

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 894 036**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2010 E 19158131 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3560923**

(54) Título: **Compuestos de dihidroazol antiparasitarios y composiciones que los comprenden**

(30) Prioridad:

17.12.2009 US 28754509 P

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

11.02.2022

(73) Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

(72) Inventor/es:

**LE HIR DE FALLOIS, LOIC PATRICK;
LEE, HYOUNG LK;
WILKINSON, DOUGLAS EDWARD y
BECK, BRENT CHRISTOPHER**

(74) Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 894 036 T3

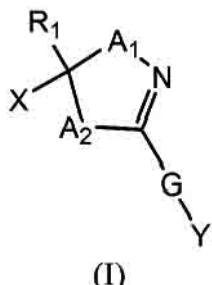
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de dihidroazol antiparasitarios y composiciones que los comprenden

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición que comprende compuestos de fórmula (I):



20

en la que R₁, A₁, A₂, G, X e Y son como se definen a continuación, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable o agrícolamente aceptable.

25 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Diversas publicaciones de patente han descrito derivados de isoxazolina que tienen propiedades plaguicidas, composiciones que comprenden estos compuestos y el uso de los compuestos en los campos de la agricultura y la medicina veterinaria. Las publicaciones de patente internacional nº WO2009/072621, WO 2009/001942, WO 30 2009/024541, WO 2009/035004, WO 2008/108448, WO 2005/085216, WO 2007/075459, WO 2007/079162, WO 2008/150393, WO 2008/154528, WO 2009/002809, WO 2009/003075, WO 2009/045999, WO 2009/051956, WO 2009/02451, WO 2008/122375, WO 2007/125984, WO 2008/130651, WO 2009/022746, JP 2008/133273, WO 2008/126665, WO 2009/049846 y WO 2008/019760 describen derivados de isoxazolina plaguicidas, composiciones que comprenden los compuestos y usos de los compuestos contra parásitos y plagas que dañan animales y plantas.

35

Más recientemente, las publicaciones de patente internacional nº WO 2009/141093, WO 2010/027051, WO 2010/005048, WO 2009/049845, WO 2009/04946, WO 2010/020521, WO 2010/020522, WO 2010/070068, WO 2010/084067, WO 2010/086225, WO 2010/108733, WO2010/070068, WO2010/079077, WO 2010/072781, WO2010/112545, WO2009/025983, WO2009/126668 y WO2010/090344 y las publicaciones de patente japonesa nº 40 JP2010/235590 y JP2010/168367 han descrito también derivados de isoxazolina que tienen actividad plaguicida y composiciones que comprenden estos compuestos.

El documento WO 2009/097992 describe arilpirrolinas con actividad plaguicida, y los documentos WO 2008/128711 y WO 2010/043315 describen arilpirroldinas que son activas contra plagas. El documento WO 2009/112275 45 describe compuestos de arilo de anillo condensado con actividad plaguicida.

Aunque algunas de estas publicaciones describen compuestos que contienen un anillo de isoxazolina sustituido que tienen propiedades plaguicidas y parasitidas, ninguna de las publicaciones anteriores describe compuestos de fórmula (I) que posean actividad parasitida y plaguicida, particularmente para controlar endoparásitos o 50 ectoparásitos en o sobre animales.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

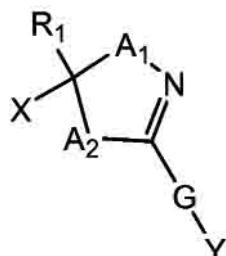
Los aspectos de la invención se describen en las reivindicaciones adjuntas.

55

La presente invención proporciona una composición para el tratamiento o prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal que comprende:

a) un compuesto de dihidroazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
60

5



10

15 en la que:

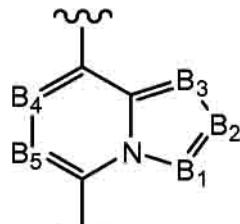
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN o alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN o $-NO_2$;

X es arilo o heteroarilo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN o $-NO_2$;

A_1 y A_2 son independientemente oxígeno, NR_2 o CR_7R_8 ;

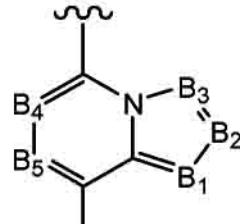
30 G es $G-1$ o $G-2$:

35



40

G-1



G-2

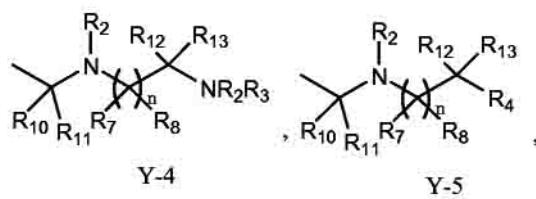
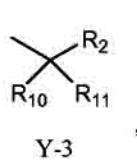
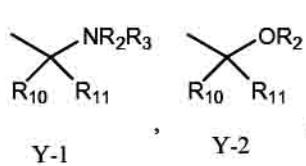
45

B_1 , B_2 , B_3 , B_4 y B_5 son independientemente N o $C-R_9$;

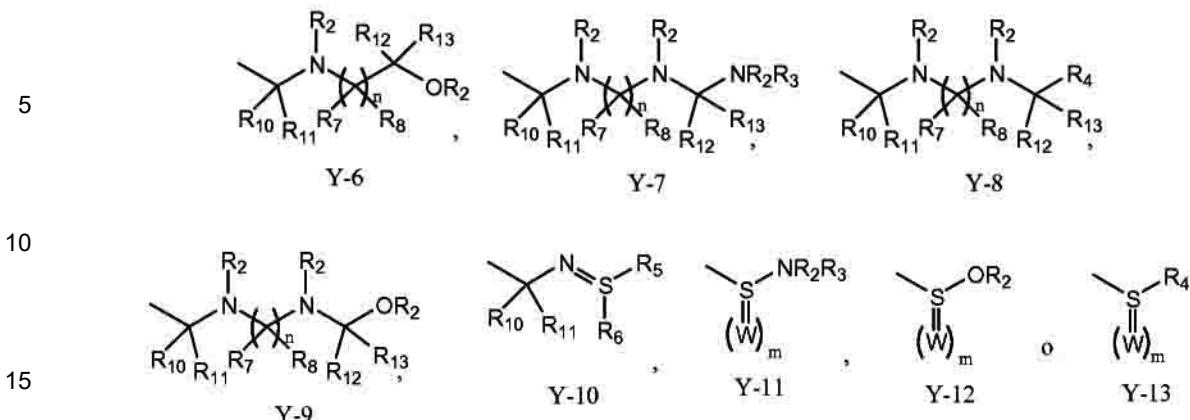
Y es hidrógeno, halógeno, -CN; o Y es alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN o $-NO_2$; o Y es $Y-1$, $Y-2$, $Y-3$, $Y-4$, $Y-5$, $Y-6$, $Y-7$, $Y-8$, $Y-9$, $Y-10$, $Y-11$, $Y-12$ o $Y-13$;

55

60



65



20 R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, $R_{10}S(O)$ -, $R_{10}S(O)_2$ -, $R_{10}C(O)$ -, $R_{10}C(S)$, $R_{10}R_{11}NC(O)$ -; o $R_{10}R_{11}NC(S)$ - $R_{10}OC(O)$ -;

25 R_4 , R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

30 R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;

35 R_9 es hidrógeno, halógeno, -CN o alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxilo, alquiltio, halogenoalquiltio, $R_7S(O)$ -, $R_7S(O)_2$ -, $R_7C(O)$ -, $R_7R_8NC(O)$ -, $R_7OC(O)$ -, $R_7C(O)O$ -, $R_7C(O)NR_8$ -, -CN o $-NO_2$;

40 R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; o

R_{10} junto con R_{11} forman =O, =S o =NR₂; o

45 R_{12} junto con R_{13} forman =O, =S o =NR₂;

W es O, S o NR₂;

46 n es 1-4;

47 m es 0, 1 o 2; y

b) un portador farmacéuticamente aceptable.

50 Estas y otras realizaciones se dan a conocer en o resultan obvias a partir de, y están englobadas por, la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

55 En el presente documento se describen compuestos de dihidroazol que se ha encontrado que tienen una actividad superior contra plagas, incluyendo parásitos que causan daño a animales y plagas que dañan plantas, material de propagación de plantas y material que contiene madera o derivado de madera. Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de dihidroazol son altamente eficaces contra plagas y parásitos. Por consiguiente, se ha encontrado que los compuestos son útiles para prevenir y tratar una infestación/infección 60 parasitaria en un animal y para controlar y erradicar plagas que dañan plantas, material de propagación de plantas y material derivado de madera.

La presente invención proporciona composiciones que comprenden los compuestos descritos. Además, en el presente documento se describen procedimientos para prevenir y/o tratar una infestación o infección parasitaria en 65 un animal, y el uso de los compuestos para tratar una infestación o infección parasitaria en un animal o el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar una infestación o infección parasitaria en un animal. Se

ha encontrado sorprendentemente que los compuestos descritos tienen una potente actividad tanto contra ectoparásitos como endoparásitos que dañan animales. Tal como se describe en el presente documento, los compuestos descritos pueden usarse para la prevención y/o el tratamiento de infecciones endoparasitarias de animales, incluyendo infecciones por nematodos parásitos. Tal como se describe en el presente documento, se usan 5 los compuestos para la prevención y/o el tratamiento de infecciones endoparasitarias de animales por *Dirofilaria immitis*.

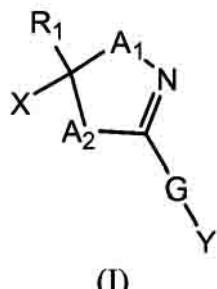
También se describen en el presente documento usos de los compuestos para controlar y erradicar plagas que causan daño a plantas, material de propagación de plantas y material derivado de madera.

10

En el presente documento se describen compuestos de dihidroazol novedosos e inventivos de fórmula (I):

15

20



25 en la que:

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, o alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, 30 cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxilo, alquiltio, halogenoalquiltio, $\text{R}_7\text{S(O)}-$, $\text{R}_7\text{S(O)}_2-$, $\text{R}_7\text{C(O)}-$, $\text{R}_7\text{R}_8\text{NC(O)}-$, $\text{R}_7\text{OC(O)}-$, $\text{R}_7\text{C(O)}\text{O}-$, $\text{R}_7\text{C(O)}\text{NR}_8-$, -CN o $-\text{NO}_2$;

X es arilo o heteroarilo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxilo, alquiltio, halogenoalquiltio, $\text{R}_7\text{S(O)}-$, $\text{R}_7\text{S(O)}_2-$, $\text{R}_7\text{C(O)}-$, $\text{R}_7\text{R}_8\text{NC(O)}-$, $\text{R}_7\text{OC(O)}-$, $\text{R}_7\text{C(O)}\text{O}-$, $\text{R}_7\text{C(O)}\text{NR}_8-$, -CN o $-\text{NO}_2$;

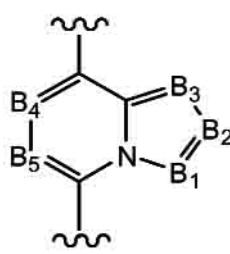
A₁ y A₂ son independientemente oxígeno, NR₂ o CR₇R₈;

40 G es G-1 o G-2;

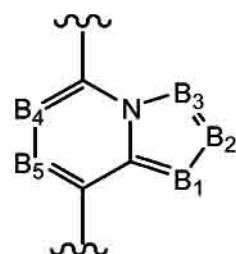
45

50

55



G-1

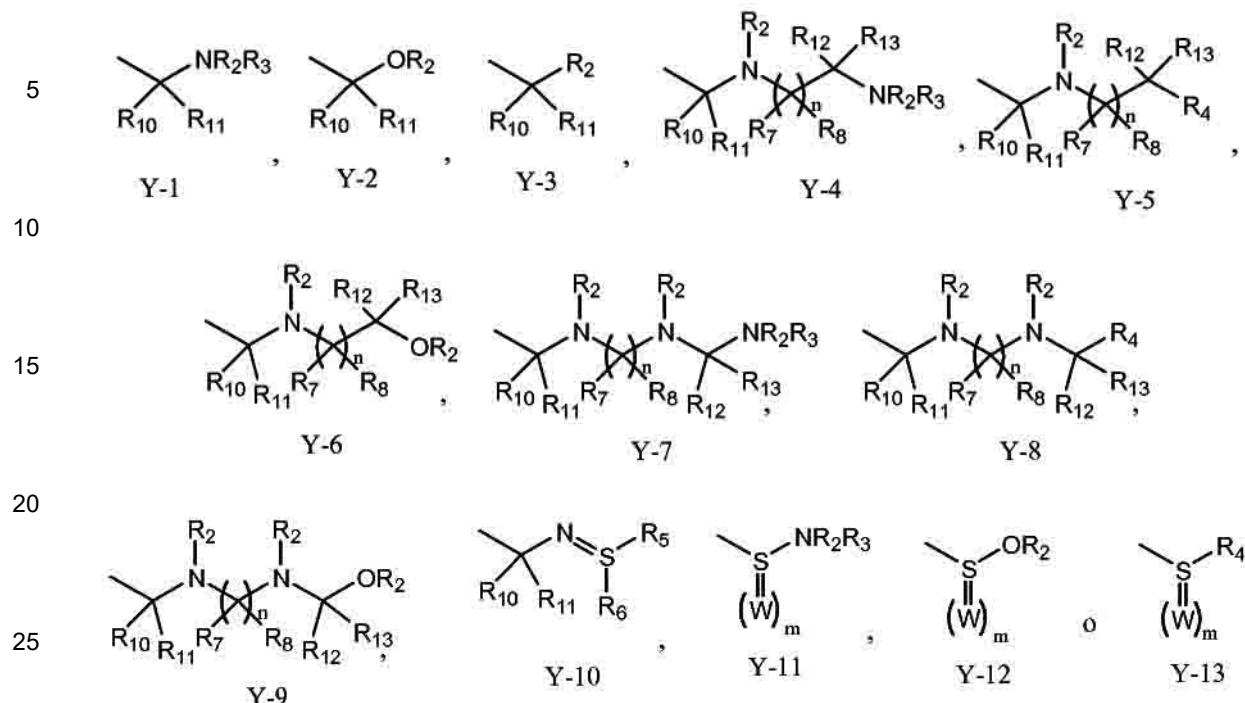


G-2

B₁, B₂, B₃, B₄ y B₅ son independientemente N o C-R₉;

60

Y es hidrógeno, halógeno, -CN; o Y es alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, 65 halogenoalcoxilo, alquiltio, halogenoalquiltio, $\text{R}_7\text{S(O)}-$, $\text{R}_7\text{S(O)}_2-$, $\text{R}_7\text{C(O)}-$, $\text{R}_7\text{R}_8\text{NC(O)}-$, $\text{R}_7\text{OC(O)}-$, $\text{R}_7\text{C(O)}\text{O}-$, $\text{R}_7\text{C(O)}\text{NR}_8-$, -CN o $-\text{NO}_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13;



30

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, $R_{10}S(O)-$, $R_{10}S(O)_2-$, $R_{10}C(O)-$, $R_{10}C(S)-$, $R_{10}R_{11}NC(O)-$, $R_{10}R_{11}NC(S)-$, $R_{10}OC(O)-$;

35

R_4 , R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;

40

R_9 es hidrógeno, halógeno, -CN o alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alquicicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxilo, alquilitio, halogenoalquilitio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN o $-NO_2$;

R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; o

50

R_{10} junto con R_{11} forman =O, =S o =NR₂; o

R_{12} junto con R_{13} forman =O, =S o =NR₂;

W es O, S o NR₂;

55

n es 1-4; y

m es 0, 1 o 2.

60

En una realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que G es G-1. En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que G es G-2.

En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo.

65

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que A₁ es oxígeno y A₂ es CR₇R₈.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que A₁ es oxígeno y A₂ es CR₇R₈, R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄ y X es arilo.

- 5 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que A₁ es oxígeno y A₂ es NR₂, R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄ y X es arilo.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que A₁ es CR₇R₈ y A₂ es oxígeno, R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄ y X es arilo.

- 10 En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que A₁ es oxígeno y A₂ es CR₇R₈, R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄ y X es heteroarilo.

- 15 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O, =S o =NR₂.

En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O, =S o =NR₂.

- 20 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

A₁ es oxígeno;

X es arilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

- 25 Y es Y-1, Y-2 o Y-3.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

A₁ es oxígeno;

- 30 X es arilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-4, Y-5 o Y-6.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 35 G es G-1;

A₁ es oxígeno;

X es arilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-7, Y-8 o Y-9.

- 40

En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

A₁ es oxígeno;

X es arilo;

- 45 R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

- 50 A₁ es oxígeno;

X es heteroarilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-1, Y-2 o Y-3.

- 55 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

A₁ es oxígeno;

X es heteroarilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

- 60 Y es Y-4, Y-5 o Y-6.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

A₁ es oxígeno;

- 65 X es heteroarilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-7, Y-8 o Y-9.

En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

5 A₁ es oxígeno;

X es heteroarilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

10 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

A₁ es oxígeno;

X es arilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

15 Y es Y-1, Y-2 o Y-3.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

A₁ es oxígeno;

20 X es arilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-4, Y-5 o Y-6.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

25 G es G-2;

A₁ es oxígeno;

X es arilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-7, Y-8 o Y-9.

30

En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

A₁ es oxígeno;

X es arilo;

35 R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

40 A₁ es oxígeno;

X es heteroarilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-1, Y-2 o Y-3.

45 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

A₁ es oxígeno;

X es heteroarilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

50 Y es Y-4, Y-5 o Y-6.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

A₁ es oxígeno;

55 X es heteroarilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-7, Y-8 o Y-9.

En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

60 G es G-2;

A₁ es oxígeno;

X es heteroarilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

65

En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-1;
 A₁ es oxígeno;
 X es arilo o heteroarilo;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; e
 5 Y es Y-1, Y-2 o Y-3.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-1;
 A₁ es oxígeno;
 10 X es arilo o heteroarilo;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; e
 Y es Y-4, Y-5 o Y-6.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 15 G es G-1;
 A₁ es oxígeno;
 X es arilo o heteroarilo;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; e
 Y es Y-7, Y-8 o Y-9.

- 20 En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-1;
 A₁ es oxígeno;
 X es arilo o heteroarilo;
 25 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; e
 Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-2;
 30 A₁ es oxígeno;
 X es arilo o heteroarilo;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; e
 Y es Y-1, Y-2 o Y-3.

- 35 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-2;
 A₁ es oxígeno;
 X es arilo o heteroarilo;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; e
 40 Y es Y-4, Y-5 o Y-6.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-2;
 A₁ es oxígeno;
 45 X es arilo o heteroarilo;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; e
 Y es Y-7, Y-8 o Y-9.

- 50 En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-2;
 A₁ es oxígeno;
 X es arilo o heteroarilo;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; e
 Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

- 55 En otra realización de la invención, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-1;
 A₁ es oxígeno;
 X es arilo;
 60 R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
 Y es arilo.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-2;
 65 A₁ es oxígeno;
 X es arilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
Y es arilo.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 5 G es G-1;
A₁ es oxígeno;
X es arilo;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
Y es heteroarilo.

- 10 En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
G es G-2;
A₁ es oxígeno;
X es arilo;

- 15 R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
Y es heteroarilo.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
G es G-1;

- 20 A₁ es oxígeno;
X es heteroarilo;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
Y es heteroarilo.

- 25 En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
G es G-2;
A₁ es oxígeno;
X es heteroarilo;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

- 30 Y es heteroarilo.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
G es G-1;

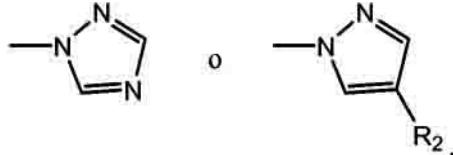
- 35 A₁ es oxígeno;
X es arilo;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
Y es pirazolilo o triazolilo.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 40 G es G-2;
A₁ es oxígeno;
X es arilo;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
Y es pirazolilo o triazolilo.

- 45 En aún otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
G es G-1;
A₁ es oxígeno;
X es arilo o heteroarilo;

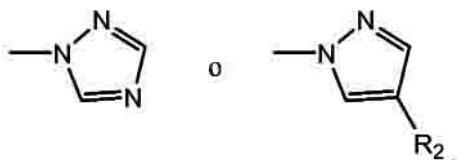
- 50 R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e Y es



- 60 En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
G es G-2;
A₁ es oxígeno;
X es arilo o heteroarilo;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e Y es

- 65

5



En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 10 G es G-1;
A₂ es oxígeno;
X es arilo; y
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo.

- 15 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;
A₂ es oxígeno;
X es arilo; y
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo.

20

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;
A₂ es NR₂;
X es arilo; y

- 25 R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;
A₂ es NR₂;

- 30 X es arilo; y
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

- 35 A₁ es oxígeno;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

Y es arilo.

- 40 En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

A₁ es oxígeno;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

- 45 Y es arilo.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

A₁ es oxígeno;

- 50 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
Y es hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo.

En todavía otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 55 G es G-2;

A₁ es oxígeno;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
R₁ es hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo; e

- 60 Y es hidrógeno, halógeno, alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo.

En diversas realizaciones, Y es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos. En otra realización, Y es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos. En otras realizaciones, Y es un anillo heterocíclico. En aún otras realizaciones de la invención, Y es pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, 65 pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiofeno, oxazolilo, oxazolinilo, isotiazolilo, tiadazolilo, pirazolilo, furilo o tetrahidrofurilo. En aún otras realizaciones, Y es piridinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo,

pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, benzofuranilo, isoindolilo, benzotifeno, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo o ftalazinilo.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 5 G es G-1;
 R_1 es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A_1 es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; e
 Y es Y-1, Y-2 o Y-3; y
10 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-1;
 R_1 es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
15 A_1 es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 Y es Y-4, Y-5 o Y-6;
 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O; y
 R_{12} y R_{13} forman conjuntamente =O.

- 20 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
G es G-1;

- R_1 es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A_1 es oxígeno;
25 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; e
 Y es Y-7, Y-8 o Y-9;
 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O; y
 R_{12} y R_{13} forman conjuntamente =O.

- 30 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-1;
 R_1 es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A_1 es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; e
35 Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-2;
 R_1 es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
40 A_1 es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 Y es Y-1, Y-2 o Y-3; y
 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O.

- 45 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-2;
 R_1 es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A_1 es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
50 Y es Y-4, Y-5 o Y-6;
 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O; y
 R_{12} y R_{13} forman conjuntamente =O.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 55 G es G-2;
 R_1 es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A_1 es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 Y es Y-7, Y-8 o Y-9;
60 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O; y
 R_{12} y R_{13} forman conjuntamente =O.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-2;
65 R_1 es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A_1 es oxígeno;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; e Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 5 G es G-1;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A₁ es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 Y es Y-4, Y-5 o Y-6;
- 10 R₁₀ y R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; y
 R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-1;
 15 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A₁ es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; e
 Y es Y-7, Y-8 o Y-9;
 R₁₀ y R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; y
 20 R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- G es G-2;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 25 A₁ es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 Y es Y-4, Y-5 o Y-6;
 R₁₀ y R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; y
 R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O.

- 30 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-2;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A₁ es oxígeno;
 35 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 Y es Y-7, Y-8 o Y-9;
 R₁₀ y R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; y
 R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O.

- 40 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-1;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A₁ es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 45 Y es Y-4, Y-5 o Y-6;
 R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O; y
 R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.

- 50 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-1;
 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A₁ es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; e
 Y es Y-7, Y-8 o Y-9;
 55 R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O; y
 R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.

- En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-2;
 60 R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;
 A₁ es oxígeno;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 Y es Y-4, Y-5 o Y-6;
 R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O; y
 65 R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

R₁ es halógeno, -CN, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;

A₁ es oxígeno;

5 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

Y es Y-7, Y-8 o Y-9;

R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O; y

R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.

