



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 338 048**

⑯ Int. Cl.:

**C07D 209/12** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**A01N 43/38** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **06828908 .1**

⑯ Fecha de presentación : **02.11.2006**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1945611**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

④ Título: **Derivados de N-(hetero)aril indol como pesticidas.**

⑩ Prioridad: **03.11.2005 EP 05023947**

⑦ Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.05.2010**

⑦ Inventor/es: **Früchtel, Jörg;**  
**Gauvry, Noëlle;**  
**Schorderet Weber, Sandra y**  
**Bouvier, Jacques**

⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.05.2010**

⑦ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 338 048 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

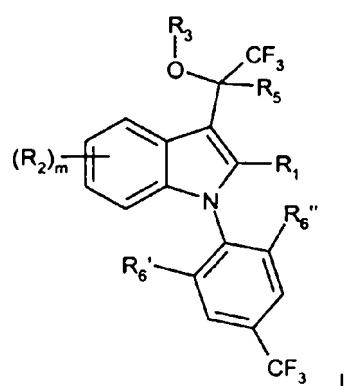
Derivados de N-(hetero)aril indol como pesticidas.

5 La presente invención se relaciona con nuevos compuestos N-aryl indol, con una composición parasitida que contiene dichos compuestos y su uso en la preparación de composiciones para controlar parásitos en animales de sangre caliente y plantas.

10 Se conoce que los compuestos N-aryl indol sustituidos, muestran actividad farmacéutica como, por ejemplo, inhibidores del canal de sodio, antagonistas del receptor de la dopamina, agentes antidepresivos o antiinflamatorios. Además, EP-A-957094 revela los N-fenilo indoles con un sustituyente ciclopropil o heteroaril en la posición-3 como agentes antiparasitarios. EP-A-261035 revela los ácidos piretrinoides esterificados con un indol y su uso como agentes antiparasitarios. EP-A-738713 revela un proceso para la fabricación de i.a. ciertos N-aryl indoles. JP-A-2003-40866 revela los N-fenilo indoles con un sustituyente alquilcarbonilo en la posición-3, como agentes que controlan plagas.

15 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que ciertos nuevos derivados de esta clase de compuestos, tienen excelentes propiedades pesticidas, especialmente contra ecto-parásitos en el ganado productivo y animales domésticos y plantas.

20 La presente invención por consiguiente se relaciona con un compuesto de fórmula



en donde R<sub>1</sub> es un hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que es no sustituido o sustituido por un halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, N-mono- o N,N-di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o N-piridil-metilamino-, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o feniltio los cuales son cada uno no sustituidos o sustituidos por un halógeno nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o naftilo;

40 m es 0 o 1; y R<sub>2</sub> es un halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, benziloxi, amino, N-mono- o N,N-di alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, o dos radicales R<sub>2</sub>, 45 junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos, forman un anillo dioxolano;

50 R<sub>3</sub> es hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; cicloalquilmetilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; alcoximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; benzilo que es no sustituido o sustituido por un halógeno, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o ciano; fenoximetilo o benziloximetilo, los cuales son cada uno no sustituidos o sustituidos en la fracción fenilo por un halógeno; carboximetoximetilcarbonilo; un radical COR<sub>7</sub>, en donde R<sub>7</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acetoxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo que es no sustituido o sustituido por un halógeno, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o ciano, feniletil, tienil o piperonil; un radical CONHR<sub>7</sub> en donde R<sub>7</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo que es no sustituido o sustituido por un halógeno, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, amino o N-mono- o N,N-di-amino C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; un radical C(O)OR<sub>7</sub> en donde R<sub>7</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, benzilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que es no sustituido o sustituido por un halógeno, o es un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>; o un radical C(S)NHR<sub>7</sub> en donde R<sub>7</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o fenilo que es no sustituido o sustituido por un halógeno, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; R<sub>5</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, etenil, etinil, fenilo o benzilo; y

55 R<sub>6</sub>' y R<sub>6</sub>'' son cada uno independientemente flúor, trifluorometilo, cloro o ciano.

60 Los términos generales utilizados aquí y en lo sucesivo, tienen los siguientes significados, a menos que se defina de otra manera.

