparación del catalizador: Bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenilmetilquininio



Una solución de 1-bromometil-2,3,4,5,6-pentafluorobenceno (0,52 g) y quinina (0,5 g) en tolueno (9 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico y luego líquido filtrado para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (0,90 g). P.f. 162–165°C (descompuesto). LCMS (Método G) 1,08 min, M<sup>+</sup> 505; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,78 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,04(d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,41 (m, 1H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) –132,67 (s, 1F), –146,60 (s, 2F), –158,28 (s, 2F).

Similarmente, se prepararon los dos catalizadores: bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilquininio y bromuro de antracencil-metildihidroquininio.

Paso B: 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-(2-etil-3-oxoisoxazolidin-4-il)benzamida

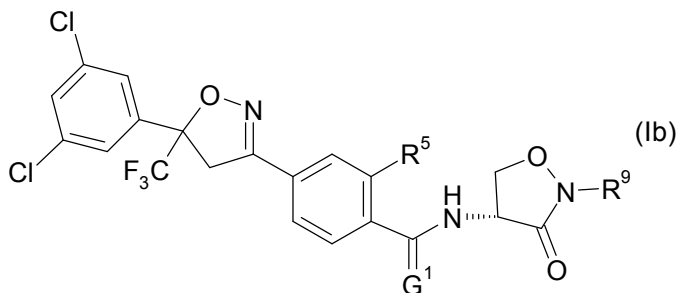


Se agregó una solución previamente enfriada de hidróxido sódico 5 M (0,09 ml) a una solución de hidroxilamina (50% en agua, 0,024 ml) a 5°C (baño de hielo). La solución se agitó durante 15 min a 5°C y luego fue agregada a una solución agitada vigorosamente de 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil]-N-((R)-2-etil-3-oxoisoaxazolidin-4-il)-2-metilbenzamida (100 mg) y bromuro de antracencil-metilquininio (20 mg) (Paso A) en dicloroetano (1 ml) enfriada en un baño de hielo-acetona. La mezcla se agitó rápidamente a 0°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se hizo pasar a través de un cartucho separador de fases de soluto y se concentró *in vacuo* para dejar un aceite amarillo. Este residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo 5%) para proporcionar el compuesto del título (9 mg). El producto fue analizado mediante HPLC quiral (método H): 18,7 min (42,5%), 19,6 min (24,2%), 21,4 min (8,5%), 22,8 min (24,8%).

Similarmente, utilizando bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilquininio como un catalizador, se obtuvo la siguiente relación de isómeros (38 mg): 18,5 min (14,9%), 19,5 min (35,9%), 21,2 min (12,5%), 22,7 min (36,7%).

Similarmente, utilizando bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorfenil-metil quininio como un catalizador, se obtuvo la siguiente relación de isómeros (23 mg): 18,6 min (16,8%), 19,6 min (38,0%), 21,3 min (9,2%), 22,7 min (36,0%).

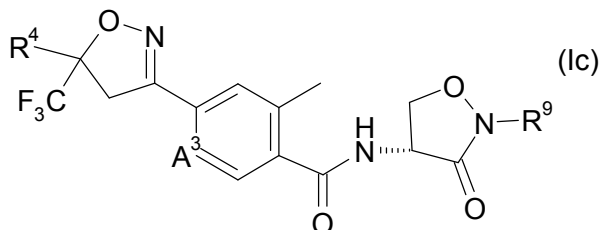
Tabla B: Compuestos de fórmula (Ib):



Nº de Comp.	R <sup>5</sup>	G <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>	Método LCMS	TR (min)	espectro de masas
B1	Me	O	H	F	1,99	500/502
B2	Me	O	CH <sub>3</sub>	A	1,99	516/518
B3	Me	O	propargilo	A	2,06	538/540
B4	Me	O	bencilo	F	2,17	590/592
B5	Me	O	2,2,2-trifluoroetilo	F	2,11	582/584
B6	Me	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	2,05	528/530
B7	Me	O	2-metoxietilo	F	2,02	558/560
B8	Me	O	n-butilo	F	2,14	556/558
B9	Me	O	2-hidroxietilo	F	1,94	544/546
B10	Me	O	tietan-3-ilo	F	2,13	572/574
B11	Me	O	ciclobutilo	F	2,16	554/556
B12	Me	O	oxetan-3-ilo	F	2,06	556/558