10 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

B₁, B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;

R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

15 A₁ es oxígeno;

A₂ es CR₇R₈;

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6;

R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄; y

20 R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

B₁, B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;

25 R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

A₁ es oxígeno;

A₂ es CR₇R₈;

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6;

30 R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄; y

R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

35 G es G-1;

B₁, B₂, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;

B₃ es N;

R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

40 A₁ es oxígeno;

A₂ es CR₇R₈;

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6;

R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄; y

45 R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

B₁ es N;

50 B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;

R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

A₁ es oxígeno;

A₂ es CR₇R₈;

55 Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6;

R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄; y

R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.

60 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

B₁, B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;

R₁ es halogenoalquilo C₁-C₄;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

65 A₁ es oxígeno;

A₂ es CH₂;

Y es Y-4 o Y-6;

R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O;

R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄;

5 R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

R₇ y R₈ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-4; y

n es 1, 2 o 3.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

10 G es G-2;

B₁, B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;

R₁ es halogenoalquilo C₁-C₄;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

A₁ es oxígeno;

15 A₂ es CH₂;

Y es Y-4 o Y-6;

R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O;

R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄;

20 R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

R₇ y R₈ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-4; y

n es 1, 2 o 3.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

25 G es G-1;

B₃ es N;

B₁, B₂, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;

R₁ es halogenoalquilo C₁-C₄;

X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

30 A₁ es oxígeno;

A₂ es CH₂;

Y es Y-4 o Y-6;

R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O;

R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O;

35 R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄;

R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

R₇ y R₈ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-4; y

n es 1, 2 o 3.

40 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

B₁ es N;

B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;

R₁ es halogenoalquilo C₁-C₄;

45 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

A₁ es oxígeno;

A₂ es CH₂;

Y es Y-4 o Y-6;

R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O;

50 R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄;

R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

R₇ y R₈ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-4; y

n es 1, 2 o 3.

55

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

B₁, B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;

R₁ es CF₃;

60 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de cloro, fluoro, metilo o trifluorometilo;

A₁ es oxígeno;

A₂ es CH₂;

Y es Y-4 o Y-6;

R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O;

65 R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄;

R_3 y R_9 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y
 n es 1, 2 o 3.

- 5 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-2;
 B_1 , B_2 , B_3 , B_4 y B_5 son cada uno C- R_9 ;
 R_1 es CF₃;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de cloro, fluoro, metilo o trifluorometilo;
- 10 A_1 es oxígeno;
 A_2 es CH₂;
 Y es Y-4 o Y-6;
 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O;
 R_{12} y R_{13} forman conjuntamente =O;
- 15 R_2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄;
 R_3 y R_9 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y
 n es 1, 2 o 3.
- 20 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-1;
 B_3 es N;
 B_1 , B_2 , B_4 y B_5 son cada uno C- R_9 ;
 R_1 es CF₃;
- 25 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de cloro, fluoro, metilo o trifluorometilo;
 A_1 es oxígeno;
 A_2 es CH₂;
 Y es Y-4 o Y-6;
 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O;
- 30 R_{12} y R_{13} forman conjuntamente =O;
 R_2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄;
 R_3 y R_9 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y
 n es 1, 2 o 3.
- 35 En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-2;
 B_1 es N;
 B_2 , B_3 , B_4 y B_5 son cada uno C- R_9 ;
- 40 R_1 es CF₃;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de cloro, fluoro, metilo o trifluorometilo;
 A_1 es oxígeno;
 A_2 es CH₂;
 Y es Y-4 o Y-6;
- 45 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O;
 R_{12} y R_{13} forman conjuntamente =O;
 R_2 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄;
 R_3 y R_9 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y
50 n es 1, 2 o 3.
- En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:
 G es G-1;
 B_1 , B_2 , B_3 , B_4 y B_5 son cada uno C-H;
- 55 R_1 es CF₃;
 X es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más de cloro, fluoro, metilo o trifluorometilo;
 A_1 es oxígeno;
 A_2 es CH₂;
 Y es Y-4 o Y-6;
- 60 R_{10} y R_{11} forman conjuntamente =O;
 R_{12} y R_{13} forman conjuntamente =O;
 R_2 es hidrógeno o metilo;
 R_3 es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
 R_7 y R_8 son hidrógeno; y
65 n es 1, 2 o 3.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

B₁, B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-H;

R₁ es CF₃;

5 X es fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de cloro, fluoro, metilo o trifluorometilo;

A₁ es oxígeno;

A₂ es CH₂;

Y es Y-4 o Y-6;

R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O;

10 R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O;

R₂ es hidrógeno o metilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

R₇ y R₈ son hidrógeno; y

n es 1, 2 o 3.

15

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-1;

B₃ es N;

B₁, B₂, B₄ y B₅ son cada uno C-H;

20 R₁ es CF₃;

X es fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de cloro, fluoro, metilo o trifluorometilo;

A₁ es oxígeno;

A₂ es CH₂;

Y es Y-4 o Y-6;

25 R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O;

R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O;

R₂ es hidrógeno o metilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

R₇ y R₈ son hidrógeno; y

30 n es 1, 2 o 3.

En otra realización, el compuesto de hidrazol es un compuesto de fórmula (I) en la que:

G es G-2;

B₁ es N;

35 B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-H;

R₁ es CF₃;

X es fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de cloro, fluoro, metilo o trifluorometilo;

A₁ es oxígeno;

A₂ es CH₂;

40 Y es Y-4 o Y-6;

R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente =O;

R₁₂ y R₁₃ forman conjuntamente =O;

R₂ es hidrógeno o metilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

45 R₇ y R₈ son hidrógeno; y

n es 1, 2 o 3.

Estereoisómeros y formas polimórficas

- 50 Se entenderá por los expertos en la materia que los compuestos descritos en el presente documento pueden existir y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos que tienen uno o más centros quirales, incluyendo en un átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros o diastereómeros únicos o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, es bien conocido en la materia que los compuestos de sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros únicos o mezclas racémicas. Además, 55 los compuestos descritos pueden incluir uno o más centros quirales, lo que da como resultado un número teórico de isómeros ópticamente activos. Cuando los compuestos descritos incluyen centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2ⁿ isómeros ópticos. La presente descripción engloba los enantiómeros o diastereómeros específicos de cada compuesto, así como mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereómeros de los compuestos descritos, que posean las propiedades útiles descritas en el presente documento. Las formas 60 ópticamente activas pueden prepararse, por ejemplo, mediante separación de las formas racémicas mediante técnicas de cristalización selectiva, mediante síntesis a partir de precursores ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral o mediante separación enzimática.

Los compuestos descritos pueden estar también presentes en diferentes formas sólidas tales como diferentes 65 formas cristalinas o en forma de un sólido amorfo. La presente descripción engloba diferentes formas cristalinas así como formas amorfas de los compuestos de la invención.

Además, los compuestos descritos pueden existir como hidratos o solvatos, en que se asocia una cierta cantidad estequiométrica de agua o un disolvente con la molécula en forma cristalina. Los hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula (I) o (II) son también objeto de la invención.

5

Sales

Además de los compuestos neutros de fórmula (I), las formas salinas de los compuestos son también activas contra plagas animales. Los términos "sal veterinariamente aceptable" y "sal agrícolamente aceptable" se usan a lo largo de 10 la memoria descriptiva para describir cualquier sal de los compuestos que sea aceptable para administración para aplicaciones veterinarias y agrícolas, y que proporcione el compuesto activo tras la administración.

En casos en que los compuestos sean suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas, los compuestos pueden estar en forma de una sal veterinaria o agrícolamente aceptable. Las sales 15 veterinaria o agrícolamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos veterinaria o agrícolamente aceptables. Las sales aceptables incluyen aquellas que comprenden metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio y metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y bario. Son también adecuadas sales que comprenden metales de transición incluyendo, pero sin limitación, manganeso, cobre, cinc y hierro. Además, están englobadas por la invención sales que comprenden cationes de amonio (NH_4^+) así como 20 cationes de amonio sustituidos en que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por grupos alquilo o arilo.

Son particularmente adecuadas las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyendo, pero sin limitación, ácidos halogenohídricos (HCl, HBr, HF, HI), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales inorgánicas 25 adecuadas incluyen también, pero sin limitación, sales bicarbonato y carbonato. En algunas realizaciones, son ejemplos de sales veterinaria y agrícolamente aceptables las sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos orgánicos incluyendo, pero sin limitación, maleato, dimaleato, fumarato, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. Por supuesto, pueden usarse otros ácidos orgánicos aceptables.

30

Pueden elaborarse también sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de los compuestos haciendo reaccionar un residuo suficientemente ácido en los compuestos con un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo.

35 Pueden obtenerse sales veterinaria o agrícolamente aceptables usando procedimientos estándares bien conocidos en la materia, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un grupo funcional adecuadamente ácido presente en el compuesto, o haciendo reaccionar un ácido adecuado con un grupo funcional adecuadamente básico en el compuesto descrito.

40 Definiciones

Con los fines de esta solicitud, a menos que se indique otra cosa en la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen la terminología citada a continuación:

45 (1) Alquilo hace referencia tanto a cadenas carbonadas lineales y ramificadas como a grupos hidrocarbonados cíclicos. En una realización de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1-20, en otras realizaciones de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1-12, 1-10 o 1-8 átomos de carbono. En aún otra realización de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1-6 o 1-4 átomos de carbono. Se contemplan también otros intervalos de números de carbonos dependiendo de la localización del resto alquilo en la molécula.

50

Los ejemplos de alquilo C₁-C₁₀ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etylpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etylbutilo, 2-etylbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etyl-1-metilpropilo, 1-etyl-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etylhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₄ significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Puede hacerse referencia a los grupos alquilo cíclicos, que están englobados por el término "alquilo", como 60 "cicloalquilo" e incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos fusionados únicos o múltiples. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Los grupos alquilo y cicloalquilo descritos en la presente memoria pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno 65 o más restos seleccionados del grupo consistente en alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxilo, ariloxilo, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido

sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidroxina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, no protegidos o protegidos según sea necesario como es conocido por los expertos en la materia, por ejemplo como se enseña en Greene, et al., "Projective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 4^a edición, 2007.

- (2) Alquenilo hace referencia tanto a cadenas carbonadas lineales como ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es de 1-3. En otra realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es de 1. En una realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es de 2-20; en otras realizaciones de alquenilo, el número de átomos de carbono es de 2-12, 2-10, 2-8 o 2-6. En aún otra realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es de 2-4. Están también contemplados otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbonos dependiendo de la localización del resto alquenilo en la molécula.
- 15 Los grupos "alquenilo C₂-C₁₀" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 20 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 25 2-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.
- 30 (3) Alquinilo hace referencia tanto a cadenas carbonadas lineales como ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es de 1-3. En otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es de 1. En una realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es de 2-20; en otras realizaciones de alquinilo, el número de átomos de carbono es de 2-12, 2-10, 2-8 o 2-6. En aún otra realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es de 2-4. Están también contemplados otros 35 intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbonos dependiendo de la localización del resto alquenilo en la molécula.

Por ejemplo, el término "alquinilo C₂-C₁₀" como se usa en la presente memoria hace referencia a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y contiene al 40 menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-il, n-but-1-in-4-il, n-but-2-in-1-il, n-pent-1-in-1-il, n-pent-1-in-3-il, n-pent-1-in-4-il, n-pent-1-in-5-il, n-pent-2-in-1-il, n-pent-2-in-4-il, n-pent-2-in-5-il, 3-metilbut-1-in-3-il, 3-metilbut-1-in-4-il, n-hex-1-in-1-il, n-hex-1-in-3-il, n-hex-1-in-4-il, n-hex-1-in-5-il, n-hex-1-in-6-il, n-hex-2-in-1-il, n-hex-2-in-4-il, n-hex-2-in-5-il, n-hex-2-in-6-il, n-hex-3-in-1-il, n-hex-3-in-2-il, 3-metilpent-1-in-1-il, 3-metilpent-1-in-3-il, 3-metilpent-1-in-4-il, 3-metilpent-1-in-5-il, 4-metilpent-1-45 in-1-il, 4-metilpent-2-in-4-il o 4-metilpent-2-in-5-il y similares.

(4) Arilo hace referencia a una estructura de anillo carbocíclico aromático C₆-C₁₄ que tiene un anillo único o múltiples anillos fusionados. En algunas realizaciones, el anillo arilo puede estar fusionado con un anillo no aromático, siempre que el punto de unión a la estructura núcleo sea a través del anillo aromático. Los grupos arilo incluyen, 50 pero sin limitación, fenilo, bifenilo y naftilo. En algunas realizaciones, arilo incluye tetrahidronaftilo e indanilo. Los grupos arilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de halógeno, ciano, nitró, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halogenoalquilo, halogenoalquenilo, halogenoalquenilo, halogenoalquinilo, halogenocicloalquilo, halogenocicloalquenilo, alcoxilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, halogenoalcoxilo, halogenoalqueniloxilo, halogenoalquiniloxilo, cicloalcoxilo, cicloalqueniloxilo, 55 halogenocicloalcoxilo, halogenocicloalqueniloxilo, alquilitio, halogenoalquilitio, arilito, cicloalquilitio, halogenocicloalquilitio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo, alquinilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, halogenoalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo, halogenoalquenilsulfonilo, halogenoalquinilsulfonilo, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, dialquilamino, dialquenilamino, dialquinilamino o SF₅. En una realización 60 de arilo, el resto es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. En otra realización de arilo, el resto es fenilo.

(5) Alcoxilo hace referencia a -O-alquilo, en el que alquilo es como se define en (1).

65 (6) Aloxicarbonilo hace referencia a -C(=O)-O-alquilo, en el que alcoxilo es como se define en (5).

(7) Ciclo como prefijo (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo) hace referencia a una estructura de anillo cíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, cuyo alcance se pretende que sea separado y distinto de la definición de arilo anterior. En una realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es de 4-7 átomos de carbono. En otra realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es de 3-4. Se 5 contemplan también otros intervalos de números de carbonos dependiendo de la localización del resto ciclo en la molécula.

(8) Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La denominación "halógeno" (por ejemplo como se ilustra en el término halógenoalquilo) hace referencia a todos los grados de sustitución desde una sustitución única a 10 una sustitución perhalógeno (por ejemplo, como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH₂Cl), diclorometilo (-CHCl₂), triclorometilo (-CCl₃)).

(9) Heterociclo o heterocíclico hacen referencia a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 4 a 8 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que 15 tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar conectado por cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo.

20 (10) Heteroarilo hace referencia a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o 25 múltiples anillos fusionados, a condición de que el punto de conexión sea a través de un átomo de anillo heteroárlico. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tienilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzofuranilo y benzotienilo. Los anillos de heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos como se describen para arilo anteriormente.

30 Los grupos heterocíclicos o heteroárlicos monocíclicos ejemplares incluyen también, pero sin limitación, pirrolidinilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, 35 morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, 40 benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo), tetrahidroquinazolinilo y similares.

45 Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

A menos que se observe específicamente otra cosa o resulte evidente por el contexto, "agente activo" o "ingrediente activo" o "agente terapéutico", como se usan en esta memoria descriptiva, significan un compuesto de dihidroazol descrito.

50 El término "lugar" pretende significar un hábitat, terreno de cría, zona, material o entorno en que un parásito crece o puede crecer, incluyendo en o sobre un animal.

Síntesis de compuestos

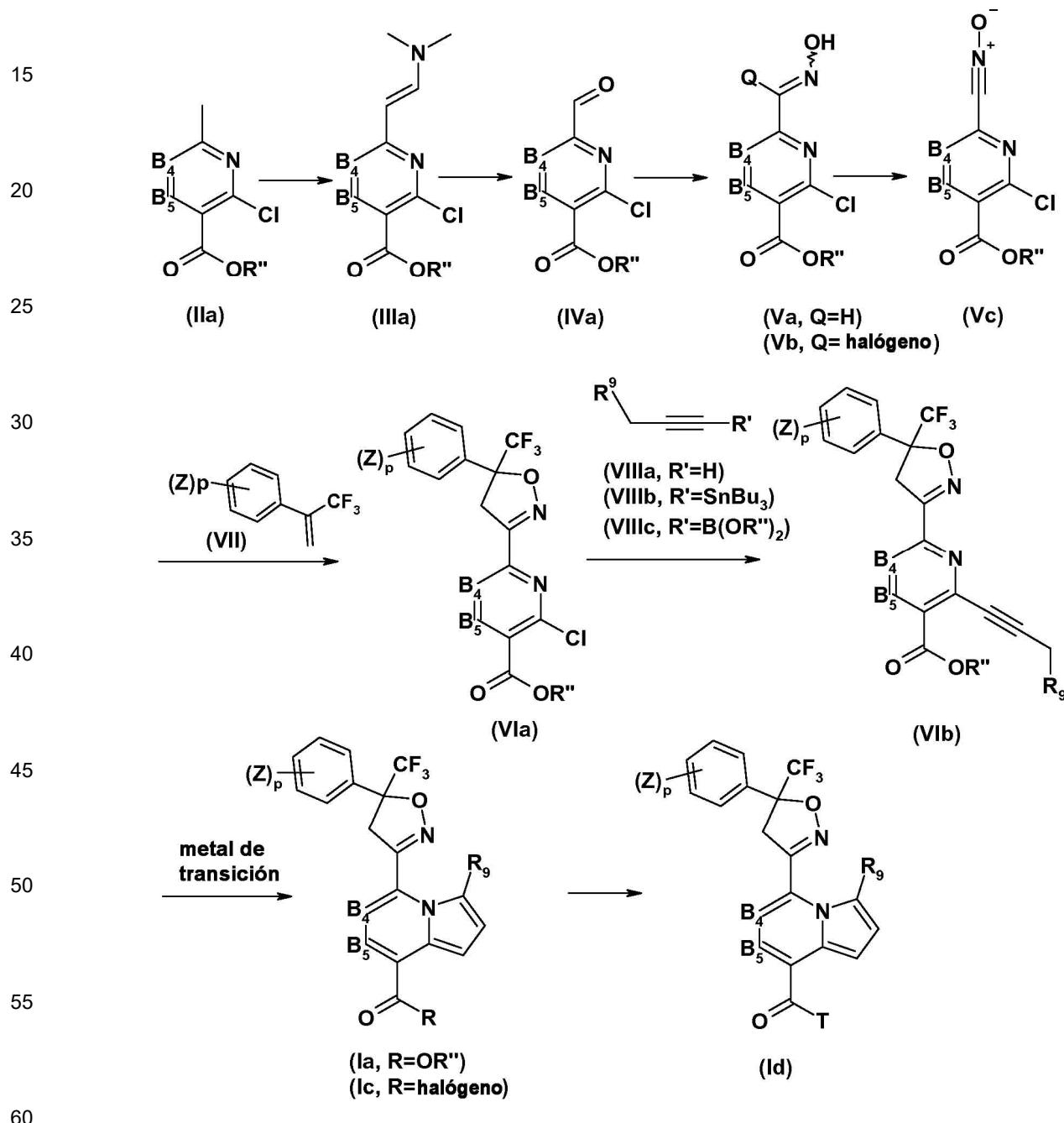
55 Los compuestos de dihidroazol de fórmula (I) pueden prepararse mediante procesos descritos en la presente memoria o mediante la adaptación de estos procesos o procesos conocidos en la materia para preparar compuestos con diferentes patrones de sustitución.

60 Por ejemplo, el Esquema 1 siguiente representa la preparación de compuestos de fórmula (I) en que G es G-2, B₁ y B₂ son C-H, B₃ es C-H o C-R₉, A₁ es oxígeno, A₂ es CH₂, R₁ es CF₃, X es un grupo fenilo opcionalmente sustituido e Y puede ser Y-1, Y-2, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8 o Y-9, en que R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente C=O, y R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₁₂, R₁₃ y n son como se definen anteriormente. Resultará evidente para los expertos en la materia que pueden protegerse ciertos grupos funcionales presentes en los compuestos usados en la síntesis, si es necesario, mediante 65 un grupo protector adecuado tal como un éster alquílico, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis (4^a edición)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007).

Además, resultará evidente para los expertos en la materia que las reacciones descritas pueden realizarse en disolventes adecuados dependiendo de las condiciones de la reacción. Los tiempos y temperaturas de reacción pueden optimizarse, produciendo el producto deseado con un buen rendimiento y pureza. Además, los productos finales e intermedios pueden aislarse y purificarse, si es apropiado, o llevarse a la siguiente etapa sin aislamiento y/o 5 purificación cuando sea posible. La purificación de los intermedios y productos puede realizarse mediante procedimientos adecuados, incluyendo procedimientos cromatográficos tales como cromatografía en columna ultrarrápida, HPLC y similares. La purificación de los intermedios y productos puede conseguirse también mediante cristalización de los intermedios y productos con un disolvente o mezcla de disolventes adecuados o una combinación de cristalización y cromatografía.

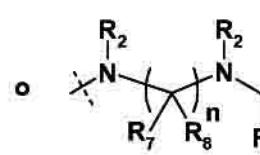
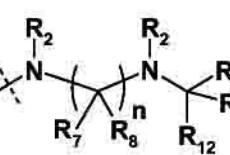
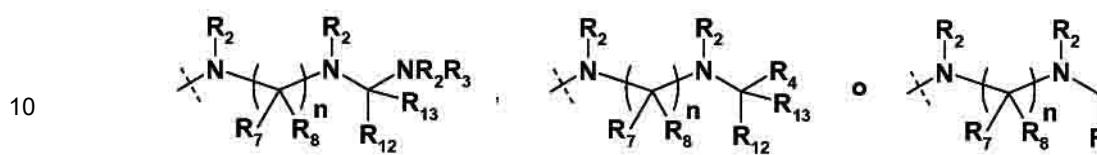
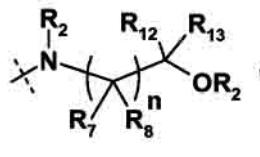
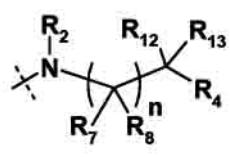
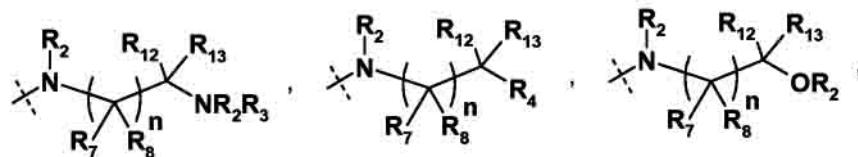
10

Esquema 1



en que R'' es H, alquilo o PG;

65 en que T es NR₂R₃,



en que R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₁₂, R₁₃ y n son como se definen anteriormente.

- 15 La reacción de un derivado del ácido 2-halogeno-6-metilnicotínico de fórmula (IIa) en que R" es H o un grupo protector de hidroxilo (PG) incluyendo, pero sin limitación, un compuesto de ácido 2-cloro-6-metilnicotínico, con un dialquilacetal de dialquiformamida, incluyendo dimetilacetal de dimetilformamida, produce un derivado de ácido 2-halogeno-6-(2-dialquilaminovinil)nicotínico de fórmula (IIIa). Se describen otros grupos protectores adecuados de 20 grupos hidroxilo que pueden usarse en "Protective Groups in Organic Synthesis (4^a edición)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007). Pueden encontrarse ejemplos de dicha transformación en la bibliografía tal como en *Tetrahedron Letters*, 1994, 35, 219-222 ("A mild method for the conversion of activated aryl metil groups to carboxaldehydes via the uncatalyzed periodate cleavage of enamines" de M.G. Vetelino y J. W. Coe). Si es necesario, el grupo carboxilo del derivado de ácido nicotínico puede protegerse 25 antes de la reacción incluyendo, pero sin limitación, como un éster tal como éster metílico del ácido 2-cloro-6-metilnicotínico

- 30 Los aldehídos de fórmula (IVa) pueden prepararse mediante escisión oxidativa del resto alqueno del compuesto de fórmula (IIIa). Dicha transformación es bien conocida por los expertos en la materia y puede realizarse, por ejemplo, con ozono, permanganato de potasio y metaperyodato de sodio. El proceso puede llevarse a cabo opcionalmente en un disolvente tal como cloruro de metileno, dietiléter o cloroformo y generalmente a temperaturas entre aproximadamente -100 y aproximadamente 100 °C. Se encuentra un resumen de dichos procedimientos en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág. 595-596.