65 Alquilo - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos, por ejemplo halogenoalquilo, alcoxi, y alquiltio - es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión, tanto de cadena lineal, i.e. metilo, etilo, propil, butilo, pentil o hexil, como de cadena ramificada, por ejemplo isopropilo, isobutil, sec.-butilo, *ter*-butilo, isopentil, neopentil o isoheptil, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadena lineal o ramificada, y en particular, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

## ES 2 338 048 T3

Alquenilo - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión y de los enlaces dobles conjugados o aislados - tanto de cadena lineal, por ejemplo alilo o 2-butenilo, como de cadena ramificada, por ejemplo isopropenilo o isobutenilo.

5 Alquinilo - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión y de los enlaces dobles conjugados o aislados - tanto de cadena lineal, por ejemplo propargil o 2-butinil, como de cadena ramificada.

10 Cicloalquilo - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como cicloalquilmetilo, - es, en cada caso con la debida consideración del número específico de átomos de carbono en el grupo o compuesto en cuestión, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil, en particular ciclopentil o ciclohexil.

15 Halógeno - como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como haloalquilo, haloalcoxi y haloalquiltio - es el flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo, en particular flúor o cloro.

20 Grupos o compuestos que contienen halógenos -carbono sustituido-, tales como haloalquilo, haloalcoxi o haloalquiltio, pueden ser parcialmente halogenados o perhalogenados, por lo cual en el caso de halogenación múltiple, los sustituyentes del halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Ejemplos de halógeno-alquilo- como un grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halógeno-alcoxi o halógeno-alquiltio, - son metilo que es mono- a tri-sustituido por un flúor, cloro y/o bromo, tales como  $\text{CHF}_2$  o  $\text{CF}_3$ ; etilo que es mono- a penta-sustituido por un flúor, cloro y/o bromo, tales como  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CCl}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CFCl}_2$ ,  
25  $\text{CF}_2\text{CHBr}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CHClF}$ ,  $\text{CF}_2\text{CHBrF}$  o  $\text{CClFCHClF}$ ; propilo o isopropilo, mono- a hepta-sustituido por un flúor, cloro y/o bromo, tales como  $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$ ,  $\text{CF}_2\text{CHFCF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$  o  $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ; butilo o uno de sus isómeros, mono- a nona-sustituido por un flúor, cloro y/o bromo, tales como  $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHFCF}_3$  o  $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$ .

30 Los grupos alcoxi preferiblemente tienen una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono y en particular 1 o 2 átomos de carbono. El alcoxi es por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi; preferiblemente metoxi y etoxi. Haloalcoxi es por ejemplo fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-tricloroetoxi; preferiblemente difluorometoxi, 2-cloroetoxi y trifluorometoxi.

35 El alquiltio es preferiblemente metiltio y etiltio.

Las modalidades preferidas dentro del alcance de la invención son:

40 1. Los radicales  $\text{R}_1$  preferidos son hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$  que es no sustituido o sustituido por un hidroxilo o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , alcoxicarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , fenilo que es no sustituido o sustituido por un halógeno, feniltio y naftilo, en particular hidrógeno.

45 2.  $\text{R}_3$  es en particular hidrógeno.

3. Un compuesto de fórmula I, en donde  $\text{R}_5$  significa metilo, halometilo, fenilo o benzilo; en particular metilo o trifluorometilo.

50 4. Un grupo de los radicales  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_6'$  particularmente preferido, comprende cloro y trifluorometilo.

55 5. Un compuesto de la fórmula I citado anteriormente, en donde  $\text{R}_1$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$  que es no sustituido o sustituido por un hidroxilo o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , en particular hidrógeno;  $\text{R}_2$  es un halógeno, en particular flúor;  $\text{m}$  es 0 o 1,  $\text{R}_3$  es hidrógeno, alcoximetilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$  o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alcoximetilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , en particular hidrógeno;  $\text{R}_5$  es un metilo, etenil o etinil, en particular metilo; y  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_6'$  son cada uno independientemente flúor, cloro o ciano, preferiblemente uno cloro y el otro un cloro, flúor o ciano, y en particular cada uno cloro.