N° de Comp.	R <sup>5</sup>	G <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>	Método LCMS	TR (min)	espectro de masas
B13	Me	O	3-metilbut-2-enilo	J	2,04	570,29
B14	Me	O	4-nitrobencilo	J	1,90	637,28
B15	Me	O	1,1,1-trifluoropropan-3-ilo	J	1,96	598,24
B16	Me	O	4-fluorobencilo	J	2,04	610,27
B17	Me	O	1,1,1-trifluorobutan-4-ilo	J	2,01	612,27
B18	Me	O	2-cianoetilo	J	1,80	555,24
B19	Me	O	2,6-difluorobencilo	J	2,04	628,29
B20	Me	O	ciclopropilmetilo	J	1,95	556,3
B21	Me	O	2-[1,3]dioxan-2-il-etilo	J	1,88	616,3
B22	Me	O	5-trifluorometilfuran-2-ilmetilo	J	2,07	650,24
B23	Me	O	2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilo	J	1,85	611,32
B24	Me	O	ciclobutilmetilo	J	2,05	570,29
B25	Me	O	3-cianopropilo	J	1,82	569,27
B26	Me	O	tetrahidropiran-2-ilmetilo	J	1,96	600,33
B27	Me	O	3-fenilpropilo	J	2,14	620,33
B28	Me	O	but-2-inilo	J	1,92	554,25
B29	Me	O	ciclohexilmetilo	J	2,18	598,34
B30	Me	O	(propan-2-ona O-metiloxima)-1-ilo	J	1,93	587,26

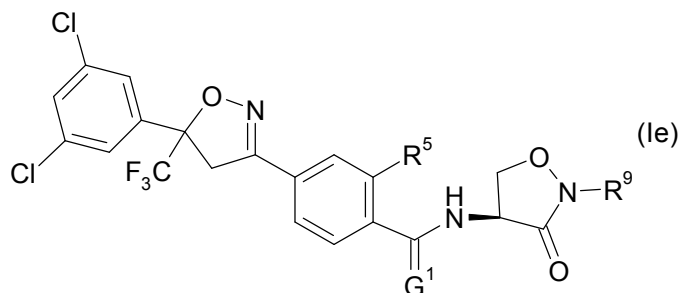
Tabla C: Compuestos de fórmula (Ic):



N° de Comp.	R <sup>4</sup>	A <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	Método LCMS	TR (min)	espectro de masas
C1	3,4,5-triclorofenilo	CH	etilo	F	2,09	562/564/566
C2	3,5-dicloro-4-bromofenilo	CH	etilo	F	2,09	605/607/609

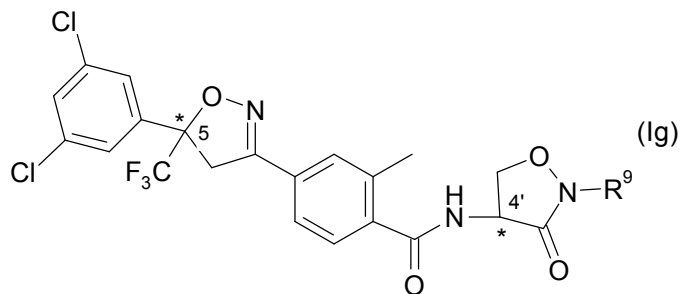
Nº de Comp.	R <sup>4</sup>	A <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	Método LCMS	TR (min)	espectro de masas
C3	3,5-dicloro-4-fluorofenilo	CH	etilo	F	2,04	546/548
C4	3,5-bis(trifluorometil)-4-clorofenilo	CH	etilo	F	2,15	630/632
C5	3-cloro-5-fluorofenilo	CH	etilo	F	1,99	512/514
C6	3,5-diclorofenilo	N	2,2,2-trifluoroetilo	F	2,13	583/585
C7	3,5-diclorofenilo	N	etilo	F	2,03	529/531
C8	3,4,5-triclorofenil	CH	2,2,2-trifluoroethyl	F	2,18	616/618/620
C9	3,5-dicloro-4-fluorofenil	CH	2,2,2-trifluoroethyl	F	2,13	600/602