- 35 La reacción del derivado de ácido formilnicotínico de fórmula (IVa) con hidroxilamina proporciona el derivado de 2-halogeno-6-hidroxiiminometilpiridina de fórmula (Va).

- 40 El tratamiento del derivado de 2-halogeno-6-hidroxiiminometilpiridina de fórmula (Va) con un reactivo halogenante procurando el intermedio de clorooxima de fórmula (Vb), seguido de tratamiento con un derivado de vinilbenceno de fórmula (VII) incluyendo, pero sin limitación, 1,3-bisfluorometil-5-(1-trifluorometilvinil)benceno o 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometilvinil)benceno, proporciona el anillo de isoxazolina en el compuesto de fórmula (VIa). La reacción prosigue mediante una reacción de cicloadición [3+2] 1,3-dipolar del derivado de vinilbenceno de fórmula (VII) con 45 un intermedio de óxido de nitrilo de fórmula (Vc), que se produce mediante la deshidrohalogenación del intermedio de clorooxima de fórmula (Vb). En algunas realizaciones, puede conducirse la reacción en presencia de una base adecuada, incluyendo una base amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-etilmorfolina, piridina y similares, para facilitar la formación del compuesto de óxido de nitrilo de fórmula (Vc). Los reactivos halogenantes adecuados incluyen, pero sin limitación, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, hipoclorito de sodio, clorammina-T y similares.

- 50 Está disponible una vista general de dichas reacciones de cicloadición [3+2] 1,3-dipolar en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6^a edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pág. 1187-1192 y referencias citadas en el mismo.

- 55 La formación del grupo bicíclico G-2 en los compuestos de fórmula (Ia-d) puede conseguirse mediante el tratamiento de un derivado de piridina 2-alquinilsustituido de fórmula (VIb) con un catalizador metal de transición tal como, pero sin limitación, cobre (I), platino (II), plata u oro, en un disolvente adecuado. Se describen en la bibliografía ejemplos de dicha cicloisomerización catalizada por metal de transición para formar una estructura heterocíclica (V. Gevorgyan *et al.*, *Organic Letters*, 2008, 10, 2307-2310; 2007, 9, páginas 3433-3436; *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 2074-2075; *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 12050-12051; *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 9868-9878; Y. Liu *et al.*, *Organic Letters*, 2007, 9, 409-412 y 4323-4326; *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 7783-7786; A. Hayford *et al.*, *Organic Letters*, 2005, 7, 4305-4308; R. Sarpong *et al.*, *Organic Letters*, 2007, 9, 1169-1171 y 4547-4550; 2007, 9, 1169-1171M-M. Cid *et al.*, *Organic Letters*, 2009, 11, 4802-4805; L. Sun *et al.*, "Organic Process Research & Development", 2007, 11, 1246-250).

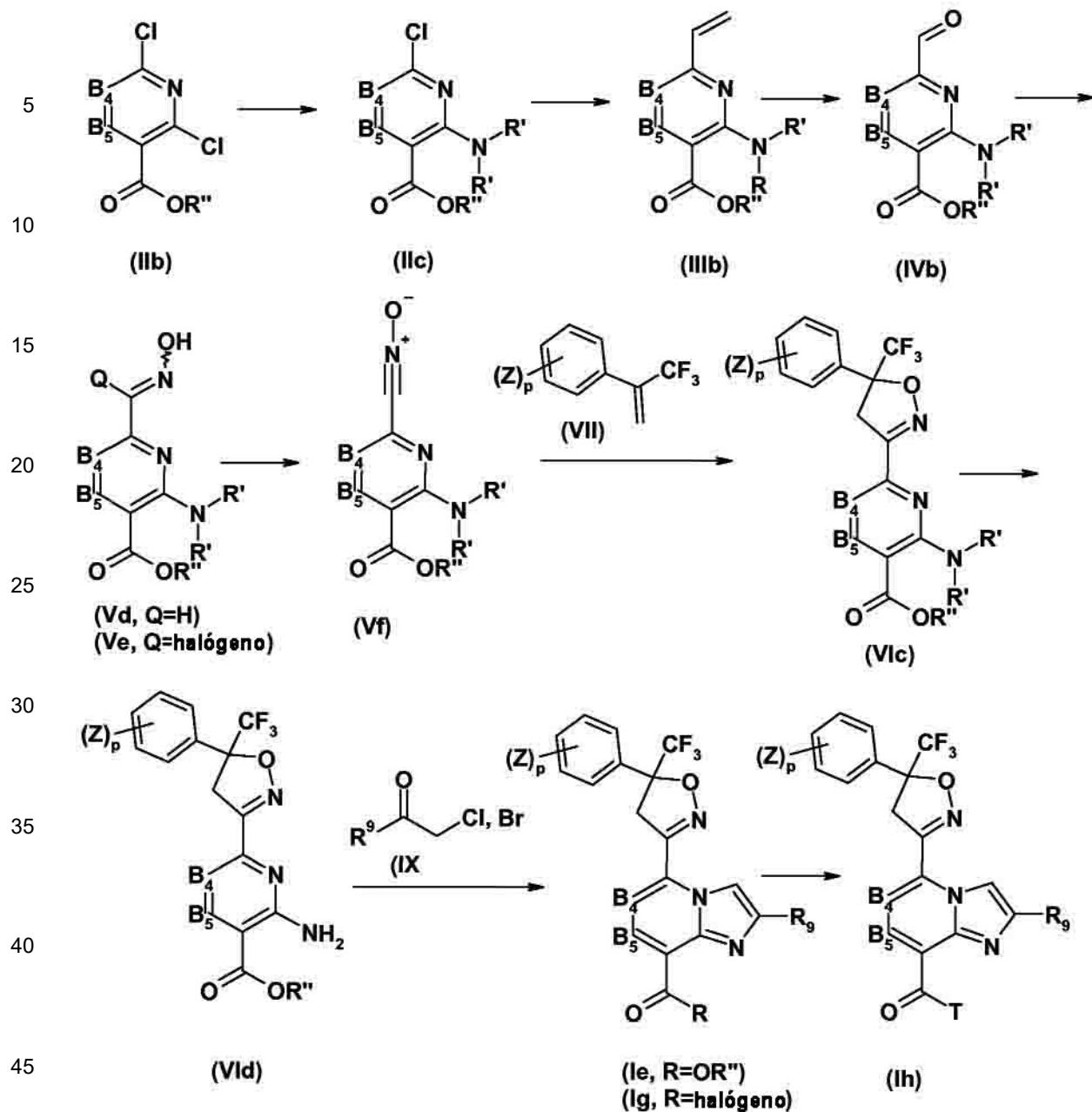
60 El compuesto 2-alquinilsustituido de fórmula (VIb) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de un

- derivado de ácido 2-halogenonicotínico de fórmula (Vla) con un compuesto de alquino opcionalmente sustituido de fórmula (VIIla-c) y un catalizador de paladio. Los expertos en la materia reconocerán a esta reacción de acoplamiento, cuando el alquino sustituido es un compuesto de fórmula (VIIla), como una reacción de acoplamiento de *Sonogashira*. Véase, por ejemplo, K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, "A convenient synthesis of acetylenes: 5 catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines". *Tetrahedron Letters*, 1975, 16, 4467-4470. Cuando el alquino sustituido es un compuesto de fórmula (VIIlb), incluyendo un compuesto de estannano de alquinilo, esta reacción de acoplamiento se conoce como reacción de acoplamiento de *Stille*. Véanse, por ejemplo, D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 3636 y J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524. Se encuentra también una descripción de dichos procedimientos en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6^a edición)", Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007) pág. 792-795. Cuando el alquino sustituido es un compuesto de fórmula (VIIlc) incluyendo, pero sin limitación, éster de alquinilboronato o un compuesto de ácido borónico, esta reacción de acoplamiento se conoce como la reacción de acoplamiento de *Suzuki-Miyaura*. Pueden encontrarse ejemplos de dicha reacción en A. Coehlo *et al.*, *Synlett*, 2002, 12, 2062-2064, y se describe una vista general en N. Miyaura, A. 10 Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457-2483. El disolvente para usar en la reacción incluye, por ejemplo pero sin limitación, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares, hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano y similares, disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares. La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de 0 a 200 °C, preferiblemente en el intervalo de 20 a 120 °C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 72 horas.
- 20 Si se desea, el grupo carboxilo presente en el compuesto de fórmula (Ia) puede desprotegerse y acoplarse con una amina adecuada usando condiciones de acoplamiento bien conocidas, proporcionando el compuesto deseado de fórmula (Id). Están disponibles muchos procedimientos para formar enlaces amida entre un derivado de ácido carboxílico de fórmula (Ib) y una amina con el uso de agentes de acoplamiento. Se han desarrollado procedimientos 25 que usan reactivos tales como carbodiimidas como agentes de acoplamiento de amida. Estas carbodiimidas incluyen, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y similares. Pueden usarse también otros agentes de acoplamiento de amida conocidos en la materia tales como 1-etoxicarbonil-2-dihidroquinolina (EEDQ), reactivos basados en fosfonio (por ejemplo, hexafluorofosfato de fosfonio (BOP) y otros) o uronio (por ejemplo TBTU, HATU y otros) para formar 30 los enlaces amida. Además, pueden utilizarse también anhídridos para formar el enlace amida deseado. Se han usado también catalizadores tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y derivados del mismo. Se encuentra un resumen de dichos procedimientos en "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, VCH Publishers (1989) pág. 972-972. Está también disponible una vista general de dichas transformaciones en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6^a edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-35 Interscience Publishers, (2007), pág. 1431-1434.

Es otra reacción general para la preparación de derivados de amida tales como el compuesto de fórmula (Id) el tratamiento de haluros de acilo tales como el compuesto de fórmula (Ic) con una amina. Dichas transformaciones son bien conocidas por los expertos en la materia y está disponible una vista general de dichas transformaciones en 40 "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6^a edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pág. 1427-1429.

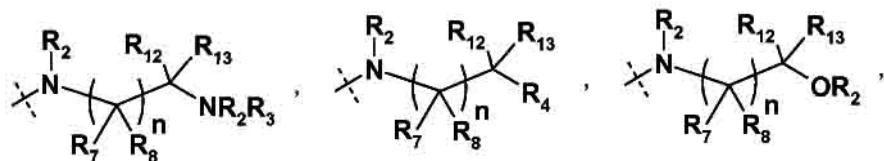
Pueden prepararse mediante el proceso mostrado en el Esquema 2 siguiente compuestos de fórmula (I) en que G es G-2, B₁ es N, B₃ es C-H, B₂ es C-H o C-R₁₇, A₁ es oxígeno, A₂ es CH₂, R₁ es CF₃, X es un grupo fenilo 45 opcionalmente sustituido e Y puede ser Y-1, Y-2, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8 o Y-9, en que R₁₀ y R₁₁ forman conjuntamente C=O y R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₁₂, R₁₃ y n son como se definen anteriormente.

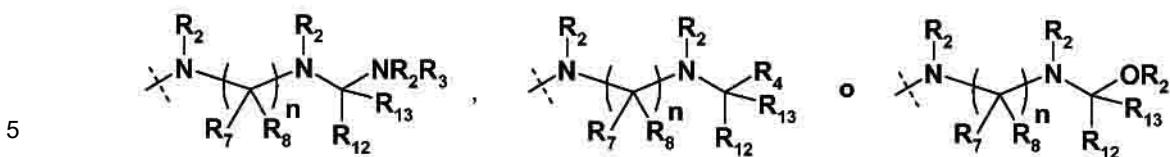
Esquema 2



en que R' es H o PG;

en que R" es H, alquilo o PG; en que T es NR_2R_3 ,





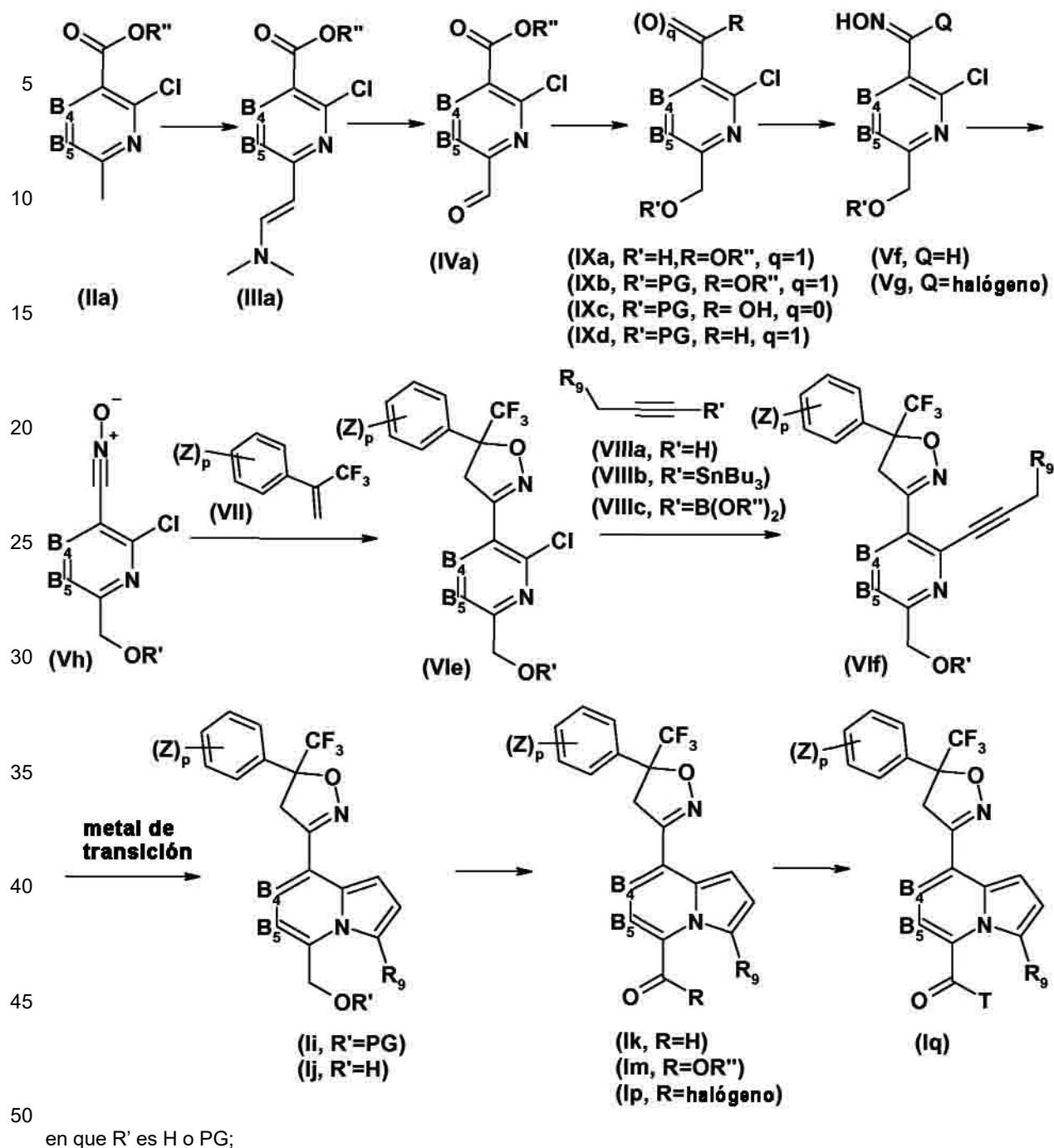
en que R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{12} , R_{13} y n son como se definen anteriormente.

- 15 Se hace reaccionar un derivado de ácido A 2,6-dihalogenonicotínico de fórmula (IIb) en que R'' es H o un grupo protector de hidroxilo (PG) incluyendo, pero sin limitación, ácido 2,6-dicloronicotínico que puede protegerse si es necesario, con hidróxido de amonio u otro equivalente de amina adecuado en un disolvente adecuado, proporcionando un derivado de ácido 2-amino-6-halogenonicotínico de fórmula (IIC) tal como ácido 2-amino-6-cloronicotínico en que R' es H o un derivado protegido del mismo. Se describen los grupos protectores adecuados de grupos hidroxilo que pueden usarse en "Protective Groups in Organic Synthesis (4^a edición)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007). Véase para ejemplos de dichas transformaciones Y. Wensheng et al., "Schering Corp. and Pharmacopeia Drug Discovery", WO2006088836.
- 20 20 Se acopla el producto de fórmula (IIC) con un reactivo de metal vinílico en presencia de un catalizador adecuado tal como un catalizador de paladio, produciendo un compuesto de fórmula (IIIb) tal como ácido 2-amino-6-vinilnicotínico en que R' y R'' son H o un derivado protegido del mismo en que R' y/o R'' es PG. Cuando se usan reactivos de vinilestannano, esta reacción de acoplamiento se conoce como reacción de acoplamiento de *Stille* en las referencias bibliográficas citadas anteriormente. El grupo 2-amino puede protegerse si se requiere, en que R' son grupos protectores de amino (PG) como se definen en "Protective Groups in Organic Synthesis (4^a edición)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pág. 696-926. Los aldehídos de fórmula (IVb) pueden prepararse como en el esquema 1 mediante escisión oxidativa del resto alqueno del compuesto de fórmula (IIIb).
- 25 30 La reacción del derivado de ácido formilnicotínico de fórmula (IVb) con hidroxilamina o un equivalente de hidroxilamina proporciona el derivado de hidroxiiminometilpiridina de fórmula (Vd). Un tratamiento similar del derivado de hidroxiiminometilpiridina de fórmula (Vd) como en el esquema 1 con un reactivo halogenante, procurando un intermedio de clorooxima de fórmula (Ve) seguido de tratamiento con un derivado de vinilbenceno de fórmula (VII), proporciona el anillo de isoxazolina en el compuesto de fórmula (Vlc) a través de una reacción de 35 cicloadición [3+2] 1,3-dipolar del derivado de vinilbenceno de fórmula (VII) con un intermedio de óxido de nitrilo de fórmula (Vf).

- 40 La eliminación de cualquier grupo protector de amina, si se requiere, puede conseguirse mediante procedimientos estándares conocidos por los expertos en la materia como se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis (4^a edición)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pág. 696-926. El tratamiento del compuesto de aminopiridina de fórmula (VId) con un compuesto de α -halogenocarbonilo incluyendo, pero sin limitación, α -cloroacetaldehído, proporciona el grupo aromático bicíclico G-2 en que B_1 es nitrógeno presente en el compuesto de fórmula (Ie-g). La desprotección del grupo ácido carboxílico, si se requiere, seguida de acoplamiento con un grupo amino deseado de forma similar al procedimiento descrito en el esquema 1, 45 produce los compuestos de fórmula (Ih).

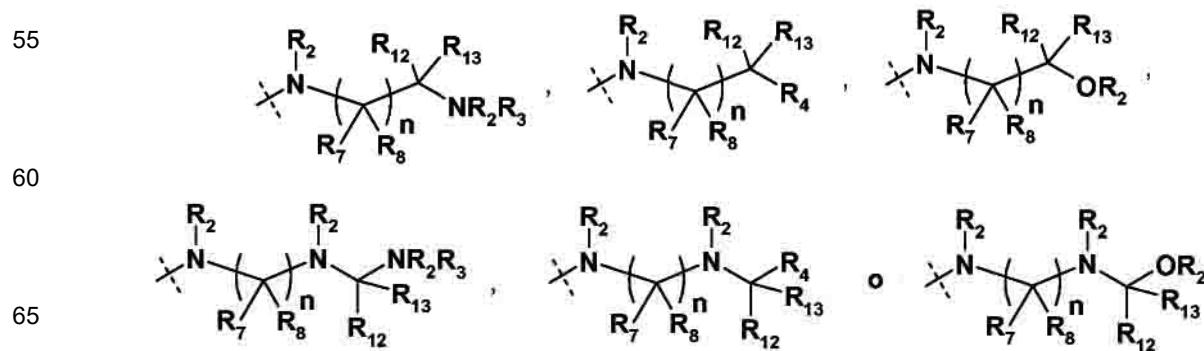
- Mediante el proceso mostrado en el Esquema 3 siguiente pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en que G es G-1, B_1 es C-H o C- R_{14} , B_2 y B_3 son C-H, A_1 es oxígeno, A_2 es CH₂, R_1 es CF₃, X es un grupo fenilo opcionalmente sustituido e Y puede ser Y-1, Y-2, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8 o Y-9, en que R_{10} y R_{11} forman conjuntamente C=O y R_2 , 50 R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{12} , R_{13} y n son como se definen anteriormente.

Esquema 3



en que R' es H o PG ;

en que R" es H, alquilo o PG; en que T es NR₂R₃,



en que R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₁₂, R₁₃ y n son como se definen anteriormente.

Los aldehídos de fórmula (IVa) pueden prepararse siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Esquema 1. Puede lograrse la reducción selectiva del aldehído de fórmula (IVa) mediante tratamiento con un agente reductor tal como, pero sin limitación, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, L-SELECTRIDE® (tri-sec-butil(hidruro)borato de litio), decaborano y similares, produciendo derivados alcohólicos de fórmula (IXa). Se encuentra un resumen de dichos procedimientos en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág. 527-536. El disolvente para usar en la reacción incluye, por ejemplo pero sin limitación, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares. La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78 a 150 °C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 80 °C y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 1 a 72 horas.

El grupo hidroxilo presente en los derivados alcohólicos de fórmula (IXa) puede protegerse, procurando compuestos de fórmula (IXb), con un grupo protector apropiado (PG) tal como, pero sin limitación, siliéteres como *terc*-butildimetilsilicio (tBDMs) y similares. Se da una vista general de los procedimientos disponibles para proteger el grupo hidroxilo en "Protective Groups in Organic Synthesis (4^a edición)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pág. 16-299.

20 El grupo ácido o éster presente en los compuestos de fórmula (IXb) puede reducirse mediante tratamiento con un agente reductor tal como, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio y similares, procurando derivados alcohólicos de fórmula (IXc) o procurando directamente derivados de aldehído de fórmula (IXd) con un agente reductor tal como, pero sin limitación hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). La reacción se efectúa habitualmente en un disolvente tal como dialquiléter (por ejemplo, dietiléter) o tetrahidrofurano (THF) y generalmente a temperaturas entre aproximadamente -100 y aproximadamente 40 °C. Se encuentra un resumen de dichos procedimientos en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág. 548-552.

30 El grupo hidroxilo presente en los derivados de fórmula (IXc) puede oxidarse, procurando aldehídos de fórmula (IXd), mediante tratamiento con agentes oxidantes tales como, pero sin limitación, reactivos basados en dimetilsulfóxido (DMSO), reactivos de radical nitroxilo como 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO), reactivos de yodo hipervalente como 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona (el denominado reactivo peryodinano de *Dess-Martin*) y similares. Está disponible una vista general de dichas transformaciones en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6^a edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), sección 19-3 "Oxidation or Dehydrogenation of Alcohols to Aldehydes and Ketones" pág. 1715-1728.

40 La reacción de los derivados de aldehído de fórmula (IXd) con hidroxilamina o un equivalente de hidroxilamina proporciona los derivados de hidroxiiminometilpiridina de fórmula (Vf). Un tratamiento similar del derivado de hidroxiiminometilpiridina de fórmula (Vf) como en el esquema 1 con un agente halogenante procurando el intermedio de clorooxima de fórmula (Vg), seguido de tratamiento con un derivado de vinilbenceno de fórmula (VII), proporciona el anillo de isoxazolina en el compuesto de fórmula (Vle) a través de una reacción de cicloadición [3+2] 1,3-dipolar del derivado de vinilbenceno de fórmula (VII) con un intermedio de óxido de nitrilo de fórmula (Vh).

45 El compuesto alquinilsustituido de fórmula (Vlf) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de un halogenoderivado de fórmula (Vle) con un compuesto de alquino opcionalmente sustituido de fórmula (VIIIa-c) y un catalizador de paladio usando una metodología similar a la descrita en el Esquema 1.