Dentro del contexto de la invención, se da particular preferencia a los compuestos de fórmula I enumerados en las Tablas 1 a 3, y más particularmente aquellos mencionados en los ejemplos de síntesis.

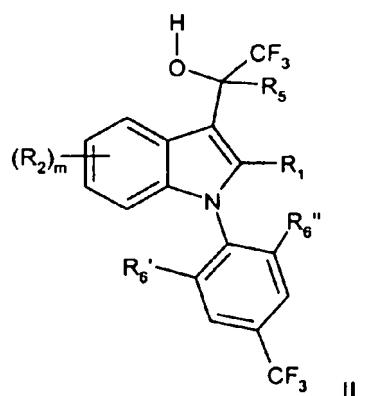
60

65

# ES 2 338 048 T3

El proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I, respectivamente en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, se caracteriza en que un compuesto de fórmula

5



10

15

20

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6'$ ,  $R_6''$  y  $m$  son como se definen anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

25



III,

en donde  $R_3$  se define como se cita anteriormente y  $Q_1$  es un grupo saliente, opcionalmente en la presencia de un catalizador básico. Si se desea, un compuesto de fórmula I, obtenible de acuerdo con el método o de otro modo, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se puede convertir en otro compuesto de fórmula I, una mezcla de isómeros obtenible de acuerdo con el método se separa y el deseado isómero aislado y/o un compuesto de fórmula I libre, obtenible de acuerdo con el método, se convierte en una sal o una sal de un compuesto de fórmula I obtenible de acuerdo con el método, se convierte en el compuesto de fórmula I libre o en otra sal.

35

Lo que se ha señalado anteriormente para las sales de los compuestos I, también aplica por analogía a las sales de los materiales iniciales enumerados en este documento anteriormente y a continuación.

40 Los socios de reacción se pueden hacer reaccionar con otros como son, i.e. sin la adición de un solvente o diluyente, por ejemplo en la fusión. En la mayoría de los casos, sin embargo, la adición de un solvente o diluyente inerte, o una mezcla de estos, es una ventaja. Ejemplos de tales solventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicílicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroeteno o tetracloroeteno; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, ter-butilmetil éter, etileno glicol monometil éter, etileno glicol monoetil éter, etileno glicol dimetileter, dimetoxidietileter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas tales como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietil-formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido.

50

Los grupos salientes  $Q_1$  preferidos son halógenos, especialmente cloro, bromo y yodo.

55 Las bases apropiadas para facilitar la reacción son por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilsilil-amidas; alquilaminas, alquilenodiaminas, opcionalmente N-alquiladas, opcionalmente insaturadas, ciclo-alquilaminas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas. Aquellos que pueden ser mencionados a modo de ejemplo, son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, ter-butanolato de potasio, hidróxido, carbonato, hidruro, diisopropilamida de litio, potasio bis(trimetilsilil)-amida, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilenediamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, benziltrimetilamonio hidróxido, así como 1,5-diazabiciclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU).  
60 Se da preferencia a la diisopropiletilamina y el hidruro de sodio.

La reacción ventajosamente tiene lugar en un rango de temperatura de ca. 0°C a ca. 100°C, preferiblemente de ca. 10°C a ca. 40°C.

65

En un proceso preferido, un compuesto de fórmula II se hace reaccionar a temperatura ambiente en una amida, preferiblemente N,N-dimetilformamida, con un compuesto de fórmula III en la presencia de una base.

La preparación de los compuestos de fórmula II, respectivamente en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, se caracteriza en que un compuesto de fórmula

5

10

15

20

25

35

40

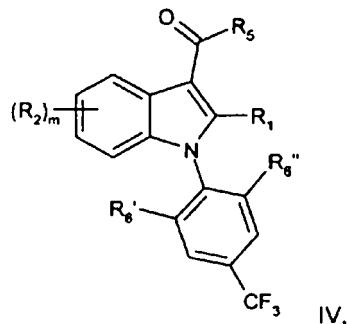
45

50

55

60

65



en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6'$ ,  $R_6''$  y  $m$  se definen como para la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



V,

en donde  $Q_2$  es un grupo saliente. Sí se desea, un compuesto de fórmula II, obtenible de acuerdo con el método o de otro modo, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se puede convertir en otro compuesto de fórmula II, una mezcla de isómeros obtenible de acuerdo con el método se separa y el deseado isómero aislado y/o un compuesto de fórmula II libre, obtenible de acuerdo con el método, se convierte en una sal o una sal de un compuesto de fórmula II obtenible de acuerdo con el método se convierte en el compuesto de fórmula II libre o en otra sal.