Tabla E: Compuestos de fórmula (Ie):



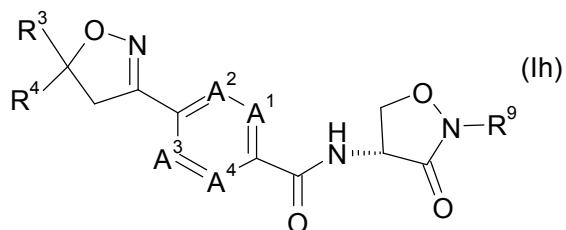
Nº de comp.	R <sup>5</sup>	G <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>	Método de LCMS	TR (min)	espectro de masas
E1	Me	O	CH <sub>3</sub>	F	1,98	514/516
E2	Me	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	2,06	528/530

Tabla G: Compuestos de fórmula (Ig):



Nº de comp.	Estereoquímica C-5	Estereoquímica C-4'	R <sup>9</sup>	Método de HPLC	TR (min)	espectro de masas
G1	(S)	(R)	etilo	H	21,3	–
G2	(R)	(R)	etilo	H	19,8	–
G3	(S)	(S)	etilo	H	21,1	–
G4	(R)	(S)	etilo	H	17,1	–
G5	(S)	(R)	2,2,2 – trifluoroetilo	F	2,25	582/584
G6	(S)	(R)	2,2 – difluoroetilo	F	2,09	564/566

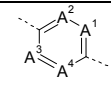
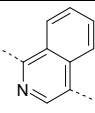
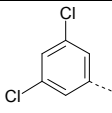

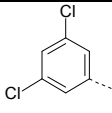

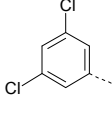
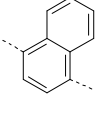
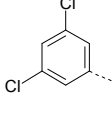

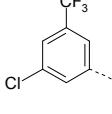

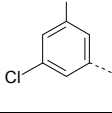

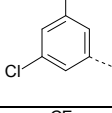

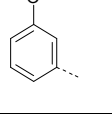

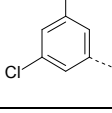
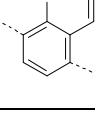
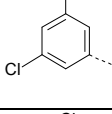

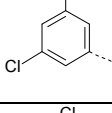
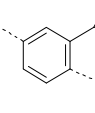
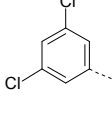
Tabla H: Compuestos de fórmula (Ih):

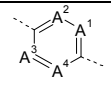

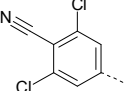

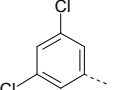

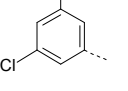

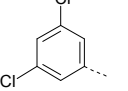

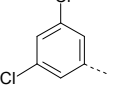

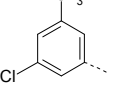

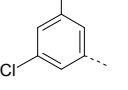

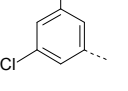


Nº de comp.		R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	Método de LCMS	TR (min)	MH <sup>+</sup>
H1			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,78	546,31
H2			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,85	530,64
H3			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,92	567,25
H4			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,85	517,24
H5			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,94	556,27
H6			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,75	555,26