50 Puede conseguirse la formación del grupo bicíclico G-1 en los compuestos de fórmula (li-j) mediante tratamiento de un derivado de piridina alquinilsustituido de fórmula (Vlf) con un catalizador metal de transición tal como, pero sin limitación, cobre (I), platino (II), plata u oro en un disolvente adecuado usando una metodología similar a la descrita en el Esquema 1.

55 Puede conseguirse la retirada del grupo protector de hidroxilo presente en los compuestos de fórmula (li) procurando derivados alcohólicos de fórmula (lj) mediante procedimientos estándares conocidos por los expertos en la materia. Puede encontrarse un resumen de dichos procedimientos en "Protective Groups in Organic Synthesis (4^a edición)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pág. 16-299.

60 El grupo hidroxilo presente en los derivados de fórmula (lj) puede oxidarse, procurando derivados de aldehído de fórmula (lk), mediante tratamiento con agentes oxidantes tales como, pero sin limitación, aquellos descritos anteriormente, procurando compuestos de fórmula (IXd). El grupo hidroxilo presente en los derivados de fórmula (lj), o los derivados de aldehído de fórmula (lk), puede oxidarse procurando el ácido de fórmula (ln) mediante tratamiento con agentes oxidantes tales como, pero sin limitación, permanganato de potasio, ácido crómico y una combinación de tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) y clorito de sodio. Está disponible una vista general de dichas transformaciones en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6^a edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), sección 19-22 "Oxidation of Primary

"Alcohols to Carboxylic Acids or Carboxylic Esters" pág. 1768-1769 y sección 19-23 "Oxidation of Aldehydes to Carboxylic Acids" pag.1769-1773.

El acoplamiento del derivado de ácido de fórmula (In) o del derivado de acilo de fórmula (Ip) con un grupo amino 5 deseado de forma similar al procedimiento descrito en el Esquema 1 produce el compuesto de fórmula (Iq).

Se entenderá por los expertos en la materia que pueden usarse reactivos y condiciones alternativos para producir compuestos con diferentes patrones de sustitución.

- 10 La invención contempla adicionalmente separar los enantiómeros de la presente invención total o parcialmente o sintetizar compuestos enantioméricamente enriquecidos de la invención. La composición puede prepararse separando los enantiómeros total o parcialmente por procedimientos estándares, por ejemplo, mediante resolución química usando un ácido ópticamente activo o mediante el uso de cromatografía en columna o cromatografía en columna en fase inversa, usando una fase estacionaria sustancialmente activa ópticamente (o "quiral") como es 15 conocido por los expertos en la materia. La formación y/o aislamiento de enantiómeros específicos de un compuesto no es rutinario, y no hay procedimientos generales que puedan usarse para obtener enantiómeros específicos de todos los compuestos. Los procedimientos y condiciones usados para obtener enantiómeros específicos de un compuesto deben determinarse para cada compuesto específico. Los compuestos descritos enantioméricamente enriquecidos pueden obtenerse también a partir de precursores enantioméricamente enriquecidos.

20

Composiciones veterinarias

La presente invención proporciona la formación de composiciones parasiticidas que comprenden los compuestos de dihidroazol descritos en el presente documento. La composición de la invención puede estar también en una 25 variedad de formas que incluyen, pero sin limitación, formulaciones orales, formulaciones inyectables y formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas. Se pretende administrar las formulaciones a un animal que incluye, pero sin limitación, mamíferos, aves y peces. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, seres humanos, bovinos, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, asnos, perros, gatos y otros mamíferos de ganadería o domésticos. Los ejemplos de aves incluyen pavos, pollos, avestruces y otras aves de corral o 30 domésticas.

La composición de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como cebos (véase por ejemplo la patente de Estados Unidos nº 4.564.631), suplementos dietéticos, trociscos, pastillas para chupar, masticables, comprimidos, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones 35 acuosas u oleosas, formulaciones de poción oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elixires, formulaciones entéricas o pastas. Pueden prepararse composiciones pretendidas para uso oral según cualquier procedimiento conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente en agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones 40 farmacéuticamente elegantes y agradables.

Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; 45 agentes de granulación y disgregación, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, y proporcionar así una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como 50 monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden recubrirse también mediante la técnica descrita en las patentes de Estados Unidos nº 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874, formando comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral pueden ser cápsulas de gelatina, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas pueden ser también 55 cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o disolventes miscibles tales como propilenglicol, polietilenglicoles (PEG) y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

60 Las composiciones de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua o agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los ésteres parciales 65 con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes y/o conservantes.

En una realización de la formulación, la composición de la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son bien adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotelosioactivo. Son líquidos 5 translúcidos e isotrópicos.

Las microemulsiones están compuestas por dispersiones estables de microgotitas de fase acuosa en fase oleosa, o al contrario de microgotitas de fase oleosa en fase acuosa. El tamaño de estas microgotitas es menor de 200 nm (de 10 1.000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfásica está compuesta por una alternancia de moléculas tensioactivas (TA) y cotelosioactivas (Co-TA) que, al reducir la tensión interfásica, permite que se forme espontáneamente la microemulsión.

En una realización de la fase oleosa, puede formarse la fase oleosa a partir de aceites minerales o vegetales, a partir de glicéridos poliglicosilados insaturados o triglicéridos, o como alternativa a partir de mezclas de dichos 15 compuestos. En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa comprende triglicéridos; en otra realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. En otra realización de la fase oleosa, representará un intervalo de % v/v seleccionado del grupo consistente en de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 % y de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 % v/v de la microemulsión.

20 La fase acuosa incluye, por ejemplo, agua o derivados de glicol tales como propilenglicol, glicoléteres, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados de glicol, se selecciona el glicol del grupo consistente en propilenglicol, dietilenglicolmonoetileter, dipropilenglicolmonoetileter y mezclas de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 % v/v de la microemulsión.

25 Los tensioactivos de la microemulsión incluyen dietilenglicolmonoetileter, dipropilenglicolmonometileter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicosilizados o dioleato de poliglicero-6. Además de estos tensioactivos, los cotelosioactivos incluyen alcoholes de cadena corta tales como etanol y propanol.

30 Algunos compuestos son comunes a los tres componentes discutidos anteriormente, concretamente fase acuosa, tensioactivo y cotelosioactivo. Sin embargo, está dentro del nivel de conocimientos del profesional usar compuestos diferentes para cada componente de la misma formulación. En una realización de la cantidad de tensioactivo/cotelosioactivo, la relación de cotelosioactivo a tensioactivo será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra realización de la cantidad de cotelosioactivo, habrá de aproximadamente 25 a 35 aproximadamente 75 % v/v de tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55 % v/v de cotelosioactivo en la microemulsión.

40 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo, agentes amargantes y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico u otros conservantes conocidos.

45 Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida de origen natural, 50 por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo 55 monooleato de polietilenosorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes amargantes, tales como aquellos expuestos anteriormente.

60 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, amargantes, aromatizantes y colorantes.

65 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante, un agente o agentes

aromatizantes y/o un agente o agentes colorantes.

En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de pasta. Los ejemplos de realizaciones en forma pasta incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos nº 6.787.342 y 5 7.001.889. Además del compuesto de dihidroazol descrito, la pasta puede contener también sílice pirógena, un modificador de la viscosidad, un portador, opcionalmente un absorbente y opcionalmente un colorante, estabilizador, tensioactivo o conservante.

El proceso para preparar una formulación de pasta comprende las etapas de:

- 10 (a) disolver o dispersar el compuesto de dihidroazol en el portador por mezclado;
- (b) añadir la sílice pirógena al portador que contiene el compuesto de dihidroazol disuelto y mezclar hasta que se dispersa la sílice en el portador;
- (c) permitir que el intermedio formado en (b) sedimente durante un tiempo suficiente para permitir que escape el aire atrapado durante la etapa (b); y
- 15 (d) añadir el modificador de la viscosidad al intermedio con mezclado, produciendo una pasta uniforme.

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

En una realización de la formulación, la formulación es una pasta que contiene compuesto de dihidroazol, sílice 20 pirógena, un modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante y un portador hidrófilo que es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido.

La pasta puede incluir también, pero sin limitación, un modificador de la viscosidad incluyendo PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, monooleato de polioxietilen-(20)-25 sorbitán (POLYSORBATE 80 o TWEEN 80) y poloxámeros (por ejemplo, PLURONIC L 81); un absorbente incluyendo carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón y celulosa y sus derivados y un colorante seleccionado del grupo consistente en dióxido de titanio, óxido de hierro y azul FD&C nº 1 ALUMINUM LAKE.

Las composiciones pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril o una solución 30 inyectable. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación estéril inyectable puede ser también una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables 35 que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Pueden usarse también codisolventes tales como etanol, propilenglicol, glicerolformal o polietilenglicoles. Pueden usarse conservantes tales como fenol o alcohol bencílico.

Además, se emplean convencionalmente aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite insípido no volátil incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. 40 Ademá, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones de vertido dorsal continuo ("pour-on"), soluciones y suspensiones de vertido dorsal puntual ("spot-on"), e inmersiones y pulverizadores. La aplicación tópica de un compuesto inventivo o de una 45 composición que incluye al menos un compuesto inventivo entre los agentes activos de la misma, en forma de una composición de vertido dorsal puntual o dorsal puede permitir que el compuesto inventivo sea absorbido a través de la piel consiguiendo niveles sistémicos, o distribuido a través de las glándulas sebáceas o sobre la superficie de la piel, consiguiendo los niveles por todo el pelaje. Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas sebáceas, pueden actuar como depósito, con lo que puede haber un efecto de larga duración (hasta varios meses). 50 Las formulaciones de vertido dorsal puntual se aplican típicamente en una región localizada a la que se hace referencia como una zona relativamente pequeña en el animal en lugar de una gran porción de la superficie del animal. En una realización de una región localizada, la localización está entre los hombros. En otra realización de una región localizada, es una franja, por ejemplo una franja de la cabeza a la cola del animal.

55 Se describen formulaciones de vertido dorsal continuo en la patente de Estados Unidos nº 6.010.710. En algunas realizaciones, las formulaciones de vertido dorsal puntual pueden ser oleosas, y comprenden generalmente un diluyente o vehículo y también un disolvente (por ejemplo un disolvente orgánico) para el ingrediente activo si este último no es soluble en el diluyente. En otras realizaciones, las formulaciones de vertido dorsal puntual pueden ser formulaciones no oleosas incluyendo basadas en alcohol.

60 Los disolventes orgánicos que pueden usarse en la invención incluyen, pero sin limitación, citrato de acetiltrubutilo, ésteres de ácido graso tales como éster dimetílico, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol-n-butiléter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicolmonoétiléter, etilenglicolmonometiléter, monometilacetamida, dipropilenglicolmonometiléter, polioxietenglicoles líquidos, 65 propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dietilenglicolmonoétiléter, propilenglicolmonometiléter, propilenglicolmonoétiléter, etilenglicol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como

CERAPHYL 230), triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsufóxido, amidas orgánicas incluyendo dimetilformamida y dimetilacetamida y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

- 5 En una realización de la invención, el portador farmacéutica o veterinariamente aceptable de la formulación comprende alcoholes C₁-C₁₀ o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares), ácidos grasos saturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo, diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos tales como triacetina), glicoles, glicoléteres, glicolésteres o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversas purezas (PEG) o monoésteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo, dietenglicolmonoetíler) o mezclas de los mismos.

Como vehículo o diluyente, puede hacerse mención a aceites vegetales tales como, pero sin limitación, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, aceites de coco, etc.; aceites minerales tales como, pero sin limitación, vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o, como alternativa, triglicéridos de cadena media (tales como C₈ a C₁₂).

- 15 20 En otra realización de la invención, puede añadirse un agente emoliente y/o dispersante y/o formador de película. En una realización, el agente emoliente y/o dispersante y/o formador de película son aquellos agentes seleccionados del grupo consistente en:

(a) polivinilpirrolidona, polivinilalcoholes, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol 25 bencílico, 2-pirrolidonas incluyendo, pero sin limitación, N-metilpirrolidona, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados, lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como aceites de polidimethylsiloxano (PDMS)), por ejemplo aquellos que contienen funcionalidades de silanol, o un aceite 45V2;

30 (b) tensioactivos aniónicos tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; esteearato de calcio, esteearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio); dodecilbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, aquellos derivados de aceite de coco);

35 (c) tensioactivos catiónicos tales como sales de amonio cuaternario hidrosolubles de fórmula N⁺R'R''R'''R''''Y⁻, Y⁻ en que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y⁻ es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los tensioactivos catiónicos que pueden usarse,

40 (d) sales de amina de fórmula N⁺HR'R''R''' en que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina está entre los tensioactivos catiónicos que pueden usarse,

(e) tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitán que están opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo, POLYSORBATE 80), alquiléteres polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tales como 45 polioxipropilenestirenéter; esteárate de polietilenglicol, derivados de aceite de ricino polioxietilenados, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

(f) tensioactivos anfotéricos tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o
50 (g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

El disolvente se usará en proporción a la concentración del compuesto de dihidroazol y su solubilidad en este disolvente. Se buscará tener el volumen menor posible. El vehículo constituye la diferencia hasta 100 %.

55 En una realización de la cantidad de emoliente, se usa el emoliente en una proporción de 0,1 a 50 % y de 0,25 a 5 % en volumen.

En otra realización de la invención, la composición puede estar en una solución lista para usar para aplicación tópica 60 localizada, incluyendo una formulación de vertido dorsal puntual, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 6.395.765. Además del compuesto de dihidroazol, la solución puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

En una realización de la cantidad de inhibidor de la cristalización, el inhibidor de la cristalización puede estar 65 presente en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 % (p/v) en la composición. En otras realizaciones, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente 1 a

aproximadamente 20 % (p/v) y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 %. Son inhibidores aceptables aquellos cuya adición a la formulación inhibe la formación de cristales cuando se aplica la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir compuestos que funcionan como inhibidores de la cristalización distintos de los enumerados en la presente memoria. En estas realizaciones, puede determinarse la idoneidad de un 5 inhibidor de la cristalización mediante una prueba en que se depositan 0,3 ml de una solución que comprende un 10 % (p/v) de compuesto de dihidroazol en el portador líquido y un 10 % del inhibidor sobre un portaobjetos de vidrio a 20 °C, y se permite reposar durante 24 horas. Se observa entonces el portaobjetos a simple vista. Son inhibidores aceptables aquellos cuya adición proporciona pocos (por ejemplo menos de 10) o ningún cristal.

10 En una realización, el disolvente orgánico tiene una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 35, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 o de aproximadamente 20 a aproximadamente 30. En otras realizaciones, el disolvente tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10. El contenido de este disolvente orgánico en la composición global complementará hasta 100 % la composición.

15 Como se discute anteriormente, el disolvente puede comprender una mezcla de disolventes, incluyendo una mezcla de un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico. En una realización, el codisolvente orgánico tiene un punto de ebullición de menos de aproximadamente 300 °C o menos de aproximadamente 250 °C. En otras realizaciones, el codisolvente tiene un punto de ebullición de menos de aproximadamente 200 °C o menos de aproximadamente 130 20 °C. En aún otra realización de la invención, el codisolvente orgánico tiene un punto de ebullición de menos de aproximadamente 100 °C, o menos de aproximadamente 80 °C. En aún otras realizaciones, el codisolvente orgánico tendrá una constante dieléctrica en el intervalo seleccionado del grupo consistente en aproximadamente 2 a 25 aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40, o típicamente de aproximadamente 20 a aproximadamente 30. En algunas realizaciones de la invención, el codisolvente puede estar presente en la composición a una relación de codisolvente orgánico/disolvente orgánico (p/p) de aproximadamente 1/15 a aproximadamente 1/2. En algunas realizaciones, el codisolvente es volátil para actuar como promotor del secado, y es miscible con agua y/o con el disolvente orgánico.

La formulación puede comprender también un agente antioxidante que se pretende que inhiba la oxidación al aire, 30 estando presente este agente a una proporción seleccionada en el intervalo consistente en aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1 % (p/v) y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 %.

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

35 (a) polivinilpirrolidona, polivinilalcoholes, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicos de diversas purezas, alcohol bencílico, 2-pirrolidonas incluyendo, pero sin limitación, N-metilpirrolidona, dimetilsufóxido, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; un disolvente como se describe en la presente memoria que sea capaz de inhibir la formación de cristales; derivados acrílicos tales como acrilatos y metacrilatos u otros polímeros derivados de monómeros acrílicos y otros;

40 (b) tensioactivos aniónicos tales como estearatos alcalinos (por ejemplo estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos que incluyen, pero sin limitación, laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecilbencenosulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);

45 (c) tensioactivos catiónicos tales como sales de amonio cuaternario hidrosolubles de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, en que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y es un anión de un ácido fuerte tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden usarse;

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

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

60 (f) tensioactivos anfotéricos tales como compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o

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

En una realización del inhibidor de la cristalización, se usarán un par de inhibidores de la cristalización. Dichos pares 65 incluyen, por ejemplo, la combinación de agente formador de película de tipo polimérico y de agente tensioactivo. Estos agentes se seleccionarán de los compuestos mencionados anteriormente como inhibidor de la cristalización.

En una realización del agente formador de película, los agentes son de tipo polimérico que incluye, pero sin limitación, diversas purezas de polivinilpirrolidona, polivinilalcoholes y copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

5 En una realización de los agentes tensioactivos, los agentes incluyen, pero sin limitación, aquellos compuestos por tensioactivos no iónicos; en otra realización de los agentes tensioactivos, el agente es ésteres polioxietilados de sorbitán y en aún otra realización del agente tensioactivo, los agentes incluyen diversas purezas de POLYSORBATE, por ejemplo POLYSORBATE 80.

10 En otra realización de la invención, el agente formador de película y el agente tensioactivo pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionadas en otro sitio.

15 En una realización de los agentes antioxidantes, los agentes son aquellos convencionales en la materia e incluyen, pero sin limitación, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

Los componentes de formulación no activos discutidos anteriormente son bien conocidos por el profesional de esta 20 materia y pueden obtenerse comercialmente o mediante técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante el mezclado sencillo de los constituyentes como se definen anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y añadir entonces los demás ingredientes.

25 El volumen de las formulaciones tópicas aplicadas no está limitado siempre que la cantidad de sustancia administrada muestre ser segura y eficaz. Típicamente, el volumen aplicado depende del tamaño y el peso del animal, así como de la concentración del principio activo, la extensión de la infestación por parásitos y el tipo de administración. En algunas realizaciones, el volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a 30 aproximadamente 5 ml o de aproximadamente 0,3 ml a aproximadamente 1 ml. En una realización del volumen, el volumen es del orden de aproximadamente 0,5 ml para gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml para perros, dependiendo del peso del animal. En otras realizaciones, el volumen aplicado puede ser de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 15 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 20 ml o de aproximadamente 20 ml a aproximadamente 30 ml, dependiendo del tamaño del animal tratado y de la concentración del agente activo en la formulación, entre otros 35 factores.

En otra realización de la invención, la aplicación de una formulación de vertido dorsal puntual según la presente invención puede proporcionar también una eficacia duradera y de amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o ave. Las formulaciones de vertido dorsal puntual proporcionan la administración tópica de una solución 40 concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente en un punto del animal, generalmente entre los hombros (solución de tipo vertido dorsal puntual).

Para las formulaciones de vertido dorsal puntual, el portador puede ser un vehículo portador líquido como se describe en la patente de Estados Unidos nº 6.426.333. En una realización, la formulación de vertido dorsal puntual 45 comprende un disolvente y un codisolvente en los que el disolvente puede ser acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol-n-butiléter, propilenglicolmonometiléter, propilenglicolmonoetiléter, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsulfóxido, amidas orgánicas incluyendo dimetilformamida y dimetilacetamida, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicolmonoetiléter, 50 etilenglicolmonometiléter, monometilacetamida, dipropilenglicolmonometiléter, polioxietenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dietilenglicolmonoetiléter, etilenglicol, ésteres de ácido graso de ftalato de dietilo tales como éster dietílico o adipato de diisobutilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes. En otra realización, las formulaciones de vertido dorsal puntual incluyen un codisolvente que es etanol absoluto, isopropanol o metanol, o una mezcla de los mismos. En otra realización, las composiciones incluyen 55 alcohol bencílico como codisolvente.

En una realización de la invención, el portador farmacéutica o veterinariamente aceptable de la formulación comprende alcoholes C₁-C₁₀ o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares), ácidos grasos saturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ 60 o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo, diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos tales como triacetina), glicoles, glicoléteres, glicolésteres o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversas purezas (PEG) o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo dietilenglicolmonoetiléter) o mezclas de los mismos.

65 El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización, incluyendo un

tensoactivo aniónico, un tensoactivo catiónico, un tensoactivo no iónico, una sal de amina, un tensoactivo anfotérico o polivinilpirrolidona, polivinilalcoholes, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, 2-pirrolidona incluyendo *N*-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido, polietenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres polioxietilenados de sorbitán, lecitina y carboximetilcelulosa de sodio, disolventes como se definen en la 5 presente memoria que pueden inhibir la formación de cristales y derivados acrílicos tales como acrilatos o metacrilatos, así como otros polímeros derivados de monómeros acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

Las formulaciones de vertido dorsal puntual pueden prepararse disolviendo los ingredientes activos en el vehículo 10 farmacéutica o veterinariamente aceptable. Como alternativa, la formulación de vertido dorsal puntual puede prepararse mediante encapsulación del ingrediente activo, dejando un residuo del agente terapéutico sobre la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal hospedador para tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del hospedador.

15 Las formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de un agente activo. En una realización de la forma de dosificación, la dosificación es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de agente activo. Más típicamente, la dosificación es de aproximadamente 1 mg a 20 aproximadamente 25 mg, de 1 mg a aproximadamente 50 mg, de 10 mg a aproximadamente 100 mg o de 20 mg 20 a aproximadamente 200 mg. En otras realizaciones, la dosificación es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, de 50 mg a aproximadamente 400 mg, de 50 mg a aproximadamente 500 mg, de 50 mg a aproximadamente 600 mg, de 50 mg a aproximadamente 800 mg o de 100 mg a aproximadamente 1000 mg.

25 En una realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 % en peso/volumen. En otras realizaciones, el agente activo puede estar presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 %, de 30 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % (p/v) o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % (p/v). En otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de 35 aproximadamente 0,1 a 2% en peso/volumen. En todavía otra realización de la invención, el agente activo está 40 presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 % en peso/volumen. En aún otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 1 % en peso/volumen.

45 En una realización particularmente ventajosa de la invención, la dosis de los compuestos inventivos es de 35 aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso del animal. En otra realización, la dosis es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso del animal. En otras realizaciones, la dosis de los compuestos de la invención es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg, de 40 aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. En otras realizaciones preferidas, la dosis es de 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg o de 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Más típicamente, en algunas 45 realizaciones la dosis de compuestos activos es de aproximadamente 0,01 mg/kg a 5 mg/kg, de 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a 1,5 mg/kg. En aún otras realizaciones de la invención, la dosis puede ser tan baja como de 0,1 mg/kg (0,02 mg/ml), de aproximadamente 0,2 mg/kg (0,04 mg/ml), de aproximadamente 0,3 mg/kg (0,06 mg/ml), de 50 aproximadamente 0,4 mg/kg (0,08 mg/ml), de aproximadamente 0,5 mg/kg (0,1 mg/ml), de aproximadamente 0,6 mg/kg (0,12 mg/ml), de aproximadamente 0,7 mg/kg (0,14 mg/ml), de aproximadamente 0,8 mg/kg (0,16 mg/ml), de aproximadamente 0,9 mg/kg (0,18 mg/ml) o de aproximadamente 1,0 mg/kg (0,2 mg/ml).

Composiciones agrícolas

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse de diversos modos, dependiendo de los parámetros biológicos y/o químicofísicos dominantes. Son ejemplos de posibles formulaciones que son adecuadas: polvos humectables (WP), polvos hidrosolubles (SP), concentrados hidrosolubles, concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW) tales como emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, soluciones pulverizables, concentrados en suspensión 55 (SC), dispersiones basadas en aceite o agua, soluciones que son miscibles con aceite, suspensiones en cápsula (CS), polvos (DP), productos de recubrimiento de semilla, gránulos para difusión y aplicación a suelo, gránulos (GR) en forma de microgránulos, gránulos de pulverizador, gránulos recubiertos y gránulos de adsorción, gránulos hidrodispersables (WG), gránulos hidrosolubles (SG), formulaciones de ULV, microcápsulas y ceras.