Los socios de reacción pueden reaccionar con otros como son, i.e. sin la adición de un solvente o diluente, por ejemplo en la fusión. En la mayoría de los casos, sin embargo, la adición de un solvente o diluente inerte, o una mezcla de estos, es una ventaja. Ejemplos de tales solventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesiteno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, diclorometano, tricloroeteno o tetracloroeteno; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terbutil metil éter, etileno glicol monometil éter, etileno glicol monoetil éter, etileno glicol dimetileter, dimetoxidietileter, tetra-hidrofurano o dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida; N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido.

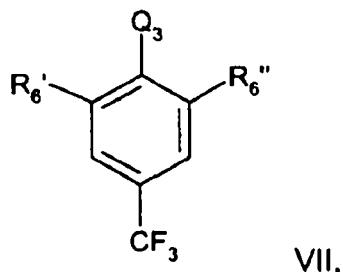
Los grupos salientes  $Q_2$  preferidos son  $MgBr$ ,  $MgCl$ ,  $Mgl$  o  $Li$ , especialmente  $MgBr$ .

La reacción ventajosamente tiene lugar en un rango de temperatura de ca.  $-20^{\circ}\text{C}$  a ca.  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de ca.  $0^{\circ}\text{C}$  a ca.  $30^{\circ}\text{C}$ .

En un proceso preferido, un compuesto de fórmula IV se hace reaccionar a temperatura ambiente en un éter, preferiblemente dietil éter, con un compuesto de fórmula V.

La preparación de los compuestos de fórmula IV, respectivamente en forma libre o en forma de sal, por ejemplo caracterizado en que un compuesto de fórmula

en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  y  $m$  se definen como para la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



en donde  $R_6'$  y  $R_6''$  se definen como para la fórmula I y  $Q_3$  es un grupo saliente, opcionalmente en la presencia de un catalizador básico. Sí se desea, un compuesto de fórmula IV obtenible de acuerdo con el método o de otro modo, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se puede convertir en otro compuesto de fórmula IV, una mezcla de 20 isómeros obtenible de acuerdo con el método se separa y el deseado isómero aislado y/o un compuesto de fórmula IV libre obtenible de acuerdo con el método se convierte en una sal o una sal de un compuesto de fórmula IV obtenible de acuerdo con el método se convierte en el compuesto de fórmula IV libre o en otra sal.

25 Los compuestos de fórmula VI y VII son cada uno conocidos o pueden ser obtenidos de acuerdo con los métodos conocidos en el oficio.

30 Los socios de reacción pueden reaccionar con otros como son, i.e. sin la adición de un solvente o diluente, por ejemplo en la fusión. En la mayoría de los casos, sin embargo, la adición de un solvente o diluente inerte, o una mezcla de estos, es una ventaja. Ejemplos de tales solventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, 35 diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroeteno o tetracloroeteno; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, ter-butil metil éter, etileno glicol monometil éter, etileno glicol monoetil éter, etileno glicol dimetileter, 40 dimetoxidietileter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas tales como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietil-formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido.

45 Las bases apropiadas para facilitar la reacción son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilsilil-amidas; alquilaminas, alquilenodiaminas, opcionalmente N-alquilado, opcionalmente insaturadas, ciclo-alquilaminas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas. Aquellos que se pueden mencionar a modo de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, ter-butanolato de potasio, hidróxido, carbonato, hidruro, litio diisopropilamida, potasio bis(trimetilsilil)-amida, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilenediamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 50 quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benziltrimetilamonio, así como 1,5-diazabiciclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU).