ES 2 666 415 T3

N° de comp.		R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	Método de LCMS	TR (min)	MH <sup>+</sup>
H7			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	2	567,25
H8			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,82	516,26
H9			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,9	594,14
H10			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,97	566,27
H11			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,89	564,28
H12			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,89	574,19
H13			CClF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	J	1,9	546,23
H14			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	1,95	677,26
H15			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	1,88	600,28
H16			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	1,95	585,24
H17			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	2,02	621,25
H18			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	1,95	571,22

Nº de comp.		R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	Método de LCMS	TR (min)	MH <sup>+</sup>
H19			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	2,03	610,25
H20			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	1,85	609,21
H21			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	1,93	569,83
H22			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	1,99	648,15
H23			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	2,05	620,25
H24			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	1,98	618,26
H25			CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	1,98	628,2
H26			CClF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	J	2	600,22

#### Ejemplos biológicos

Este Ejemplo ilustra las propiedades pesticidas/ insecticidas de los compuestos de fórmula (I).

Los ensayos fueron realizados de la siguiente manera:

*Spodoptera littoralis* (Oruga de la hoja algodonera egipcia "Egyptian cotton leafworm"):

- 5 Se colocaron discos de hojas de algodón en agar en una placa de microtítulo de 24 pocillos y se rociaron con soluciones de ensayo en una proporción de aplicación de 200 ppm. Tras el secado, los discos de hojas fueron infestados con 5 larvas L1. Las muestras fueron controladas para determinar la mortalidad, el comportamiento alimenticio y regulación del crecimiento 3 días después del tratamiento (DDT).

Los siguientes compuestos brindaron por lo menos el 80% de control contra *Spodoptera littoralis*:

- 10 B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, E1, E2, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25 y H26.

*Heliothis virescens* (oruga del brote del tabaco "Tobacco budworm"):

- 15 Se colocaron huevos (0–24 h de edad) en placas de microtítulo de 24 pocillos en dieta artificial y se trataron con soluciones de ensayo a una proporción de aplicación de 200 ppm (concentración en pocillo 18 ppm) por pipeteo. Tras un período de incubación de 4 días, las muestras fueron controladas para determinar la mortalidad de los huevos, la mortalidad larvaria y la regulación del crecimiento.

## ES 2 666 415 T3

Los siguientes compuestos brindaron por lo menos el 80% de control de *Heliothis virescens*:

B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, E1, E2, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26.

*Plutella xylostella* (polilla torso de diamante “Diamond back moth”):

- 5 Se trató una placa de microtítulo de 24 pocillos (MTP) con dieta artificial con soluciones de ensayo a una proporción de aplicación de 200 ppm (concentración en pocillo 18 ppm) por pipeteo. Tras el secado, las MTP fueron infestadas con larvas L2 (7–12 por pocillo). Tras un período de incubación de 6 días, las muestras fueron controladas para determinar la mortalidad larvaria y la regulación del crecimiento.

Los siguientes compuestos brindaron por lo menos 80% de control de *Plutella xylostella*:

- 10 B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, E1, E2, G1, G3, G5, G6, H1, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26.

*Diabrotica balteata* (oruga de la raíz del maíz “Corn root worm”):

- 15 Una placa de microtítulo de 24 pocillos (MTP) con dieta artificial se trató con soluciones de ensayo a una proporción de aplicación de 200 ppm (concentración en pocillo 18 ppm) por pipeteo. Después del secado, las MTP fueron infestadas con larvas L2 (6–10 por pocillo). Tras un período de incubación de 5 días, las muestras fueron controladas para determinar la mortalidad larvaria y la regulación del crecimiento.

Los siguientes compuestos brindaron por lo menos el 80% de control de *Diabrotica balteata*:

B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, E1, E2, G1, G3, G5, G6, H1, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26.

- 20 *Myzus persicae* (áfido verde del durazno “Green peach aphid”), ensayo sistémico: Raíces de plántulas de arveja, infestadas con una población de áfidos de edades mixtas, se colocan directamente en las soluciones de ensayo a una proporción de aplicación de 12,5 ppm. 6 días después de la introducción, las muestras son controladas para determinar la mortalidad y los efectos especiales sobre la planta. Los siguientes compuestos brindaron por lo menos el 80% de control de *Myzus persicae*:

- 25 B2, B3, B5, B6, B7, B8, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, E1, E2, G1, G3, G5, G6, H1, H5, H6, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H18, H19, H20, H24, H25 y H26.