60 Las formas en estado sólido de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la materia, por ejemplo, Byrn *et al.*, "Solid-State Chemistry of Drugs", 2^a edición, SSCI Inc., (1999); Glusker *et al.*, "Crystal Structure Analysis – A Primer", 2^a edición, Oxford University Press, (1985).

65 Las formulaciones mencionadas pueden prepararse de manera conocida *per se*, por ejemplo mezclando los compuestos activos con al menos un disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o fijador, hidrorrepelente y opcionalmente uno o más de un desecante, estabilizador de UV, colorante, pigmento y otros

auxiliares de procesamiento.

Estos tipos de formulación individuales son conocidos en principio y se describen, por ejemplo, en: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4^a edición 1986;

- 5 Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3^a Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. Londres.

Son también conocidos auxiliares de formulación necesarios tales como materiales inertes, tensioactivos, disolventes y otros aditivos y se describen, por ejemplo, en: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and

- 10 Carriers", 2^a ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olfen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2^a ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2^a ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley and Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönenfeldt, "Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte" [Surface-active ethylene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], 15 volume 7, C. Hauser Verlag, Múnich, 4^a ed. 1986.

Los polvos humectables son preparaciones que son uniformemente dispersables en agua y que, aparte de los compuestos de fórmula (I), comprenden también tensioactivos iónicos y/o no iónicos (humectantes, dispersantes), por ejemplo alquifenoles polioxietilados, alcoholes grasos polioxietilados, aminas grasas polioxietiladas,

- 20 poliglicoletersulfatos de alcohol graso, alcanosulfonatos o alquilbencensulfonatos, lignosulfonato de sodio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato de sodio, dibutilnaftalenosulfonato de sodio o si no oleilmethylaurinato de sodio, además de un diluyente o sustancia inerte. Para preparar los polvos humectables, se muelen finamente, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en aparatos convencionales tales como molinos de martillos, molinos sopladores y molinos de chorro de aire y se mezclan con los auxiliares de formulación, simultáneamente o después.

- 25 Se preparan los concentrados emulsionables, por ejemplo, disolviendo los compuestos de fórmula (I) en un disolvente orgánico, por ejemplo butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno o si no productos aromáticos o hidrocarburos de alto punto de ebullición o mezclas de estos, con adición de uno o más tensioactivos iónicos y/o no iónicos (emulsionantes). Los emulsionantes que pueden usarse son, por ejemplo: sales de calcio de ácidos 30 alquilarilsulfónicos tales como dodecilbencenosulfonato de calcio o emulsionantes no iónicos tales como poliglicolésteres de ácido graso, alquilaripoliglicoléteres, poliglicoléteres de alcohol graso, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, alquipoliéteres, ésteres de sorbitán tales como ésteres de ácido graso de sorbitán o ésteres de polioxietilensorbitán tales como ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán.

- 35 Los polvos se obtienen moliendo la sustancia activa con sustancias sólidas finamente divididas, por ejemplo talco o arcillas naturales, tales como caolín, bentonita o pirofilita, o tierra de diatomeas.

- Los concentrados en suspensión pueden estar basados en agua o aceite. Pueden prepararse, por ejemplo, moliendo en húmedo mediante molinos de bolas comercialmente disponibles, si es apropiado con adición de 40 tensioactivos como se han mencionado ya anteriormente, por ejemplo en el caso de otros tipos de formulación.

Las emulsiones, por ejemplo emulsiones de aceite en agua (EW), pueden prepararse por ejemplo mediante agitadores, molinos coloidales y/o mezclas estáticas usando disolventes orgánicos acuosos y, si es apropiado, tensioactivos como se han mencionado ya anteriormente, por ejemplo en el caso de otros tipos de formulación.

- 45 Los gránulos pueden prepararse pulverizando los compuestos de fórmula (I) sobre material inerte granulado adsorbente o aplicando concentrados de sustancia activa sobre la superficie de portadores tales como arena, caolinitas o material inerte granulado mediante aglutinantes, por ejemplo polivinilalcohol, poliacrilato de sodio o como alternativa aceites minerales. Las sustancias activas adecuadas pueden granularse también de manera 50 convencional para la producción de gránulos fertilizantes, si se desea en mezcla con fertilizantes.

- Los gránulos hidrodispersables se preparan, como norma, mediante procesos acostumbrados tales como secado por pulverización, granulación en lecho fluidificado, granulación en disco, mezclado en mezcladores de alta velocidad y extrusión sin material sólido inerte. Para preparar los gránulos de disco, lecho fluidificado, extrusor y 55 pulverizador, véanse, por ejemplo, los procesos de "Spray-Drying Handbook" 3^a ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, páginas 147 y siguientes; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5^a Ed., McGraw-Hill, Nueva York 1973, pág. 8-57. En general, las preparaciones agroquímicas comprenden un intervalo seleccionado del grupo consistente en aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99 % en peso, y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 95 % en peso, de compuestos de 60 fórmula (I).

- La concentración de los compuestos de fórmula (I) en los polvos humectables es, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso, estando compuesto el resto hasta 100 % en peso por componentes de formulación acostumbrados. En el caso de concentrados emulsionables, la concentración de compuestos de fórmula 65 (I) puede ascender a intervalos seleccionados del grupo consistente en aproximadamente 1 a aproximadamente 90 % y de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 % en peso. Las formulaciones en forma de polvos comprenden

- habitualmente el intervalo seleccionado del grupo consistente en de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 % en peso de compuestos de fórmula (I) y de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % en peso de compuestos de fórmula (I). Para soluciones pulverizables, comprenden un intervalo seleccionado del grupo consistente en aproximadamente 0,05 a aproximadamente 80 % en peso de los compuestos de fórmula (I) y de aproximadamente 2
- 5 a aproximadamente 50 % en peso de los compuestos de fórmula (I). En el caso de gránulos hidrodispersables, el contenido de los compuestos de fórmula (I) depende parcialmente de si los compuestos de fórmula (I) están en forma líquida o sólida y de cuáles auxiliares de granulación, cargas similares se estén usando. Los gránulos hidrodispersables, por ejemplo, comprenden un intervalo seleccionado del grupo consistente en entre aproximadamente 1 y aproximadamente 95 % y entre aproximadamente 10 y aproximadamente 80 % en peso.
- 10 Además, las formulaciones de los compuestos de fórmula (I) mencionadas comprenden, si es apropiado, los adhesivos, humectantes, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelantes, disolventes, cargas, portadores, colorantes, antiespumantes, inhibidores de la evaporación, reguladores del pH y reguladores de la viscosidad que son convencionales en cada caso.
- 15 Los siguientes son ejemplos de composiciones agrícolas:
1. Productos para dilución con agua. Con fines de tratamiento de semilla, pueden aplicarse dichos productos a la semilla diluidos o no diluidos.
- 20 A) Concentrados hidrosolubles
- Se disuelven 10 partes en peso de compuesto activo en 90 partes en peso de agua o un disolvente hidrosoluble. Como alternativa, se añaden humectantes u otros auxiliares. El compuesto activo se disuelve tras dilución con agua,
- 25 con lo que se obtiene una formulación con 10 % (p/p) de compuesto activo.
- B) Concentrados dispersables (DC)
- Se disuelven 20 partes en peso de compuesto activo en 70 partes en peso de ciclohexanona con adición de 10
- 30 partes en peso de dispersante, por ejemplo polivinilpirrolidona. La dilución con agua da una dispersión, con lo que se obtiene una formulación con 20 % (p/p) de compuestos activos.
- C) Concentrados emulsionables (EC)
- 35 Se disuelven 15 partes en peso de los compuestos activos en 7 partes en peso de xileno con adición de dodecilbencenosulfonato de calcio y aceite de ricino etoxilado (en cada caso, 5 partes en peso). La dilución con agua da una emulsión, con lo que se obtiene una formulación con 15 % (p/p) de compuestos activos.
- D) Emulsiones
- 40 Se disuelven 25 partes en peso de compuesto activo en 35 partes en peso de xileno con adición de dodecilbencenosulfonato de calcio y aceite de ricino etoxilado (en cada caso, 5 partes en peso). Se introduce esta mezcla en 30 partes en peso de agua mediante una máquina emulsionadora (por ejemplo Ultraturrax) y se elabora una emulsión homogénea. La dilución con agua da una emulsión, con lo que se obtiene una formulación con 25 %
- 45 (p/p) de compuesto activo.
- E) Suspiciones
- En un molino de bolas agitado, se tritura 20 partes en peso del compuesto activo con adición de 10 partes en peso
- 50 de dispersantes, humectantes y 70 partes en peso de agua o de disolvente orgánico, dando una suspensión fina de compuesto activo. La dilución con agua da una suspensión estable del compuesto activo, con lo que se obtiene una formulación con 20 % (p/p) de compuesto activo.
- F) Gránulos hidrodispersables y gránulos hidrosolubles (WG, SG)
- 55 Se muelen finamente 50 partes en peso del compuesto activo con adición de 50 partes en peso de dispersantes y humectantes y se elaboran gránulos hidrodispersables o hidrosolubles mediante aparatos industriales (por ejemplo, extrusión, torre de pulverización, lecho fluidificado). La dilución con agua da una dispersión o solución estable del compuesto activo, con lo que se obtiene una formulación con 50 % (p/p) de compuesto activo.
- G) Polvos hidrodispersables y polvos hidrosolubles
- Se muelen 75 partes en peso de compuesto activo en un molino rotor-estator con adición de 25 partes en peso de dispersantes, humectantes y gel de sílice. La dilución con agua da una dispersión o solución estable del compuesto
- 60 activo, con lo que se obtiene una formulación con 75 % (p/p) de compuesto activo.

H) Formulación de gel (GF)

En un molino de bolas agitado, se tritura 20 partes en peso del compuesto activo con adición de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de agente gelificante, humectantes y 70 partes en peso de agua o un disolvente orgánico, dando una suspensión fina de compuesto activo. La dilución con agua da una suspensión estable del compuesto activo, con lo que se obtiene una formulación con 20 % (p/p) de compuesto activo.

2. Productos para aplicar no diluidos para aplicaciones foliares. Con fines de tratamiento de semilla, pueden aplicarse dichos productos a la semilla diluidos o no diluidos.

10

I) Polvos espolvoreables

Se muelen finamente 5 partes en peso del compuesto activo y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. Esto da un producto espolvoreable que tiene un 5 % (p/p) de compuesto activo.

15

J) Gránulos

Se muelen finamente 0,5 partes en peso del compuesto activo y se asocian con 95,5 partes en peso de portadores, con lo que se obtiene una formulación con un 0,5 % (p/p) de compuesto activo. Los procedimientos actuales son 20 extrusión, secado por pulverización o lecho fluidificado. Esto da gránulos para aplicar no diluidos para uso foliar.

K) Soluciones de ULV (UL)

Se disuelven 10 partes en peso del compuesto activo en 90 partes en peso de un disolvente orgánico, por ejemplo 25 xileno. Esto da un producto que tiene un 10 % (p/p) de compuesto activo, que se aplica sin diluir para uso foliar.

Procedimientos de tratamiento

En el presente documento también se describe un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal (por ejemplo, un mamífero o ave), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de dihidroazol de fórmula (I), o una composición que comprende el compuesto, al animal. Los mamíferos que pueden tratarse incluyen, pero sin limitación, seres humanos, gatos, perros, bovinos, pollos, venados, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. Tal como se describe en el presente documento, los 30 mamíferos tratados con seres humanos, gatos o perros. Tal como se describe en el presente documento, los 35 animales tratados son bovinos, caballos, ovejas, cabras o cerdos.

En el presente documento también se describe un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una infestación ecoparasitídica en un animal. Tal como se describe en el presente documento, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos incluyendo aquellos de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalats*, *Dermacentor*, 40 *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcopetes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* y *Felicola*.

Tal como se describe en el presente documento para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es de los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalats*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos incluyen, pero sin 45 limitación, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, pulgas de gato y perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y similares), garrapatas (*Rhipicephalats* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyoma* sp. y similares) y ácaros (*Demodex* sp., *Sarcopetes* sp., *Otodectes* sp. y similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Lignonathus* sp. y similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp. y similares) y moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., 50 *Stomoxys* sp., *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp. y similares). Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen, pero sin limitación, el género de garrapatas *Boophilus*, especialmente aquellas de la especie *microplus* (garrapata de bovinos), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tales como por *Dermatobia hominis* (conocida como berne en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (gusano barrenador); miasis de oveja tales como por *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como miasis por moscarda en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Las moscas en sí, a saber aquellas 55 cuyos adultos constituyen el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); piojos tales como *Linognathats vitulorum*, etc. y ácaros tales como *Sarcopetes scabici* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y son bien conocidos en la materia otros ectoparásitos por ser dañinos para animales y seres humanos. Estos incluyen, por ejemplo, larvas de díptero migratorio.

60 En el presente documento también se describe un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una infección endoparasitídica en un animal, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de dihidroazol de la invención al animal. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse contra endoparásitos, incluyendo *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostumum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, 65 *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* y *Trichostrongylus*.

En el presente documento también se describe un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de infecciones por *Dirofilaria immitis*, que comprende administrar al animal una cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos descritos son activos tanto contra ectoparásitos como endoparásitos que dañan animales.

- 5 En otra realización de la invención, las composiciones de la invención son adecuadas para controlar plagas en un lugar. Por lo tanto, en el presente documento también se describe un procedimiento para controlar plagas en un lugar, que comprende aplicar una cantidad plaguicidamente eficaz de compuesto de fórmula (I) o composición que comprende el compuesto al lugar. Las plagas que pueden controlarse con los compuestos de la invención incluyen
 10 insectos tales como *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los mismos.

En aún otra realización, las composiciones de la invención son eficaces para proteger cosechas, plantas y material elaborado a partir de madera ante plagas. Por tanto, también se describe en el presente documento un
 15 procedimiento para proteger cosechas, plantas, material de propagación de plantas y material elaborado a partir de madera ante plagas que dañan estos materiales, que comprende aplicar los compuestos descritos o composiciones que comprenden los compuestos a las cosechas, plantas, material de propagación de plantas y material elaborado a partir de madera.

- 20 En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden usarse contra nematodos fitoparasiticidas incluyendo, por ejemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Helicotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans* y *Xiphinema* spp.

- 25 Además, las composiciones de la invención pueden usarse también contra plagas, incluyendo pero sin limitación las siguientes plagas:

- (1) del orden de los *Isopoda*, por ejemplo *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* and *Porcellio scaber*;
- 30 (2) del orden de los *Diplopoda*, por ejemplo *Blaniulus guttulatus*;
- (3) del orden de los *Chilopoda*, por ejemplo *Geophilus carpophagus* y *Scutigera* spp.;
- (4) del orden de los *Sympyla*, por ejemplo *Scutigerella immaculata*;
- (5) del orden de los *Thysanura*, por ejemplo *Lepisma saccharina*;
- (6) del orden de los *Collembola*, por ejemplo *Onychiurus armatus*;
- 35 (7) del orden de los *Blattaria*, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;
- (8) del orden de los *Hymenoptera*, por ejemplo *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* y *Vespa* spp.;
- (9) del orden de los *Siphonaptera*, por ejemplo *Xenopsylla cheopis* y *Ceratophyllus* spp.;
- 40 (10) del orden de los *Anoplura (Phthiraptera)*, por ejemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;
- (11) del orden de los *Arachnida*, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp.,
 45 *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptuta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcopites* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*; (12) de la clase de los *Bivalva*, por ejemplo, *Dreissena* spp.;
- (13) del orden de los *Coleoptera*, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotruples bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*,
 55 *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lycus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Symplytes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp.,
 60 *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.; (14) del orden de los *Diptera*, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophilidae* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hippobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;
 65 (15) de la clase de los *Gastropoda*, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroferas* spp., *Galba*

- spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;
 (16) de la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Acylostoma brasiliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllobothrium latum*,
 5 *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongulus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudospiralis*,
 10 *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*;:
 (17) del orden de los *Heteroptera*, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeiltis* spp., *Horcius nobilellus*, *Leptocorisa* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp.,
 15 *Pentomidae*, *Piesma quadrat*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;
 (18) del orden de los *Homoptera*, por ejemplo, *Acyrthosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp.,
 20 *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypuna marginata*, *Carneocephala filgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalusficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephrotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratriozza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Fenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerini*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadrastichus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspis articularis*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp.,
 35 *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*;:
 (19) del orden de los *Isoptera*, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;
 (20) del orden de los *Lepidoptera*, por ejemplo, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clytia ambiguella*,
 40 *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Epeorus kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocletis blanchardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocoptis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;
 (21) del orden de los *Orthoptera*, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*;
 (22) del orden de los *Thysanoptera*, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp.,
 50 *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;
 (23) de la clase de los protozoos, por ejemplo, *Eimeria* spp.

Combinaciones de agentes activos

- 55 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales pueden emplearse como tales o en forma de sus preparaciones (formulaciones) como combinaciones con otras sustancias activas. Para usos agrícolas, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con, por ejemplo, insecticidas, atractores, esterilizantes, acaricidas, nematicidas, herbicidas, fungicidas y con antídotos, fertilizantes y/o reguladores del crecimiento, por ejemplo como una 60 premezcla/mezcla preparada.

Las clasificaciones de fungicidas son bien conocidas en la materia e incluyen las clasificaciones del FRAC (Comité de acción de resistencia a fungicidas). Los fungicidas que pueden mezclarse opcionalmente con los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero sin limitación carbamatos de metilbencimidazol tales como bencimidazoles y tiофанatos; 65 dicarboximidas; inhibidores de la desmetilación tales como imidazoles, piperazinas, piridinas, pirimidinas y triazoles; fenilamidas tales como acilalaninas, oxazolidinonas y butirolactonas; aminas tales como morfolinas, piperidinas y

espirocetalaminas; fosforotiolatos; ditiolanos; carboxamidas; hidroxi-(2-amino)pirimidinas; anilinopirimidinas; carbamatos de *N*-fenilo; inhibidores externos de quinona; fenilpirroles; quinolinas; hidrocarburos aromáticos; productos heteroaromáticos; reductasa de inhibidores de la biosíntesis de melanina; deshidratasa de inhibidores de la biosíntesis de melanina; hidroxianilidas (clase SBI III) tales como fenzhexamida; de clase SBI IV tales como 5 tiocarbamatos y alilaminas; polioxinas; fenilureas; inhibidores internos de quinona; benzamidas; antibiótico de ácido enopiranurónico; antibiótico de hexopiranosilo; antibiótico de glucopiranosilo; antibiótico de glucopiranosilo; cianoacetamidoximas; carbamatos; desacoplador de la fosforilación oxidativa; compuestos de organoestaño; ácidos carboxílicos; productos heteroaromáticos; fosfonatos; ácidos ftalámicos; benzotriazinas; bencenosulfonamidas; piridazinonas; amidas de ácido carboxílico; antibiótico de tetraciclina; tiocarbamato; benzotiadiazol BTH; 10 benzoisotiazol; tiadiazolcarboxamida; tiazolcarboxamidas; benzamidoxima; quinazolinona; benzofenona; acilpicolida; compuestos inorgánicos tales como sales de cobre y azufre; ditiocarbamatos y relacionados; ftalimidas; cloronitrilos; sulfamidas; guanidinas; triazinas y quinonas.

Otros fungicidas que pueden mezclarse opcionalmente con los compuestos de fórmula (I) pueden ser también de las 15 clases de compuestos descritas en las patentes de Estados Unidos nº 7.001.903 y 7.420.062.

Son herbicidas que son conocidos por la bibliografía y se clasifican por el HRAC (Comité de acción de resistencia a herbicidas) y pueden combinarse con los compuestos de la invención, por ejemplo: de ariloxifenoxipropionato, ciclohexanodiona, fenilpirazolina, sulfonilurea, imidazolinona tal como imazapic e imazetapyr, triazolopirimidina, 20 (tio)benzoato de pirimidinilo, sulfonilaminocarboniltriazolinona, triazina tal como atrazina, triazinona, triazolinona, uracilo, piridazinona, carbamato de fenilo, urea, amida, nitrilo, benzotiadiazinona, fenilpiridazina, bipiridilio tal como paracuat, difeniléter, fenilpirazol, *N*-feniltalimida, tiadiazol, triazolinona, oxazolidindiona, pirimidindiona, piridazinona, piridincarboxamida, tricetona, isoxazol, pirazol, triazol, isoxazolidinona, urea tal como linurón, difeniléter, glicina tal como glifosato, ácido fosfínico tal como glufosinato de amonio, carbamato, dinitroanilina tal como pendimetalina, 25 fosforoamidato, piridina, benzamida, ácido benzoico, cloroacetamida, metolaclor, acetamida, oxiacetamida, tetrazolinona, nitrilo, benzamida, triazolocarboxamida, ácido quinolincarboxílico, dinitrofenol, tiocarbamato, fosforoditioato, benzofurano, ácido clorocarbónico, ácido fenoxycarboxílico tal como 2,4-D, ácido benzoico tal como dicamba, ácido piridincarboxílico tal como clopiralid, triclopir, fluroxipir y picloram, ácido quinolincarboxílico, semicarbazona de ftalamato, ácido arilaminopropiónico y productos organoarsénicos.

30 Son otros herbicidas con que pueden mezclarse opcionalmente los compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos nº 7.432.226, 7.012.041 y 7.365.082.

Los antídotos de herbicida apropiados incluyen, pero sin limitación, benoxacor, cloquintocet, ciometrinilo, 35 ciprosulfamida, diclormida, diciclonón, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifeno, mefenipir, mefenato, anhídrido naftálico y oxabetrinilo.

Los bactericidas incluyen, pero sin limitación, bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilinona, ácido furanocarbónico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomicina, tecloftalam, sulfato de 40 cobre y otras preparaciones de cobre.

Los insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen aquellos compuestos mencionados en las patentes de Estados Unidos nº 7.420.062 y 7.001.903, la publicación de patente de Estados Unidos 2008/0234331 y los compuestos clasificados por el IRAC (Comité de acción de resistencia a insecticidas). Los ejemplos de 45 insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen, pero sin limitación, carbamatos, triazemato, organofosfatos, organocloruros de ciclodieno, fenilpirazoles, DDT, metoxiclor, piretroides, piretrinas, neonicotinoides, nicotina, bensultap, clorhidrato de cartap, análogos de nereistoxina, espinosas, avermectinas y milbemicinas, análogos de hormona juvenil, fenoxicarb, haluros de alquilo, cloropicrina, fluoruro de sulfurilo, criolita, pimetrozina, flonicamid, clofentezina, hexitiazox, etoxazol, *Bacillus sphaericus*, diafentiurol, miticidas de organoestaño, propargita, tetradifón, 50 clorfenapir, DNOC, benzoilureas, buprofezina, ciromazina, diacilhidrazinas, azadiractina, amitraz, hidrametilnón, acequinocilo, fluacripirim, acaricidas METI, rotenona, indoxacarb, metaflumizona, derivados de ácido tetrónico, fosfuro de aluminio, cianuro, fosfina, bifenzazato, fluoroacetato, inhibidores de monooxigenasa dependientes de P450, inhibidores de esterasa, diamidas, benzoximato, quinometionato, dicofol, piridalilo, bórax, tártaro emético, fumigantes tales como bromuro de metilo, ditera, Clandosan y Sincocin.

55 Las composiciones veterinarias pueden incluir un compuesto de fórmula (I) en combinación con agentes farmacéutica o veterinariamente activos adicionales. En algunas realizaciones, los agentes activos adicionales pueden ser uno o más compuestos parasitidas, incluyendo acaricidas, antihelmínticos, endectocidas e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir tanto agentes ectoparasitarios como endoparasitarios.

60 Los agentes farmacéuticos veterinarios que pueden incluir en las composiciones de la invención son bien conocidos en la materia (véase, por ejemplo, "Plumb' Veterinary Drug Handbook", 5^a edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o "The Merck Veterinary Manual", 9^a edición, (enero de 2005)) e incluyen, pero sin limitación, acarbossa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido 65 acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, allopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de

aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiadarona, amitraz, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípido, ampicilina, amprolio, antiácidos (orales), antivenina, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, auronofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbituratos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanilo de sodio, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina de sodio, cefixima, clorsulón, cefoperazona de sodio, cefotaxima de sodio, cefotetán de disodio, cefoxitina de sodio, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur de sodio, ceftiofur, ceftiloxina de sodio, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), cloramficilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepoxide + bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clembuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol de sodio, clorazepato de dipotasio, clorsulón, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazine, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina de sodio, danazol, dantroleno de sodio, dapsona, decoquinate, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de desloretilina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpantenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenaco de sodio, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato de calcio y disodio, EDTA de calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina de sodio, enrrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoyetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato de sodio, etanol (alcohol), etidronato de sodio, etodolaco, etomidato, agentes eutanásicos con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoideos, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (Oxyglobin®), heparina, hetalmidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, imipenem, cilastatina de sodio, imiprimina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (humano recombinante), yoduro (de sodio/potasio, ipecacuana (jarabe), ipodate de sodio, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina, cetoconazol, cetoprofeno, ketorolaco trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina de sodio, lidocaína, lincomicina, liotironina de sodio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital de sodio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlona, midazolam, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neoestigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, nizatidina, novobiocina de sodio, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sodio, omeprazol, ondansetron, antidiarreicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina de sodio, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfona, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato de disodio, Pancrelipase, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, penicilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V de potasio, pentazocina, pentobarbital de sodio, pentosano polisulfato de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína de sodio, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendano, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazurilo, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, pirimidona, procainamida, procarbazina, procorperazina, bromuro de propantelina, inyección de *Propionibacterium acnes*, propofol, propranolol, sulfato de protamina, seudoefedrina, muciloide hidrófilo de psilio, bromuro de piridoestigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampina, s-adenosilmetionina (SAM), solución salina/laxante hiperosmótico, selamectina, selegilina/1-deprendilo, sertralina, sevelamer, sevoflurano, silimarina/cardo lechoso, bicarbonato de sodio, poliestirenosulfonato de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol, espefictinomicina, espironolactona, estanazolol, estreptocinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclorpiridazina de sodio, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, teponalina, terbinaftina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental de sodio, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina de disodio, tielatamina/zolazepam, tilmocsina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, acetonida de trimcinolona, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con

prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina de sodio, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfat de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

5 En una realización de la invención, los compuestos de arilpirazol tales como fenilpirazoles (por ejemplo fipronil, piriproli) pueden ser adecuados para combinación con los compuestos de dihidroazol descritos. Los ejemplos de dichos compuestos de arilpirazol incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos nº 6.001.384, 6.010.710, 6.083.519, 6.096.329, 6.174.540, 6.685.954 y 6.998.131, cada una asignada a Merial, Ltd., Duluth, GA.

10 En otra realización de la invención, pueden añadirse ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos nº 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786.

15 En otra realización, pueden añadirse compuestos antihelmínticos de la clase de aminoacetonitrilo (AAD) de compuestos tales como monepantel (ZOLVIX) y similares a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/024704; Sager *et al.*, Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky *et al.*, Nature vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181.

20 En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente uno o más compuestos de isoxazolina que tienen estructuras diferentes a los compuestos de la invención. Se describen diversos agentes activos que tienen un sistema de anillo de isoxazolina en los documentos WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 25 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375.

Las composiciones de la invención pueden combinarse también con compuestos de paraherquamida y derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véanse Ostlind *et al.*, Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61 y Ostlind *et al.*, Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de paraherquamida 30 son una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de espirodioxepinoindol con actividad contra ciertos parásitos (véanse Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380 y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Además, la familia de compuestos de marcfortina estructuralmente relacionados, tales como las marcfortinas A-C, es también conocida y pueden combinarse con las formulaciones de la invención (véanse J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 y Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Pueden encontrarse referencias adicionales a los derivados de paraherquamida, 35 por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, patente de U.S. 5.703.078 y patente de Estados Unidos 5.750.695.

En otra realización, las composiciones de la invención pueden combinarse con compuestos antihelmínticos de ciclopeptíptido incluyendo emodépsido (véase Willson *et al.*, Parasitology, enero de 2003, 126(Pt 1): 79-86).

40 En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antinematodos incluyendo, pero sin limitación, agentes activos de la clase de compuestos de bencimidazol, la clase de imidazotiazol, la clase de tetrahidropirimidina o la clase de compuestos de organofosfato. En algunas realizaciones, pueden incluirse en las composiciones bencimidazoles incluyendo, pero sin limitación, tiabendazol, cambendazol, 45 parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y sus análogo de O,O-dimétilo.

En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir compuestos de imidazotiazol incluyendo, pero sin limitación, tetramisol, levamisol y butamisol. En aún otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden 50 incluir agentes activos de tetrahidropirimidina incluyendo, pero sin limitación, pirantel, oxantel y morantel. Los agentes activos de organofosfato adecuados incluyen, pero sin limitación, cumafós, triclorfón, haloxón, naftalofós y diclorvós.

En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematodos fenotiazina y piperazina 55 como compuesto neutro y en diversas formas salinas; dietilcarbamazina; fenoles tales como disofenol; productos arsénicos tales como arsenamida; etanolaminas tales como beferio, closilato de tenio y metiridina; tintes de cianina incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos incluyendo bitoscanato, suramina de sodio, fthalofina y diversos productos naturales incluyendo, pero sin limitación higromicina B, α -santonina y ácido caínico.

60 En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes antitrematodos. Los agentes antitrematodos adecuados incluyen, pero sin limitación, miracilos tales como miracilo D y mirasano; praziquantel, clonazepam y su derivado de 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, diversos compuestos de bisfenol conocidos en la materia incluyendo hexaclorofeno, bitionol, bitionol sulfóxido y 65 meniclofolán; diversos compuestos de salicilanilida incluyendo tribromosalán, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotianida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolina y emetina.

Los compuestos antcestodos pueden usarse también ventajosamente en las composiciones de la invención incluyendo, pero sin limitación, arecolina en diversas formas salinas, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

- 5 En todavía otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que son eficaces contra parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen, pero sin limitación, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxiclor, toxafeno, bromofós, bromofós-etilo, carbofenonitona, clorfenvinfós, clorpirifós, crotoxifós, citioato, diazinón, diclorentión, dimetoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, 10 yodofenfós, malatión, naled, fosalona, fosmet, foxim, propetamfós, Ronnel, estirofós, carbarilo, promacilo, propoxur, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, amitraz, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamítón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, tiocianatoacetato de isobornilo, metropreno, monosulfiram, butóxido de pirenónilo, rotenona, acetato de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, DEET, ftalato de dimetilo y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-15 4a(4H)-dibenzofuranocarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etylhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (MGK-264), dicarboxilato de dipropil-2,5-piridina (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

En otra realización de la invención, pueden añadirse a las composiciones de la invención una o más lactonas macrocíclicas, que actúan como acaricida, agente antihelmíntico e insecticida. Las lactonas macrocíclicas incluyen 20 también, pero sin limitación, avermectinas tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y milbemicinas tales como milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. Se incluyen también los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas. Se describen ejemplos de combinaciones de lactonas macrocíclicas con otros agentes activos en las patentes de Estados Unidos nº 6.426.333, 6.482.425, 6.962.713 y 6.998.131 – cada una asignada a 25 Merial, Ltd., Duluth, GA.

Los compuestos de lactona macrocíclica son conocidos en la materia y pueden obtenerse comercialmente o mediante técnicas de síntesis conocidas en la materia. Se hace referencia a la bibliografía industrial y comercial ampliamente disponible. Para las avermectinas ivermectina y abamectina, puede hacerse referencia, por ejemplo, al 30 trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, de M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., "Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy", 2002, de J Vercruyse y RS Rew publicado por CABI Publishing o a Albers-Schönberg *et al.* (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para la doramectina, puede consultarse "Veterinary Parasitology", vol. 49, nº 1, julio de 1993, 5-15. Para las milbemicinas, puede hacerse referencia, entre otros, a Davies H.G. *et al.*, 1986, "Avermectins and Milbemycins", 35 Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. *et al.*, 1983, "Synthesis of Milbemycins from Avermectins", Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, patente de Estados Unidos nº 4.134.973 y EP 0.677.054.

Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o derivados semisintéticos de los mismos. Las estructuras de las avermectinas y milbemicinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, compartiendo un anillo de lactona 40 macrocíclico complejo de 16 miembros; las milbemicinas carecen del resto glicosídico de las avermectinas. Se dan a conocer los productos naturales avermectinas en la patente de Estados Unidos nº 4.310.519 de Albers-Schönberg *et al.*, y se dan a conocer los compuestos de 22,23-dihidroavermectina en Chabala *et al.*, patente de Estados Unidos nº 4.199.569. Se hace también mención a Kitano, patente de Estados Unidos nº 4.468.390, Beuvry *et al.*, patente de Estados Unidos nº 5.824.653, EP 0.007.812 A1, memoria descriptiva de patente de RU 1.390.336, EP 0.002.916 y 45 55 Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. *et al.*, 1983, "Synthesis of Milbemycins from Avermectins", Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, patente de Estados Unidos nº 4.134.973 y EP 0.677.054.

En otra realización de la invención, puede añadirse a las composiciones de la invención la clase de acaricidas o insecticidas conocida como reguladores del crecimiento de insectos (IGR). Los compuestos pertenecientes a este grupo son bien conocidos por el profesional y representan un amplio intervalo de diferentes clases químicas. Estos 50 compuestos actúan todos interfiriendo el desarrollo o el crecimiento de las plagas de insectos. Se describen reguladores del crecimiento de insectos, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 3.748.356; la patente de Estados Unidos nº 3.818.047; la patente de Estados Unidos nº 4.225.598; la patente de Estados Unidos nº 4.798.837; la patente de Estados Unidos nº 4.751.225, los documentos EP 0.179.022 o U.K. 2.140.010, así como las 55 60 65 patentes de Estados Unidos nº 6.096.329 y 6.685.954. Los ejemplos de IGR adecuados para uso incluyen, pero sin limitación, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón, novalurón, piretroides, formamidinas y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea.

Un agente insecticida que puede combinarse con los compuestos descritos en el presente documento formando una composición puede ser una espinosina (por ejemplo espinosad) o un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen anteriormente y, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 4.742.060 o el documento EP 0.892.060. Estaría bien dentro del nivel de conocimientos del profesional decidir cuál compuesto individual puede usarse en la formulación inventiva para tratar una infección/infestación parasitaria particular. Para ectoparásitos, los agentes activos que pueden combinarse también incluyen, pero sin limitación, piretroides, organofosfatos y neonicotinoides tales como imidacloprid, así como compuestos tales como los antagonistas de receptor metaflumizona, amitraz y rianodina.

Cuando sea apropiado, el agente antihelmíntico, parasitida e insecticida puede seleccionarse también del grupo de compuestos descritos anteriormente como adecuados para uso agroquímico.

En general, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1000 mg. Más típicamente, el agente activo adicional puede incluirse en una dosis de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg. En una realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 mg.

En otras realizaciones de la invención, el agente activo adicional puede incluirse en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 200 µg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso del animal. En aún otra realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

Las proporciones en peso del compuesto de dihidroazol y el agente activo adicional son, por ejemplo, entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1. Sin embargo, un experto en la materia sería capaz de seleccionar la relación apropiada de compuesto de dihidroazol y agente activo adicional para el hospedador pretendido y el uso del mismo.

En el presente documento se describe también el proceso de elaboración de los compuestos de dihidroazol de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los procesos descritos en la presente memoria o mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (concretamente, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química).

La invención se describirá adicionalmente ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Se dan todas las temperaturas en grados centígrados; temperatura ambiente significa de 20 a 25 °C. Se adquirieron los reactivos de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos bibliográficos.

DCM = diclorometano
 50 THF = tetrahidrofurano
 MeOH = metanol
 EtOH = etanol
 AE = acetato de etilo
 DMF = dimetilformamida
 55 DMA = dimetilacetamida
 DMFDMA = dimetilacetal de dimetilformamida
 AcOH = ácido acético
 TFA = ácido trifluoroacético
 TEA = trietilamina
 60 DIEA = diisopropiletilamina

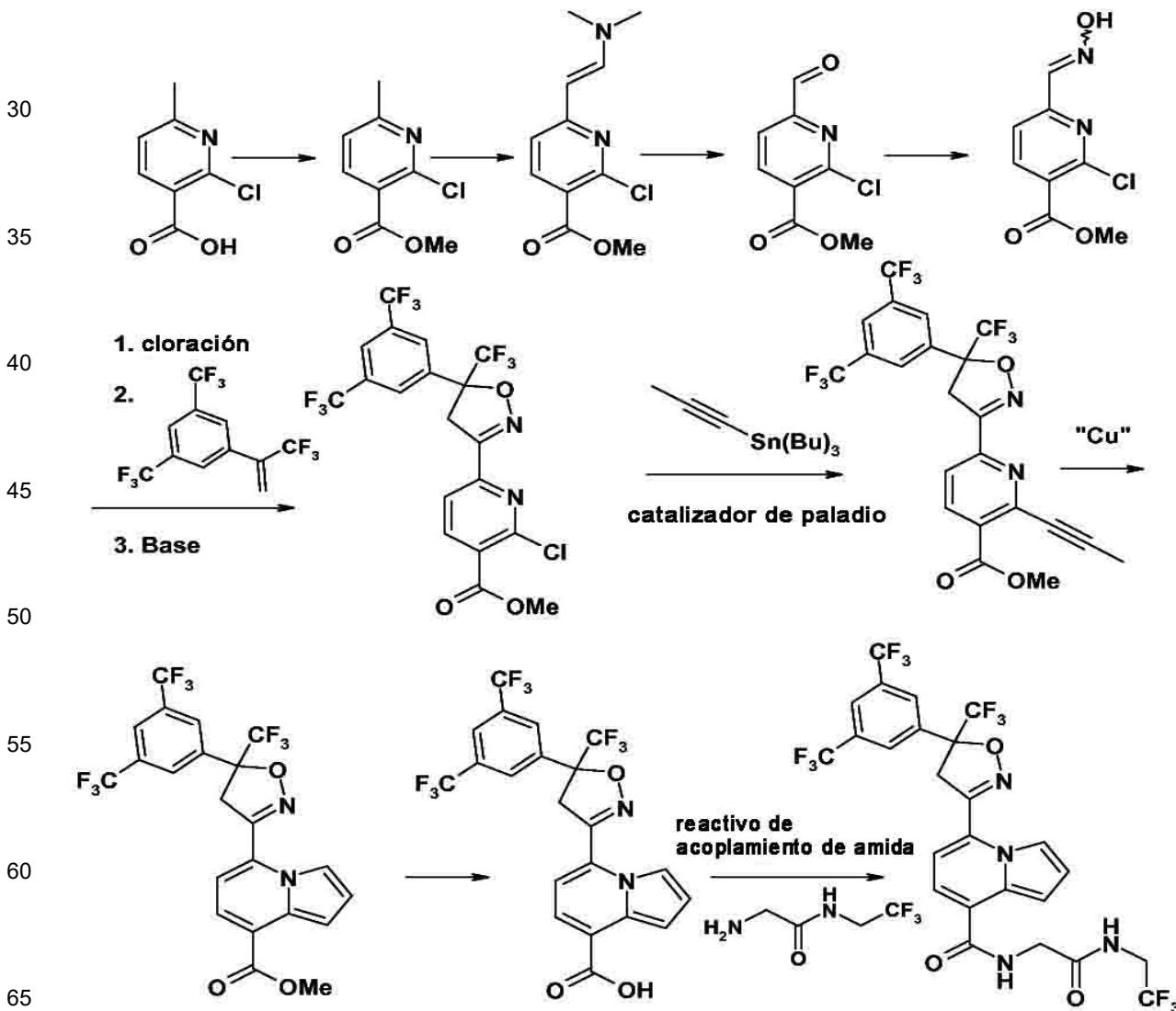
Se registraron los espectros de resonancia magnética de protón y flúor (respectivamente RMN-¹H y RMN-¹⁹F) en un espectrómetro de RMN Varian INOVA [400 MHz (¹H) o 500 MHz (¹H) y 377 MHz (¹⁹F)]. Se determinaron todos los espectros en los disolventes indicados. Se reseñan los desplazamientos químicos en ppm campo abajo del tetrametilsilano (TMS), referenciados al pico de protón residual del pico de disolvente respectivo para RMN-¹H. Se reseñan en hercios (Hz) las constantes de acoplamiento interprotónico.

Se obtuvieron los espectros de CL-EM usando dos sistemas diferentes. Para el procedimiento de CLEM 1, se obtuvieron los espectros de CL-EM usando un HPLC Agilent 1200SL equipado con un espectrómetro de masas 6130 funcionando con ionización por electropulverización; se obtuvieron los datos cromatográficos usando una 5 columna Shimadzu Shim-pack XR-ODS de 3,0 x 30 mm, tamaño de partícula de 2,2 micrómetros y gradiente de agua:metanol de 15 % de metanol a 95 % de metanol en 2,2 minutos bajo un flujo de 1,5 ml/min; mantenimiento a 95 % de metanol al final del gradiente durante 0,8 minutos; y ambas fases móviles de agua y metanol contenían ácido fórmico al 0,1 %. Para el procedimiento de CLEM 2, se obtuvieron los espectros de CLEM usando un Waters ACQUITY UPLC™ equipado con un espectrómetro de masas ThermoFinnigan AQA™ funcionando con ionización 10 por electropulverización; se obtuvieron los datos cromatográficos usando una columna Supelco® Analytical Ascentis® Express de 2,1 x 50 mm, tamaño de partícula de 2,7 micrómetros (C18) y gradiente de agua:acetonitrilo de 5 % de acetonitrilo a 100 % de acetonitrilo en 0,8 minutos bajo un flujo de 1,5 m/min; se aplicó un mantenimiento a 100 % de metanol al final del gradiente durante 0,05 minutos y se tamponó la fase móvil acuosa con acetato de amonio (10 mM) y 0,1 % v/v de ácido acético. Cuando se reseñan los tiempos de retención de CLEM como TR, se 15 especifica entonces el procedimiento CLEM 1 o 2.

Cuando se llevó a cabo la HPLC semipreparativa para purificar la mezcla de reacción, se usó un sistema HPLC Gilson modificado con regeneración fuera de línea; los datos cromatográficos se obtuvieron usando una columna Varian Pursuit™ XRS de 21,4 x 50 mm y 10 µm de tamaño de partícula (C18) y un gradiente de agua:metanol de 40 20 % de metanol a 100 % de metanol en 5 minutos bajo un flujo de 28 ml/min; y se tamponó una fase móvil acuosa con acetato de amonio (10 mM) e hidróxido de amonio al 0,1 % v/v. Se preparó el compuesto nº 1.008 del Ejemplo 1 según el siguiente Esquema de reacción general 4:

Esquema 4

25



Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 2 a 4 según un esquema de reacción general similar al anterior, excepto porque se usó 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometilvinil)benceno en la etapa de cicloadición [3+2] en lugar de 1,3-5 bistrifluorometil-5-(1-trifluorometilvinil)benceno y/o 2-metiltioetilamina en la última etapa de acoplamiento de amida en lugar de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamida

Además, resultará evidente para un experto en la materia que la secuencia sintética representada en el Esquema 4 puede usarse para preparar compuestos adicionales con diferentes patrones de sustitución usando derivados de 10 estireno alternativos que tienen el patrón de sustitución deseado y aminas o alcoholes alternativos en la última etapa.

EJEMPLO 1. [(2,2,2-Trifluoroethylcarbamoyl)methyl]amida del ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-indolizin-8-carboxílico (compuesto nº 1.008)

15 Se agitaron ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico (50 mg), clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC·HCl, 22,5 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol ($\text{HO}^{\cdot}\text{Bt}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 20 mg) y *N*-metilmorfolina (22 μl) en una mezcla de DMF-DCM (1/2, 1 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamida (50 mg, UkrOrgSynthesis Ltd. Kiev, 20 Ucrania). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2 , DCM/MeOH), para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja rojizo (11,1 mg, 17 %). EM (EP): M/Z [M+H]⁺ = 649. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 3,88-4,04 (m, 3H), 4,33 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 25 7,05-7,08 (m, 1H), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,33 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*): -80,0 (s, 3F), -72,9 (t, J = 9,2 Hz, 3F), -63,3 (s, 6F).

Se preparó el material de partida, ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico de la siguiente manera:

- 30 a. Se añadió cloruro de oxalilo (9,3 ml) a una solución de ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (9 g) en DCM (500 ml). Despues de agitar durante 30 minutos, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se trató con MeOH (500 ml) a 0 °C. Despues de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se diluyó con agua y AE, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir éster metílico del ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (9,7 g, 99 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 2,60 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 35 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H).
- 40 b. Se calentó a 110° C durante 16 horas una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (2 g) en DMF (10 ml) y DMFDMA (3 ml) antes de añadir más DMFDMA (1 ml). Despues de 3 horas a 110 °C, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2 , heptano/AE/MeOH), para producir éster metílico del ácido 2-cloro-6-(2-dimetilaminovinil)nicotínico (1,2 g, 46 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 2,96 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 5,09 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H).
- 45 c. Se añadió peryodato de sodio (2,14 g) a una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-(2-dimetilaminovinil)nicotínico (1,2 g) en una mezcla de THF (40 ml) y agua (10 ml). Despues de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se inactivó la mezcla con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y se filtró a través de un tapón de Celite®. Se diluyó el filtrado con más agua y se extrajo 3 veces con AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir éster metílico del ácido 2-cloro-6-formilnicotínico (1,02 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 50 d. Se añadió una solución de hidroxilamina al 50 % en agua (1 ml) a una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-formilnicotínico en una mezcla de THF (40 ml) y agua (10 ml). Despues de 1 hora a temperatura ambiente, se inactivó la reacción con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo 3 veces con AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir éster metílico del ácido 2-cloro-6-(hidroxiiminometil)nicotínico en forma de un residuo sólido (1 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 55 e. Se añadió *N*-clorosuccinimida (667 mg) a una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-(hidroxiiminometil)nicotínico en DMF (5 ml) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla a aproximadamente 0 °C (baño de hielo) y despues se añadieron 1,3-bistrifluorometil-5-(1-trifluorometilvinil)benceno (2 g, preparado a partir de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno y ácido 3,5-bistrifluorometilfenilborónico comercialmente disponibles mediante el procedimiento descrito en *J. Fluorine. Chem.* **1999**, 95, 167-170) y TEA (0,75 ml) y se agitó 60

la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo 3 veces con AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2 , heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 6-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloronicotínico (500 mg, 22 % en 3 etapas). ES (EP): M/Z [M+H]= 521. TR= 2,24 min (procedimiento de CLEM 1).

f. Se agitaron calentados a 90 °C durante una noche éster metílico del ácido 6-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-cloronicotínico (490 mg), tributil-(1-propil)estaño (426 mg) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (39,5 mg) en tolueno (10 ml). Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó entonces con una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio. Se extrajo la mezcla 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un tapón de Celite® y se concentraron a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2 , heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 6-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-prop-1-inilnicotínico (360 mg, 64 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 2,21 (s, 3H), 3,87-4,04 (m, 4H), 4,43 (d, *J*= 18,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 8,26 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*): -80,2 (s, 3F), -63,3 (s, 6F).

g. Se agitaron calentados a 130 °C durante una noche éster metílico del ácido 6-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-prop-1-inilnicotínico (250 mg), cloruro de cobre (I) (35 mg) y TEA (0,3 ml) en DMA (3 ml). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2 , heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico en forma de un sólido naranja rojizo (54 mg). EM (EP): M/Z [M+H]= 525. TR= 2,35 min (procedimiento de CLEM 1).

h. Se agitaron éster metílico del ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico (94,5 mg) e hidróxido de litio (16 mg) en una mezcla 4 a 1 de THF/agua (4 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas antes de dilución con más agua. Se acidificó la mezcla a un pH de aproximadamente 3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % y se extrajo con AE. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo naraja rojizo (88 mg) usando directamente en la siguiente etapa de acoplamiento de amida.