*Thrips tabaci* (Trips de la cebolla “Onion thrips”):

- 30 Se colocaron discos de hojas de girasol en agar en una placa de microtítulo de 24 pocillos y se roció con soluciones de ensayo a una proporción de aplicación de 200 ppm. Después del secado, los discos de hojas fueron infestados con una población de áfidos de edades mixtas. Tras un período de incubación de 7 días, las muestras fueron controladas para determinar la mortalidad.

Los siguientes compuestos brindaron por lo menos 80% de control de *Thrips tabaci*:

B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, E1, E2, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25, H26.

- 35 *Tetranychus urticae* (arañuela de dos manchas “Two-spotted spider mite”):

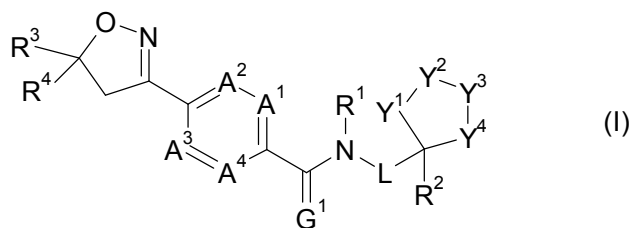
Se rociaron discos de hoja de haba en agar en placas de microtítulo de 24 pocillos con soluciones de ensayo a una proporción de aplicación de 200 ppm. Después del secado, los discos de hojas son infestados con poblaciones de ácaros de edades mixtas. Ocho días más tarde, se controlan para determinar la mortalidad de los huevos, la mortalidad larvaria y la mortalidad en adultos.

- 40 Los siguientes compuestos brindaron por lo menos el 80% de control de *Tetranychus urticae*:

B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, E1, E2, G1, G3, G5, G6, H1, H2, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H18, H19, H20, H21, H22, H23, H24, H25 y H26.

REIVINDICACIONES

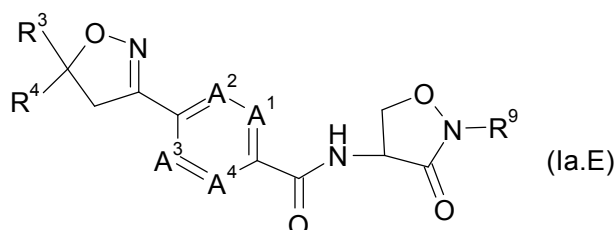
1. Un compuesto de fórmula (I):



donde

- 5  $A^1, A^2, A^3$  y  $A^4$  son independientemente entre sí C-H, C-R<sup>5</sup> o nitrógeno;  
 $G^1$  es oxígeno o azufre;  
 L es un enlace sencillo o alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 $R^1$  es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>carbonil-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>carbonil-;
- 10  $R^2$  es hidrógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 $R^3$  es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 $R^4$  es arilo o arilo sustituido con uno a tres R<sup>6</sup>, o R<sup>4</sup> es heterociclilo o heterociclilo sustituido con uno a tres R<sup>6</sup>;  
 cada R<sup>5</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>carbonil- o dos R<sup>5</sup> en átomos de carbono adyacentes en forma conjunta forman un puente -CH=CH-CH=CH- o un puente -N=CH-CH=CH-;
- 15 cada R<sup>6</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 $Y^1$  es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  $Y^2$  es O,  $Y^3$  es N-R<sup>9</sup> e  $Y^4$  es C=O;
- 20 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 cada R<sup>9</sup> es independientemente hidrógeno, ciano, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono es reemplazado por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo es reemplazado por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, fenilo sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> donde el resto fenilo está sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5-6 miembros o heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5-6 miembros donde el resto heteroarilo es sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-N=C)-CH<sub>2</sub>-;
- 25 cada R<sup>10</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;
- 30 o una sal o N-óxido de este.