EJEMPLO 2. (2-Metiltioetil)amida del ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico (compuesto nº 1.009)

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-metiltioetilamina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido naranja rojizo (10,1 mg, 23 %). EM (EP): M/Z [M+H]= 584. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 2,18 (s, 3H), 2,83 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,76 (c, *J*= 6,0 Hz, 2H), 3,98 (d, *J*= 16,6 Hz, 1H), 4,41 (d, *J*= 16,6 Hz, 1H), 6,79 (t, *J*= 4,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,13 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,75 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*): -80,0 (s, 3F), -63,3 (s, 6F).

EJEMPLO 3. [(2,2,2-Trifluoroethylcarbamoyl)metyl]amida del ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico (compuesto nº 1.011)

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico (73 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido naranja rojizo (25,2 mg, 26 %). EM (EP): M/Z [M+H]= 581. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 3,80-4,01 (m, 3H), 4,24 (d, *J*= 16,6 Hz, 1H), 4,29 (d, *J*= 5,1 Hz, 2H), 6,77 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,09 (d, *J*= 3,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,34 (t, *J*= 5,0 Hz, 1H), 7,43 (t, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 8,69 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*): -79,8 (s, 3F), -72,8 (s, 6F).

Se preparó el material de partida, ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico, usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar en la parte e 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometilvinil)benceno (preparado a partir de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno y ácido 3,5-diclorofenilborónico comercialmente disponibles).

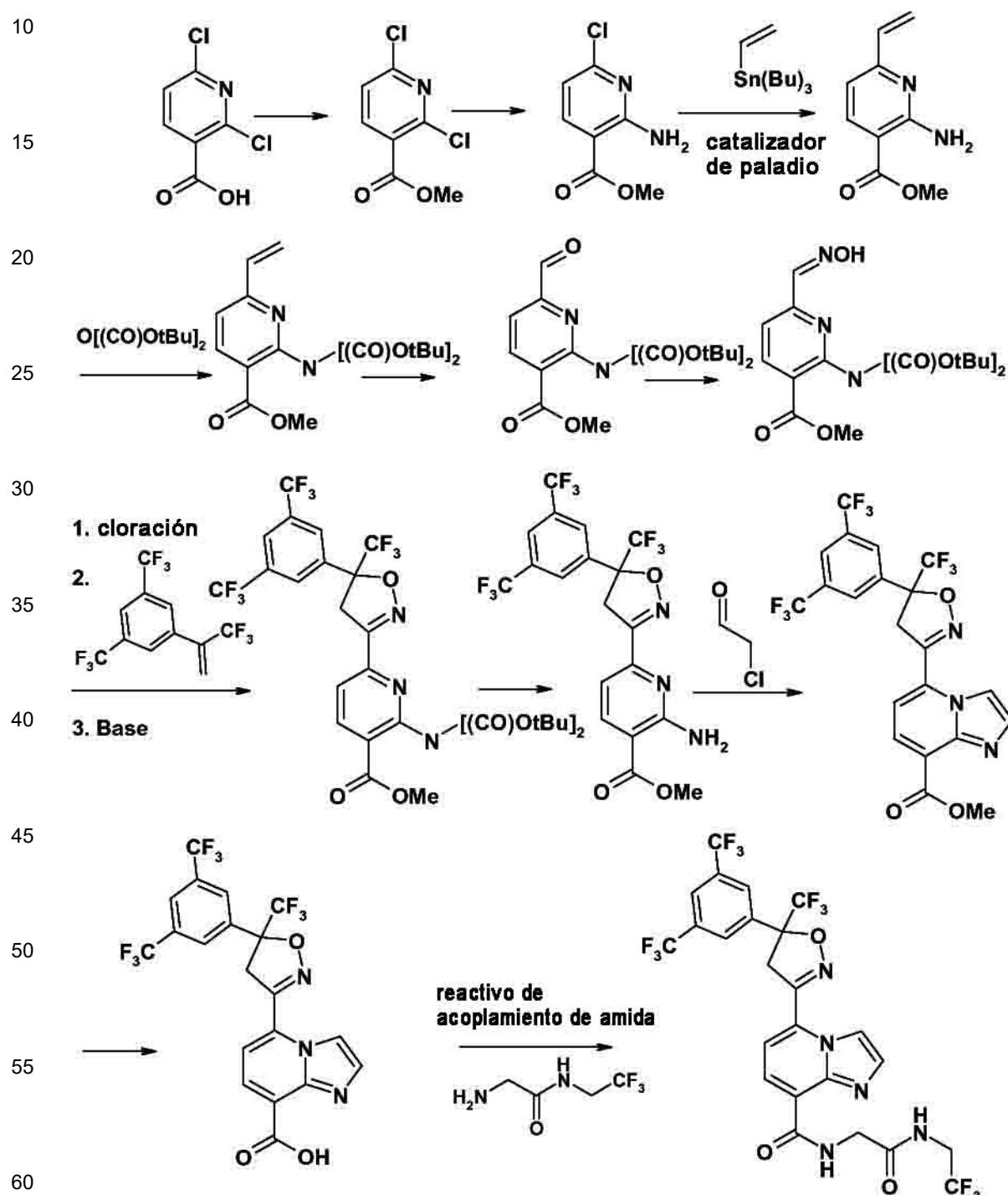
EJEMPLO 4. (2-Metiltioetil)amida del ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico (compuesto nº 1.013)

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]indolizin-8-carboxílico (37 mg, descrito anteriormente en el Ejemplo 3) y 2-metiltioetilamina, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido naranja rojizo (21,2 mg, 49 %). EM (EP): M/Z [M+H]= 516. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 2,17 (s, 3H), 2,83 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,75 (c, *J*= 6,0 Hz, 2H), 3,91 (d, *J*= 16,6 Hz, 1H), 4,28 (d, *J*= 16,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,17 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t,

$J = 1,7$ Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 8,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*): -79,8 (s, 3F).

Se preparó el compuesto nº 1.006 del Ejemplo 5 según el siguiente esquema de reacción general 5:

5 Esquema 5



Se preparó el compuesto nº 1.007 del Ejemplo 7 según un esquema de reacción general similar al anterior, excepto por usar 2-metiltioetilamina en la última etapa de acoplamiento de amida en lugar de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamida.

Adicionalmente, resultará evidente para un experto en la materia que la secuencia sintética representada en el Esquema 5 puede usarse para preparar compuestos adicionales que tienen diferentes sustituyentes usando derivados de estireno alternativos que tienen el patrón de sustitución deseado y aminas o alcoholes alternativos, obteniendo la amida o éster deseado en la última etapa.

5

EJEMPLO 5. [(2,2,2-Trifluoroethylcarbamoyl)methyl]amida del ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (compuesto nº 1.006)

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (45 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido naranja rojizo (13,1 mg, 23 %). EM (EP): M/Z [M+H]= 650. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 3,85-4,08 (m, 3H), 4,33 (d, *J*= 6,1 Hz, 2H), 4,44 (d, *J*= 16,8 Hz, 1H), 6,86-7,04 (m, 1H), 7,22 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,26 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 8,92 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 10,85-11,06 (m, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*): -80,1 (s, 3F), -72,9 (t, *J*= 9,2 Hz, 3F), -63,3 (s, 6F).

15

Se preparó el material de partida, ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico, de la siguiente manera:

a. Se añadió cloruro de oxalilo (11,1 ml) a una solución de ácido 2,6-dicloronicotínico (8 g) en una mezcla de DCM (300 ml) y DMF (0,2 ml). Después de agitar durante 2 horas, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se trató con MeOH (300 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se concentró entonces a presión reducida, dando un residuo que se diluyó con agua y AE, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir éster metílico del ácido 2,6-dicloronicotínico (8 g, 93 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 3,96 (s, 3H), 7,36 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H).

b. Se añadió una solución concentrada de hidróxido de amonio (2 ml) a una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (2 g) en 1,4-dioxano (2 ml). Se selló la tapa de un tubo Pyrex de microondas de 10 ml de la muestra y se calentó a 100 °C durante 20 minutos usando una unidad de microondas Discover CEM (CEM, Matthews, NC-Estados Unidos). Se ajustó esta reacción 3 veces más usando exactamente las mismas condiciones. Se combinaron las 4 mezclas de reacción y se concentraron a presión reducida, para producir un residuo que se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 2-amino-6-cloronicotínico (3,44 g, 47 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 3,89 (s, 3H), 6,63 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H).

c. Se agitaron calentados a 130 °C éster metílico del ácido 2-amino-6-cloronicotínico (3,44 g), tributil(vinil)estaño (5,4 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,5 g) en xileno (200 ml). Después de 1,5 horas, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se agitó entonces con una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio durante 1,5 horas y se filtró por un tapón de Celite®. Se extrajo el filtrado 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir éster metílico del ácido 2-amino-6-vinilnicotínico (1,7 g, 52 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 3,89 (s, 3H), 5,54 (dd, *J*= 10,6, 0,9 Hz, 1H), 6,27 (d, *J*= 17,4 Hz, 1H), 6,46 (s a, 2H), 6,59-6,74 (m, 2H), 8,10 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H).

d. Se calentaron a 40 °C durante una noche éster metílico del ácido 2-amino-6-vinilnicotínico (1,7 g), dicarbonato de di-terc-butilo (8,3 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,4 g) en DCM (100 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE/MeOH), dando éster metílico del ácido 2-bis(terc-butoxicarbonil)amino-6-vinilnicotínico (2,85 g, 79 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 1,40 (s, 18H), 3,90 (s, 3H), 5,63 (d, *J*= 10,9 Hz, 1H), 6,33 (d, *J*= 17,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*= 17,4, 10,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H).

e. Se trató éster metílico del ácido 2-bis(terc-butoxicarbonil)amino-6-vinilnicotínico (2,85 g) disuelto en una mezcla de DCM (75 ml) y metanol (25 ml) con gas ozono durante 10 minutos. Después de agitar durante 15 minutos a -78 °C, se purgó la mezcla con oxígeno y 20 minutos con nitrógeno y se inactivó entonces con dimetilsulfuro (0,5 ml) seguido de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % (10 ml) y se diluyó con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando éster metílico del ácido 2-bis(terc-butoxicarbonil)amino-6-formilnicotínico que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 1,42 (s, 18H), 3,95 (s, 3H), 8,01 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 8,52 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H).

f. Se añadió una solución de hidroxilamina al 50 % en agua (1,5 ml) a una solución de éster metílico del ácido 2-bis(terc-butoxicarbonil)amino-6-formilnicotínico en EtOH (50 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con agua y se concentró a presión reducida retirando el EtOH. Se extrajo la mezcla residual 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir éster metílico del ácido 2-bis(terc-

butoxicarbonil)amino-6-(hidroxiiminometil)nicotínico en forma de un residuo sólido (2,77 g, 93 % en 2 etapas). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 1,40 (s, 18H), 3,92 (s, 3H), 7,87 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,0 Hz, 2H).

g. Se añadió N-clorosuccinimida (0,94 g) a una solución de éster metílico del ácido 2-bis(terc-butoxicarbonil)amino-6-(hidroxiiminometil)nicotínico (2,77 g) en DMF (10 ml) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a aproximadamente 0 °C (baño de hielo), se añadieron entonces 1,3-bistrifluorometil-5-(1-trifluorometilvinil)benceno (2,8 g, descrito en el Ejemplo 1) y TEA (1,05 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 6-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-bis(terc-butoxicarbonil)aminonicotínico (2,14 g, 43 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 1,43 (s, 18H), 3,93 (d, J= 18,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,33 (d, J= 18,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,04-8,13 (m, 3H), 8,44 (d, J= 8,0 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d): -80,2 (s, 3F), -63,3 (s, 6F).

15 h. Se añadió TFA (5 ml) a una solución de éster metílico del ácido 6-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-bis(terc-butoxicarbonil)aminonicotínico (2,14 g) en DCM (40 ml). Despues de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir éster metílico del ácido 2-amino-6-[5-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nicotínico (1,12 g, 73 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 3,84 (d, J= 18,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,30 (d, J= 18,4 Hz, 1H), 6,44 (s a, 2H), 7,34 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 8,19 (d, J= 8,0 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d): -80,1 (s, 3F), -63,3 (s, 6F).

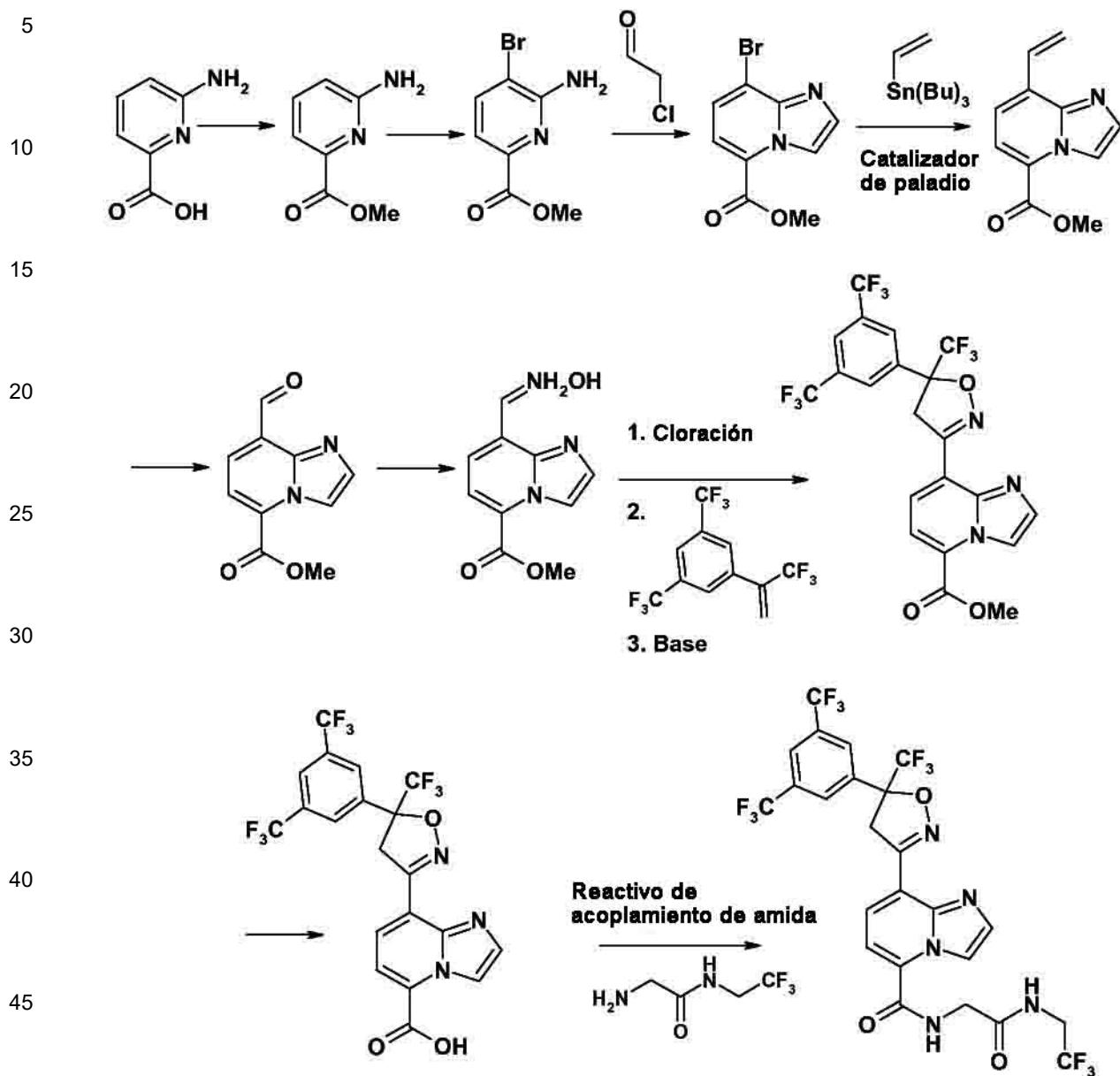
25 i. Se agitaron calentados a 50 °C durante un fin de semana éster metílico del ácido 2-amino-6-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nicotínico (200 mg) y una solución acuosa de cloroacetaldehído al 50 % (0,4 ml) en isopropanol (2 ml). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con agua y AE, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con AE. 30 Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, DCM/MeOH), para producir éster metílico del ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico en forma de un sólido (200 mg).

35 j. Se agitaron éster metílico del ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (200 mg) e hidróxido de litio (45 mg) en una mezcla 4 a 1 de THF/agua (2 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de dilución con más agua. Se acidificó la mezcla a pH de aproximadamente 3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % y se extrajo con AE. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo usado 40 directamente en la siguiente etapa de acoplamiento de amida.

EJEMPLO 6. (2-Metiltioetil)amida del ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (compuesto nº 1.007)

45 Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar ácido 5-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (45 mg) y 2-metiltioetilamina (0,016 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido naranja rojizo (11,9 mg, 23 %). EM (EP): M/Z [M+H]⁺= 585. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 2,22 (s, 3H), 2,85 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,82 (c, J= 6,6 Hz, 2H), 4,01 (d, J= 17,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J= 16,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,28 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,90 50 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 10,67 (s a, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d): -80,0 (s, 3F), -63,3 (s, 6F). Se preparó el compuesto nº 2.004 del Ejemplo 7 según el siguiente Esquema de reacción general 6:

Esquema 6



50 Resultará evidente para un experto en la materia que la secuencia sintética representada en el Esquema 6 puede usarse para preparar compuestos adicionales que tienen diferentes sustituyentes usando los reactivos apropiados. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos que tienen diferentes sustituyentes en el anillo fenilo usando un derivado de estireno alternativo que tiene el patrón de sustitución deseado. Adicionalmente, resultará evidente que pueden utilizarse una variedad de aminas o alcoholes para obtener la amida o éster deseado en la última etapa.

EJEMPLO 7. [(2,2,2-Trifluoroetilcarbamoil)metil]amida del ácido 8-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilimido]-1,2-oxazidin-5-carboxílico (compuesto nº 2,004).

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar ácido 8-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido (2,9 mg). EM (EP): M/Z [M+H]⁺ = 650. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): 3,91-4,07 (m, 2H), 4,27 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,33-4,47 (m, 1H), 4,76-4,89 (m, 1H), 6,20-6,38 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,62 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*): -80,1 (s, 3F), -72,9 (m, 3F), -63,3 (s, 6F).

65 Se preparó el material de partida, ácido 8-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-

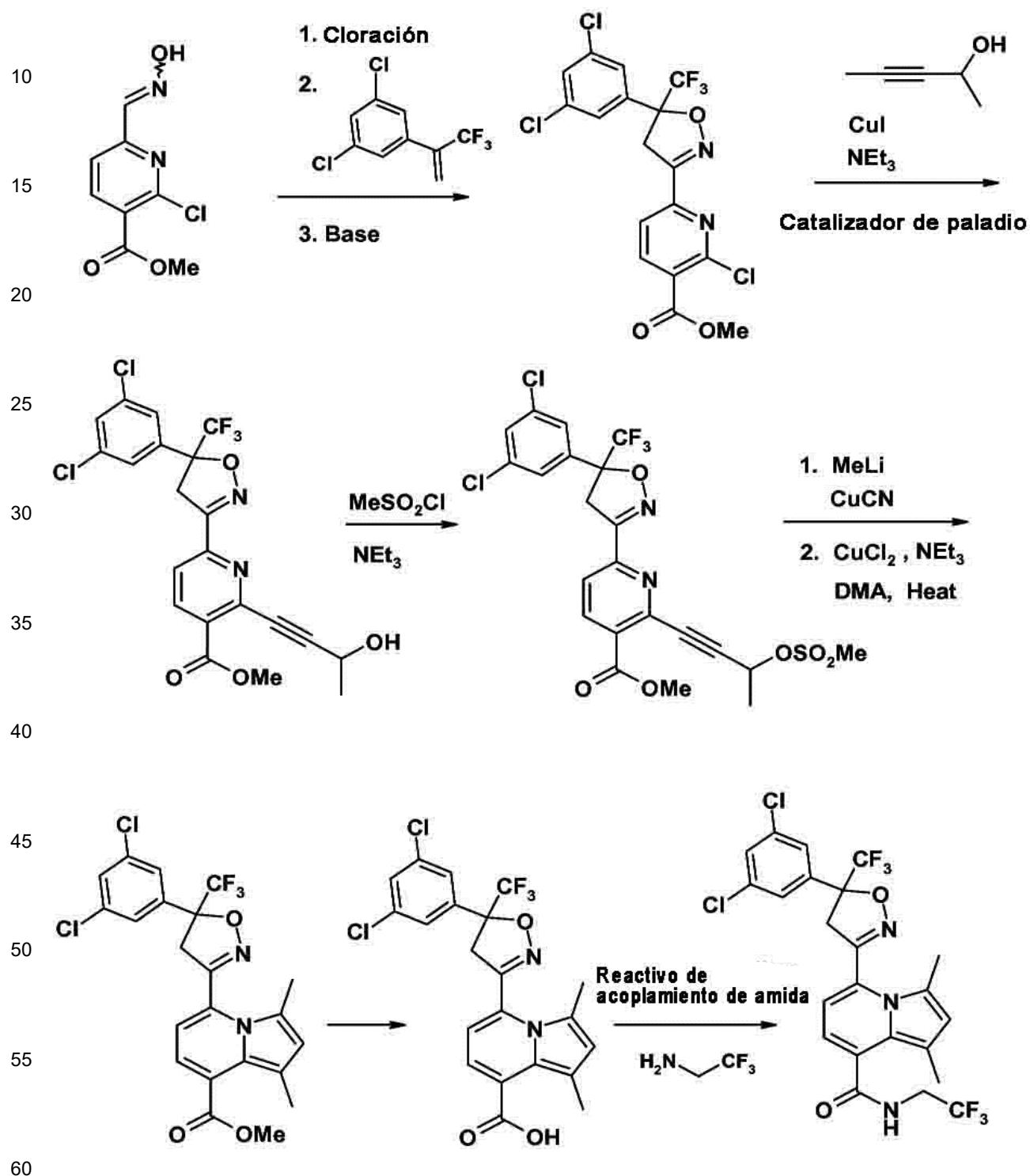
il]imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico, de la siguiente manera:

- a. Se añadió ácido sulfúrico a una solución de ácido 6-aminopiridin-2-carboxílico (10 g) en metanol (300 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró entonces a presión reducida, dando un residuo que se diluyó con agua y AE, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir éster metílico del ácido 6-aminopiridin-2-carboxílico (8,5 g, 77 %). EM (EP): M/Z [M+H]= 153. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 3,96 (s, 3H), 4,77 (s a, 2H), 6,67 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 7,0 Hz, 1H) y 7,55 (t, J= 7,7 Hz, 1H).
- b. Se añadió lentamente una solución de bromo (2,57 ml) en cloroformo (40 ml) durante 30 minutos a una solución de éster metílico del ácido 6-aminopiridin-2-carboxílico (6,92 g) en cloroformo (300 ml). Se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, se cargó entonces en sílice y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 6-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico en forma de un sólido (2 g, 19 %) junto con éster metílico del ácido 6-amino-3-bromopiridin-2-carboxílico (3 g, 29 %) y éster metílico del ácido 6-amino-3,5-dibromopiridin-2-carboxílico (2,6 g, 18 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 3,97 (s, 3H), 5,22 (s a, 2H), 7,38 (d, J= 7,8 Hz, 1H) y 7,79 (d, J= 7,8 Hz, 1H).
- c. Se agitaron a 70 °C durante una noche éster metílico del ácido 6-amino-5-bromopiridin-2-carboxílico (2 g) y una solución acuosa de cloroacetaldehído al 50 % (2,8 ml) en isopropanol (100 ml). Se añadió más del 50 % de la solución acuosa de cloroacetaldehído (0,35 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla calentada a 80 °C durante 3 horas adicionales. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se cargó en sílice y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico de ácido 8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido (2,3 g). EM (EP): M/Z [M+H]= 255. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 4,00 (s, 3H), 7,51 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H) y 8,90 (s, 1H).
- d. Se agitaron calentados a 70 °C durante una noche éster metílico del ácido 8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (2,03 g), tributil(vinil)estaño (2,7 mL) y dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (323 mg) en tolueno (100 ml). Se añadió más tributil(vinil)estaño (2,7 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla calentada a 90 °C durante una noche. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se agitó entonces con una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio durante 1,5 horas y se filtró por un tapón de Celite®. Se extrajo el filtrado 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para producir un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 8-vinylimidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (753 mg, 42 %). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 4,02 (s, 3H), 5,75 (d, J= 11,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J= 17,6 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,71-7,85 (m, 2H) y 8,89 (s, 1H).
- e. Se añadió peryodato de sodio (216 mg) a una solución de éster metílico del ácido 8-vinylimidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (98 mg) en una mezcla de THF (4 ml) y agua (1 ml). Despues de agitar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de tetróxido de osmio (al 4 %) y se dejó agitar la mezcla durante 4 horas. Se inactivó entonces la mezcla con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y se filtró a través de un tapón de Celite®. Se diluyó el filtrado con más agua y se extrajo 3 veces con AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, para producir éster metílico del ácido 8-formylimidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (1,02 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- f. Se añadió una solución de hidroxilamina al 50 % en agua (1,5 ml) a una solución de éster metílico del ácido 8-formylimidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (0,29 mmol) en EtOH (3 ml). Despues de 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con agua y se concentró a presión reducida, retirando el EtOH. Se extrajo la mezcla residual 3 veces con AE. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 8-(hidroxiiminometil)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico en forma de un residuo sólido (12 mg).
- g. Se añadió N-clorosuccinimida (16,2 mg) a una solución de éster metílico del ácido 8-(hidroxiiminometil)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (12 mg) en DMF (0,5 ml) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla a aproximadamente 0 °C (baño de hielo), se añadieron entonces 1,3-bistrifluorometil-5-(1-trifluorometilvinil)benceno (22 mg descrito en el Ejemplo 1) y TGA (15 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se purificó la mezcla por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 8-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (11 mg, 39 %). EM (EP): M/Z [M+H]= 526. RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d): -80,2 (s, 3F) y -63,3 (s, 6F).
- h. Se agitaron éster metílico del ácido 8-[5-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (9 mg) e hidróxido de litio (3 mg) en una mezcla 5 a 1 de THF/agua (0,6 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de dilución con más agua. Se acidificó la mezcla a pH de 65 aproximadamente 3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % y se extrajo con AE. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo usado

directamente en la siguiente etapa de acoplamiento de amida.

Se preparó el compuesto nº 1.018 del Ejemplo 8 según el siguiente Esquema de reacción general 7:

5 Esquema 7



Resultará evidente para un experto en la materia que la secuencia sintética representada en el Esquema 7 puede usarse para preparar compuestos adicionales que tienen diferentes sustituyentes usando derivados de estireno alternativos que tienen el patrón de sustitución deseado y aminas o alcoholes alternativos, obteniendo la amida o éster deseado en la última etapa.

EJEMPLO 8. (2,2,2-Trifluoroetil)amida del ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,3-dimetilindolizin-8-carboxílico (compuesto nº 1.018)

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,3-dimetilindolizin-8-carboxílico (90 mg) y 2,2,2-trifluoroetilamina (38 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido (85 mg, 81 %). Rf= 0,35 (AE/heptano 3:7). EM (EP): M/Z [M+H]⁺= 552. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 2,18 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,11 (d c, J= 9,7, 6,6 Hz, 2H), 4,48 (d, J= 18,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J= 18,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,62 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 1,7 Hz, 2H), 7,84 (t, J= 1,9 Hz, 1H), 9,21 (t, J= 6,3 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -78,8 (s, 3F) y -70,6 (t, J= 9,9 Hz, 3F).

10 Se preparó el material de partida, ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,3-dimetilindolizin-8-carboxílico, de la siguiente manera:

a. Se añadió N-clorosuccinimida (1,6 g) a una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-(hidroxiiminometil)nicotínico (2,49 g, descrito en el Ejemplo 1 a-d) en DMF (5 ml) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla a aproximadamente 0 °C (baño de hielo) y se añadieron entonces 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometilvinil)benceno (3,1 g, preparado a partir de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno y ácido 3,5-diclorofenilborónico comercialmente disponibles mediante el procedimiento descrito en *J. Fluorine. Chem.* 1999, 95, 167-170) y TEA (1,8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla con

20 agua y se extrajo con AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 2-cloro-6-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nicotínico en forma de un sólido blanco (500 mg, 22 % en 3 etapas). Rf = 0,35 (AE/heptano 2:8). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -80,1 (s, 3F).

25 b. Se agitaron calentados a 50 °C durante aproximadamente 40 horas éster metílico del ácido 2-cloro-6-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nicotínico (1,75 g), but-3-in-2-ol (0,33 g), yoduro de cobre (I) (40 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (0,13 g) en (TEA 20 ml). Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se diluyó con AE. Se filtró la mezcla a través de un tapón de Celite® y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 6-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-hidroxibut-1-inil)nicotínico (0,5 g, 26 %) junto con el material de partida recuperado éster metílico del ácido 2-cloro-6-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]nicotínico (1,2 g, 69 %). Rf = 0,55 (AE/heptano 1:1).

35 c. Se añadió TEA (0,21 ml) a una solución de éster metílico del ácido 6-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-hidroxibut-1-inil)nicotínico (0,5 g) en THF (15 ml) enfriada a aproximadamente -30 °C, seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,18 g). Se dejó elevar la temperatura de la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico de ácido 6-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-metanosulfonoloxibut-1-inil)-nicotínico (0,6 g). Rf= 0,7 (AE/heptano 1:1). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 1,83 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 3,25 (s a, 3H), 3,88 (d, J= 18,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,27 (d, J= 18,3 Hz, 1H), 5,62 (c, J= 6,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 1,6 Hz, 2H), 8,08 (d, J= 8,3 Hz, 1H) y 8,32 (d, J= 8,3 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d): -80,0 (s, 3F).

45 d. Se añadió gota a gota una solución de metil-litio en dietoximetano (0,5 ml de una solución 3 M de Aldrich) a una suspensión de cianuro de cobre (0,14 g) en THF (15 ml) enfriada a aproximadamente -50 °C. Se dejó agitar la mezcla durante 30 minutos antes de enfriarse a aproximadamente -75 °C. Se añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido 6-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-(3-metanosulfoniloxi-but-1-inil)nicotínico (0,54 g) en THF (7 ml) a la mezcla, que se dejó agitar a aproximadamente -75 °C durante 2 horas 50 antes y se dejó elevar entonces la temperatura a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la mecha con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir el intermedio aleno (0,5 g). Rf= 0,4 (AE/heptano 2:8). Se disolvió entonces este residuo en DMA (10 ml) y se añadieron cloruro de cobre (II) (50 mg) y TEA (0,75 ml) a la mezcla antes 55 de calentar a 130 °C durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), para producir éster metílico del ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,3-dimetilindolizin-8-carboxílico (0,3 g, 60 %). Rf= 0,35 (AE/heptano 2:8). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d): 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,73 (d, J= 17,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,07 (d, J= 17,7 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,58 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J= 1,8 Hz, 1H) y 7,51 (d, J= 1,6 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d): -79,5 (s, 3F).

60 e. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 1,5 M (1,5 ml) a una solución de éster metílico del ácido 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-1,3-dimetilindolizin-8-carboxílico (280 mg) en una mezcla 1 a 1 de THF/MeOH (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se acidificó la mezcla a un pH de aproximadamente 3 con una solución molar de ácido clorhídrico y se extrajo con AE. Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un

sólido (270 mg) usado directamente en la siguiente etapa de acoplamiento de amida. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) 2,29 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,75 (d, *J*= 17,8 Hz, 1H), 4,08 (d, *J*= 17,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,60 (d, *J*= 7,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*= 7,1 Hz, 1H), 7,48 (t, *J*= 1,8 Hz, 1H) y 7,52 (d, *J*= 1,5 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*): -79,5 (s, 3F).

5

Las Tablas 1 y 2 siguientes describen compuestos adicionales de fórmula (I) preparados según los esquemas sintéticos generales y los ejemplos 1-6 descritos anteriormente.

Tabla 1

Compuesto No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	EM MH+	TR (min)	Proc. CL-EM
		C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)MHCH ₂ CF ₃	582	2.21	1
1.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)MHCH ₂ CF ₃	582	2.21	1
1.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CF ₃	525	2.32	1
1.003	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃	597	2.06	1
1.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	583	2.07	1
1.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCR ₂ CF ₃	664	2.14	1
1.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	2.18	1
1.007	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	585	2.31	1
1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	648	2.18	1
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	584	2.24	1
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	581	2.20	1
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			

(continuación)

	Compuesto No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	EM MH ⁺	TR (min)	Proc. CL-EM
5	1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	516	2.26	1
10	1.014	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O) NHCH ₂ CF ₃			
15	1.015	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
20	1.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
25	1.017	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O) NHCH ₂ CF ₃	609	2.12	1
30	1.018	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃	552	2.17	1
35	1.019	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	544	2.18	1
40	1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O) NHCH ₂ CF ₃			
	1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
	1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
	1.023	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O) NHCH ₂ CF ₃			
	1.024	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
	1.025	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

45 Los números 1.001 a 1.025 se asignan a los compuestos anteriores de la Tabla 1 para identificación y referencia de aquí en adelante.

Tabla 2

Compuesto No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	EM MH ⁺	TR (min)	Proc. CLEM
2.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O) NHCH ₂ CF ₃			
2.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.003	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O) NHCH ₂ CF ₃	650	1.85	1
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.007	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O) NHCH ₂ CF ₃			
2.008	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.009	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.010	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O) NHCH ₂ CF ₃			
2.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O) NHCH ₂ CF ₃			
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

(continuación)

Compuesto No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	EM MH ⁺	TR (min)	Proc. CLEM
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

Los números 2.001 a 2.018 se asignan a los compuestos anteriores para identificación y referencia de aquí en adelante.

5

Actividad biológica contra parásitos

PROCEDIMIENTO A: Procedimiento de cribado para ensayar la actividad de contacto de compuestos contra garrapatas

10

Se usó una solución del compuesto de ensayo para recubrir la pared interna de viales de vidrio y para tratar dos papeles de filtro. Una vez secado, se colocó un papel de filtro en la tapa del vial y el otro en el fondo del vial. Se infestó cada vial tratado con 10 *Rhipicephalus sanguineus* adultas (garrapata canina marrón). Se indujo el contacto de las garrapatas con los residuos manteniendo los viales en un entorno controlado (24 °C, 90-95 % de humedad relativa) y se efectuó la valoración a las 24, 48 horas después de la aplicación en comparación con controles no tratados. Los compuestos de números 1.008, 1.009, 1.011 y 1.013 dieron un control de al menos un 80 % de las *Rhipicephalus sanguineus* en la valoración de 48 horas a una concentración de ensayo de 200 ppm o menos.

PROCEDIMIENTO B: Procedimiento de cribado para ensayar la actividad de contacto de compuestos contra pulgas

20

Se dispensó una solución el compuesto de ensayo, usando una pipeta, sobre papel de filtro colocado en un vial de vidrio. Se dejó secar el papel de filtro antes de infestar cada vial con 10 *Ctenocephalides felis* adultas. Se mantuvieron las *Ctenocephalides felis* tratadas en un entorno controlado (24 °C, 90-95 % de humedad relativa) y se efectuó la valoración a las 24, 48 y 72 horas después de la aplicación en comparación con controles no tratados. El compuesto de número 1.009 dio al menos un 80 % de control en la valoración de 72 horas a una concentración de ensayo de 100 ppm o menos.

PROCEDIMIENTO C: Procedimiento de cribado para ensayar la actividad de compuestos contra pulgas después de ingestión

Se llenó un recipiente de ensayo cilíndrico con 10 *Ctenocephalides felis* adultas. Se cerró un pocillo cilíndrico sobre un extremo con una película flexible autosellable y se puso sobre el recipiente de ensayo en una posición tal que las pulgas pudieran perforar la película y alimentarse con los contenidos del cilindro. Se pipeteó entonces la solución de compuesto de ensayo en sangre bovina y se añadió al pocillo. Se mantuvo la parte del recipiente con *Ctenocephalides felis* a 20-22 °C y 40-60 % de humedad relativa, mientras que la parte del pocillo que contiene la sangre tratada se mantuvo a 37 °C y 40-60 % de humedad relativa. Se efectuó la valoración a las 72 horas después de la aplicación en comparación con controles no tratados. Los compuestos de números 1.001, 1.003, 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.009, 1.011 y 1.013 dieron al menos un 80 % de control a una concentración de ensayo de 50 ppm o menos.

PROCEDIMIENTO D: Procedimiento de cribado para ensayar la actividad de contacto de compuestos contra moscas de establo

45 Se usó una solución del compuesto de ensayo para tratar un papel de filtro contenido en una placa Petri y se dejó evaporar hasta sequedad el papel de filtro. Se añadieron a cada placa un trozo pequeño de algodón absorbente humedecido con sacarosa al 10 % y 10 moscas adultas (*Stomoxys calcitrans*). Se taparon las placas y se mantuvieron a temperatura ambiente. Se efectuaron valoraciones a las 24 horas después de la infestación en comparación con los controles no tratados. El compuesto número 1.013 dio al menos un 80 % de control a una concentración de ensayo de 5 µg/cm² o menos.

PROCEDIMIENTO E: Procedimiento de cribado para ensayar la actividad de los compuestos contra microfilarias de *Dirofilaria immitis*

Se añadieron de 400 a 600 microfilarias de *Dirofilaria immitis* a pocillos de una placa de microvaloración que contiene medio RPMI-1640 (Fisher Scientific) y el compuesto de ensayo en DMSO. Se mantuvo entonces la placa de microvaloración a 37 °C en un entorno que contiene un 5 % de CO₂. Se realizó una valoración a los 5 días para 5 determinar la supervivencia de las microfilarias. Las microfilarias expuestas a DMSO y sin compuesto de ensayo sirvieron como controles. Los compuestos números 1.001 y 1.005 dieron al menos un 60 % de inhibición de la motilidad a una concentración de ensayo de 5 ppm o menos.

REIVINDICACIONES

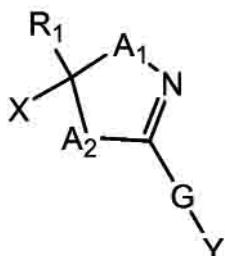
1. Composición para el tratamiento o prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende:

5 a) un compuesto de dihidroazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10

15

20



(I)

25 en la que:

R₁ es hidrógeno, halógeno, -CN o alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxi, alquilitio, halogenoalquilitio, R₇S(O)-, R₇S(O)₂-, R₇C(O)-, R₇R₈NC(O)-, R₇OC(O)-, R₇C(O)O-, R₇C(O)NR₈-, -CN o -NO₂;

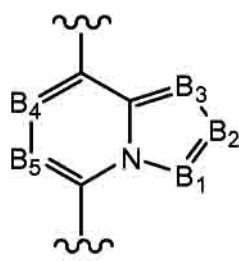
X es arilo o heteroarilo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxi, alquilitio, halogenoalquilitio, R₇S(O)-, R₇S(O)₂-, R₇C(O)-, R₇R₈NC(O)-, R₇OC(O)-, R₇C(O)O-, R₇C(O)NR₈-, -CN o -NO₂;

A₁ y A₂ son independientemente oxígeno, NR₂ o CR₇R₈;

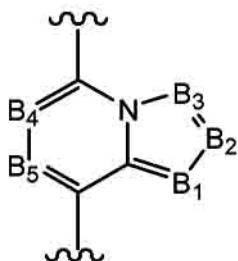
40 G es G-1 o G-2;

45

50



G-1



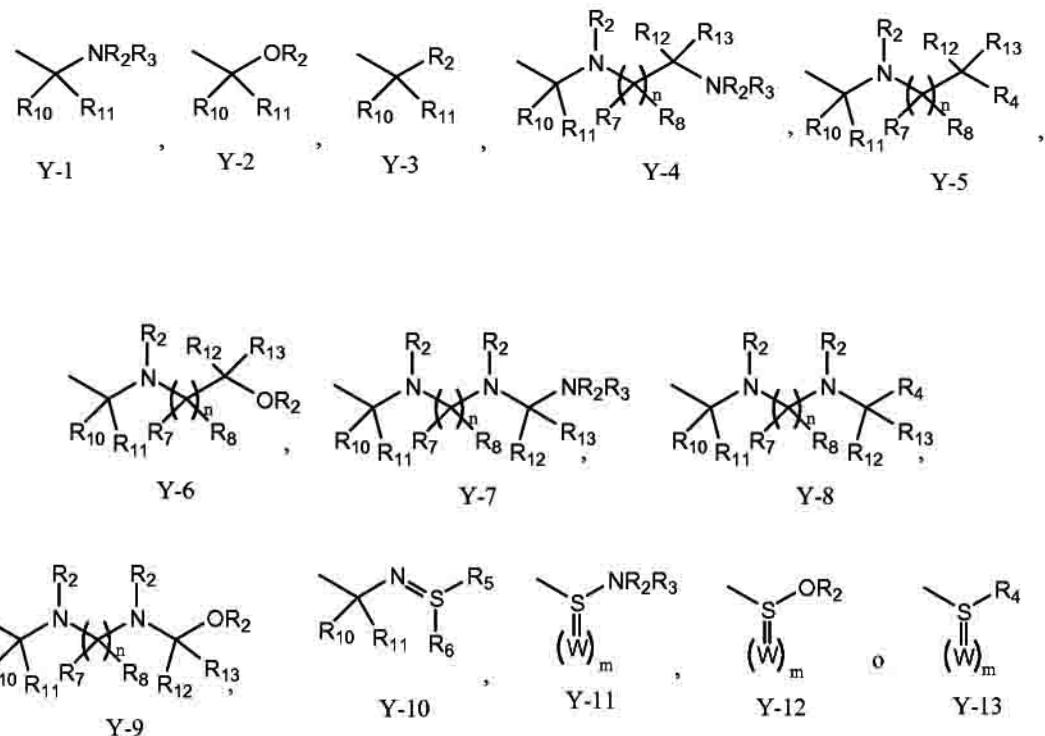
G-2

55

B₁, B₂, B₃, B₄ y B₅ son independientemente N o C-R₉;

Y es hidrógeno, halógeno, -CN; o Y es alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, o heterociclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxi, alquilitio, halogenoalquilitio, R₇S(O)-, R₇S(O)₂-, R₇C(O)-, R₇R₈NC(O)-, R₇OC(O)-, R₇C(O)O-, R₇C(O)NR₈-, -CN o -NO₂; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13;

65



R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, $R_{10}S(O)-$, $R_{10}S(O)_2-$, $R_{10}C(O)-$, $R_{10}C(S)-$, $R_{10}R_{11}NC(O)-$, o $R_{10}R_{11}NC(S)-$, $R_{10}OC(O)-$;

35 R₄, R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R₇ y R₈ son independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo;

40 R₉ es hidrógeno, halógeno, -CN o alquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alquicicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo, halogenoalquinilo, alcoxilo, halogenoalcoxilo, alquiltio, 45 halogenoalquiltio, R₇S(O)-, R₇S(O)₂-, R₇C(O)-, R₇R₈NC(O)-, R₇OC(O)-, R₇C(O)O-, R₇C(O)NR₈-, -CN o -NO₂:

R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halogenoalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, halogenoalquenilo, alquinilo o halogenoalquinilo; o R_{10} junto con R_{11} forman $=O$, $=S$ o $=NR_2$; o

50 R₁₂ junto con R₁₃ forman =O, =S o =NR₂;

W es O, S o NR₂;

55 n es 1-4; y

m es 0, 1 o 2; y

b) un portador farmacéuticamente aceptable.

60 2. Composición, según la reivindicación 1, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I), G es G-1.

3. Composición, según la reivindicación 1, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I), G es G-2.

65 4. Composición, según la reivindicación 1, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I), A₁ es oxígeno; y

X es arilo opcionalmente sustituido.

5. Composición, según la reivindicación 1, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I), A₁ es oxígeno;
 - 5 X es arilo opcionalmente sustituido;

R₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.
 6. Composición, según la reivindicación 1, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I),
 - 10 A₁ es oxígeno;
X es arilo opcionalmente sustituido;
R₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo o halogenoalquilo; e
Y es pirazolilo o triazolilo.
- 15 7. Composición, según la reivindicación 1, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I),

B₁, B₂, B₃, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;
R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
X es fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;

 - 20 A₁ es oxígeno;
A₂ es CR₇R₈;
Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6;
R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄; y
 - 25 R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.
8. Composición, según la reivindicación 1, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I),

B₁, B₂, B₄ y B₅ son cada uno C-R₉;
B₃ es N;

 - 30 R₁ es alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
X es fenilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄;
A₁ es oxígeno;
A₂ es CR₇R₈;
 - 35 Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6;
R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o alquil C₁-C₄-tioalquilo C₁-C₄; y
R₃ y R₉ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄.
- 40 9. Composición, según la reivindicación 8, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I),

A₂ es CH₂;
R₉ es hidrógeno;
R₁₀ forma junto con R₁₁ =O, =S o =NR₂;
R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; y

 - 45 R₃, R₇ y R₈ son cada uno hidrógeno.
- 50 10. Composición, según la reivindicación 8, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I),

G es G-1;
A es CH₂;

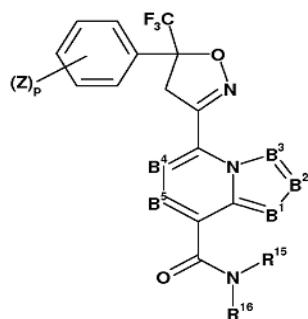
 - 50 R₉ es hidrógeno;
R₁₀ forma junto con R₁₁ =O, =S o =NR₂;
R₁₂ forma junto con R₁₃ =O, =S o =NR₂;
R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; y
R₃, R₇ y R₈ son hidrógeno.
- 55 11. Composición, según la reivindicación 8, en la que en el compuesto de dihidroazol de fórmula (I),

A₂ es CH₂;
R₉ es hidrógeno;
R₁₂ forma junto con R₁₃ =O, =S o =NR₂;

 - 60 R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halogenoalquilo C₁-C₄; y
R₃, R₇ y R₈ son cada uno hidrógeno.
- 65 12. Composición, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de dihidroazol de fórmula (I) se selecciona entre los siguientes:

5

10

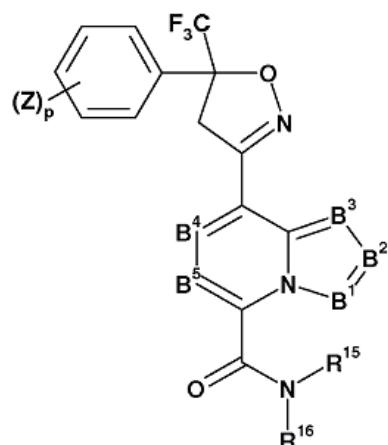


Compuesto No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶
1.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CF ₃
1.003	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃
1.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H
1.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.007	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.014	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.015	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.017	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.018	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.019	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.023	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.024	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃

(continuación)

Compuesto No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶
1.025	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃

13. Composición, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de dihidroazol de fórmula (I) se selecciona entre
 5 los siguientes:



10

15

20

25

Compuesto No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶
2.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.003	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.007	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.008	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.009	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.010	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃

14. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que se selecciona de una formulación oral, una formulación inyectable, una formulación tópica, una formulación dérmica y una formulación subdérmica.

5 15. Composición, según la reivindicación 14, que es una formulación inyectable.

16. Composición, según la reivindicación 14, que es una formulación oral.

17. Composición, según la reivindicación 14, que es una formulación tópica.