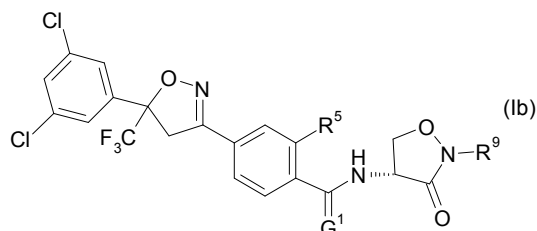
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia.E):



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

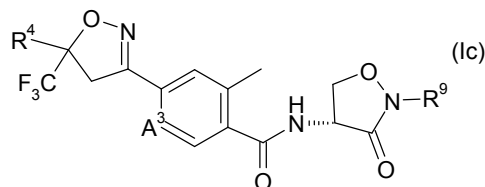
A<sup>1</sup> es C-R<sup>5</sup>, A<sup>2</sup> es C-H, A<sup>3</sup> es C-H, A<sup>4</sup> es C-H.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sup>3</sup> es clorodifluorometilo o trifluorometilo.
- 5 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con uno a tres R<sup>6</sup>.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R<sup>5</sup> es bromo, cloro, flúor, ciclopropilo, vinilo o metilo.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde cada R<sup>6</sup> es independientemente cloro, flúor, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>9</sup> es hidrógeno, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo es reemplazado por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> donde el resto fenilo está sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5-6 miembros o heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de 5-6 miembros donde el resto heteroarilo está sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, y donde el heteroarilo es piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo o tiazolilo.
- 15 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenil-CH<sub>2</sub>-alquil- o fenil-CH<sub>2</sub>- donde el resto fenilo está sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, furanilo o furanilo sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, tietanilo, oxetanilo, oxo-tietanilo o dioxo-tietanilo.
- 20 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>9</sup> es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tietanilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, alilo, propargilo, cianometilo, bencilo, bencilo sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>, o piridin-metil- o piridin-metil- sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>9</sup> es etilo o trifluoroetilo.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula B5 o B6:



Nº de Comp.	R <sup>5</sup>	G <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>
B5	Me	O	2,2,2-trifluoroetilo
B6	Me	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

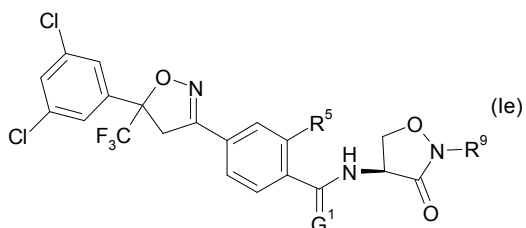
o un compuesto de fórmula C1, C2, C3, C4, C5, C8 o C9:



Nº de Comp.	R <sup>4</sup>	A <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>
C1	3,4,5-triclorofenilo	CH	etilo
C2	3,5-dicloro-4-bromofenilo	CH	etilo
C3	3,5-dicloro-4-fluorofenilo	CH	etilo

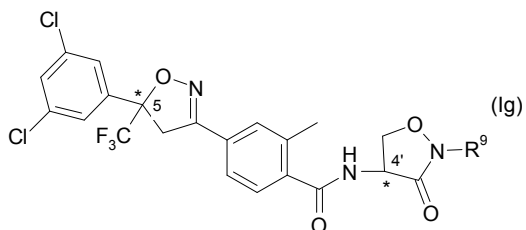
Nº de Comp.	R <sup>4</sup>	A <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>
C4	3,5-bis(trifluorometil)-4-clorofenilo	CH	etilo
C5	3-cloro-5-fluorofenilo	CH	etilo
C8	3,4,5-triclorofenilo	CH	2,2,2-trifluoroetilo
C9	3,5-dicloro-4-fluorofenilo	CH	2,2,2-trifluoroetilo

o un compuesto de fórmula E2:



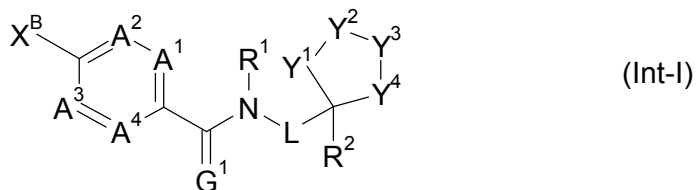
Nº de Comp.	R <sup>5</sup>	G <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>
E2	Me	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

o un compuesto de fórmula G1, G3, G5 o G6:



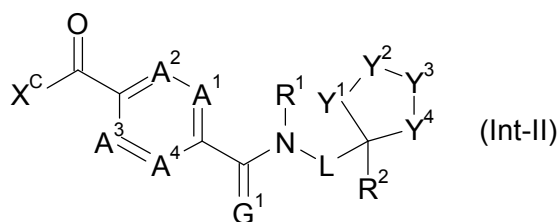
Nº de Comp.	Estereoquímica a C-5	Estereoquímica a C-4'	R <sup>9</sup>
G1	(S)	(R)	etilo
G3	(S)	(S)	etilo
G5	(S)	(R)	2,2,2 -trifluoroetilo
G6	(S)	(R)	2,2 -difluoroetilo

5 13. Un compuesto de fórmula (Int-I)



donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y X<sup>B</sup> es un bromo, o X<sup>B</sup> es ciano, formilo, CH=N-OH o acetilo; o una sal o N-óxido de este; o

10 un compuesto de fórmula (Int-II)



- 5 donde A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, G<sup>1</sup>, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y X<sup>C</sup> es CH<sub>2</sub>-halógeno, CH=C(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>, o CH<sub>2</sub>C(OH)(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son según lo definido para un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; o una sal o N-óxido de este.
14. Un método para combatir y/o controlar una plaga de animal invertebrado el cual comprende aplicar a la plaga, a un locus de la plaga o a una planta susceptible al ataque por la plaga una cantidad eficaz como pesticida de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el método no es un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal.
- 10 15. Una composición que comprende una cantidad eficaz como pesticida de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende opcionalmente un ingrediente activo pesticida adicional.
16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15 donde el ingrediente activo pesticida adicional se selecciona entre
- 15 a) Piretroides, seleccionados entre permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, gamma cihalotrina, bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, piretrina natural, tetrametrina, S-bioaletrina, fenflutrina, praletrina y 5-bencil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenmetil)ciclopropancarboxilato;
- 20 b) Organofosfatos, seleccionados entre profenofos, sulprofos, acefato, metil paratión, azinfos-metilo, demeton-s-metilo, heptenofos, tiometon, fenamifos, monocrotofos, profenofos, triazofos, metamidofos, dimetoato, fosfamidón, malatión, clorpirifos, fosalona, terbufos, fensulfotión, fonofos, forato, foxim, pirimifos-metilo, pirimifos-etilo, fenitrotion, fostiazato y diazinón;
- c) Carbamatos (incluyendo arilcarbamatos), seleccionados entre pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofuran, furatiocarb, etiofencarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfán, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomil y oxamil;
- 25 d) Benzouireas, seleccionadas entre diflubenzuron, triflumuron, hexaflumuron, flufenoxuron, lufeneron y clorfluazuron;
- e) Compuestos de estaño orgánicos, seleccionados entre cihexatina, óxido de fenbutatina y azociclotina;
- f) Pirazoles, seleccionados entre tebufenpirad y fenpiroximato;
- 30 g) Macrólidos, seleccionados entre abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina, espinosad, azadiractina y espinetoram;
- i) Compuestos de organocloro, seleccionados entre endosulfan alfa-endosulfan, hexacloruro de benceno, DDT, clordano y dieldrina;
- j) Amidinas, seleccionadas entre clordimeform y amitraz;
- k) Agentes fumigantes, seleccionados entre cloropicrina, dicloropropano, bromuro de metilo o metam;
- 35 l) Compuestos neonicotinoides, seleccionados entre imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid, nitenpiram, dinotefuran, tiametoxam, clotianidina, nitiagina y flonicamida;
- m) Diacilhidrazinas, seleccionadas entre tebufenozida, cromafenozida y metoxifenozida;
- n) Éteres difenílicos, seleccionados entre diofenolan y piriproxifen;
- o) Indoxacarb;
- 40 p) Clorfenapir;
- q) Pimetrozina;
- r) Espirotramato, espiroclifen y espiromesifen;

s) Diamidas, seleccionadas entre flubendiamida, clorantraniliprol y ciantraniliprol;

t) Sulfoxaflor;

u) Metaflumizona;

v) Fipronil y Etiprol;

5 w) Pirifluquinazon;

x) Buprofezin;

y) 4-[(6-Cloropiridin-3-ilmetil)-(2,2-difluoroetil)-amino]-5H-furan-2-ona;

y compuestos fungicidas seleccionados entre

10 (E)-N-metil-2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxiiminoacetamida (SSF-129), 4-bromo-2-ciano-N,N-dimetil-6-trifluorometilbencimidazol-1-sulfonamida,  $\alpha$ -[N-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]- $\gamma$ -butirolactona, 4-cloro-2-ciano-N,N-dimetil-5-p-tolilimidazol-1-sulfonamida (IKF-916, ciamidazosulfamida), 3-5-dicloro-N-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), N-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsiltiliofen-3-carboxamida (MON65500), N-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida (AC382042), N-(2-metoxi-5-piridil)-ciclopropan carboxamida, acibenzolar (CGA245704) (por ej., acibenzolar-S-metilo), alanicarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bentiavalicarb, biloxazol, bitertanol, bixafen, blasticidina S, boscalid, bromuconazol, bupirinato, captafol, captan, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, clorotalonil, clorozolinato, clozilacon, compuestos que contienen cobre seleccionados entre oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla de Bordeaux, ciclufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, debacarb, 1,1'-dióxido de disulfuro de di-2-piridilo, diclofluanida, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, O,O-di-iso-propil-S-bencil tiofosfato, dimefluazol, dimetconazol, dimetomorf, dimetirimol, diniconazol, dinocap, ditianon, cloruro de dodecildimetilamonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etirimol, etil-(Z)-N-bencil-N-([metil(metiltioetilidenaminooxicarbonil)amino]tio)- $\beta$ -alaninato, etridiazol, famoxadona, fenamidona (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida (KBR2738), fencpiclonil, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopiram, fluoxastrobina, fluorimida, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, fluxapiroxad, folpet, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidroxisoxazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb (SZX0722), isopropanil butil carbamato, isoprotiolano, isopirazam, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, mandipropamida, maneb, mefenoxam, metalaxil, mepanipirim, mepronil, metalaxil, metconazol, metiram, metiram-zinc, metominostrobin, miclobutanil, neoasozin, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropilo, nuarimol, ofurace, compuestos de organomercurio, oxadixil, oxasulfuron, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicuron, penflufen, pentiopirad, óxido de fenazina, fosetil-Al, ácidos de fósforo, ftalida, picoxistrobina (ZA1963), polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, protioconazol, 35 pirazofos, pirifenox, pirimetanil, piraclostrobina, piroquilon, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifen, quintoceno, sedaxano, sipconazol (F-155), pentaclorofenato sódico, espiroxamina, estreptomycin, azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnaceno, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, timibenconazol, tolclofos-metilo, tollifluanida, triadimefon, triadimenol, triazbutilo, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina (CGA279202), triforina, triflumizol, triticonazol, 40 validamicina A, vapam, vinclozolin, zineb y ziram, (4'-metilsulfanilbifenil-2-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico, (2-diclorometilen-3-etil-1-metilindan-4-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico y [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metiletil]-amida del ácido 1,3-dimetil-4H-pirazol-4-carboxílico.