50 Los grupos salientes  $Q_3$  preferidos son halógenos, especialmente flúor y cloro.

La reacción ventajosamente tiene lugar en un rango de temperatura de ca. 0°C a ca. 150°C, preferiblemente de ca. 50°C a ca. 120°C.

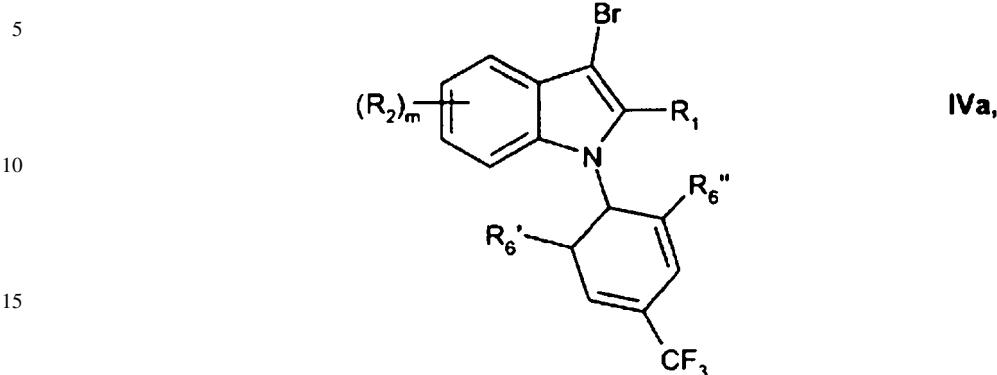
55 En un proceso preferido, un compuesto de fórmula VI se hace reaccionar a 90°C en una amida, preferiblemente N,N-dimetilformamida, con un compuesto de fórmula VII en la presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio.

60

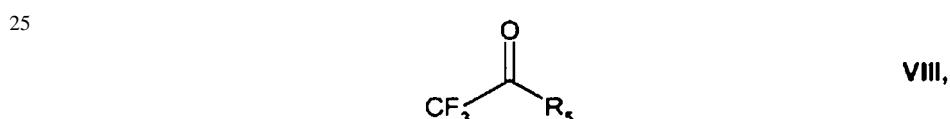
65

ES 2 338 048 T3

Un proceso alternativo para la fabricación de los compuestos de fórmula II se caracteriza en que un compuesto de fórmula

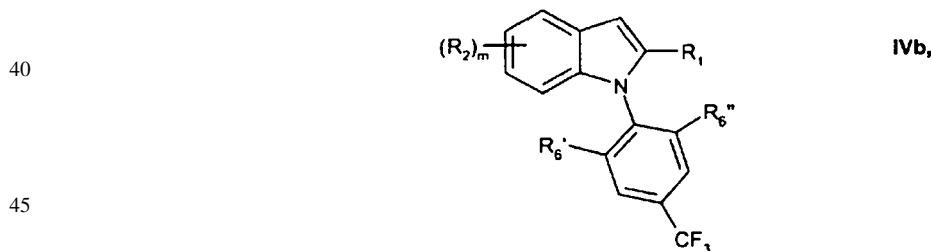


20 en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6'$ ,  $R_6''$  y  $m$  son como se definen anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto orgánico de litio, por ejemplo n-butillitio, después de la reacción del compuesto orgánico de litio resultante con una cetona de fórmula

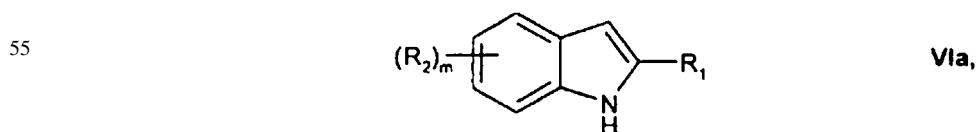


en donde  $R_5$  es como se define anteriormente.

35 Los compuestos de fórmula IVa se pueden obtener, por ejemplo, por bromación de un compuesto de fórmula



50 en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6'$ ,  $R_6''$  y  $m$  son como se definen anteriormente, con bromo o N-bromosuccinimida (NBS). Los compuestos de fórmula IVb se pueden obtener, mediante la reacción de un compuesto de fórmula



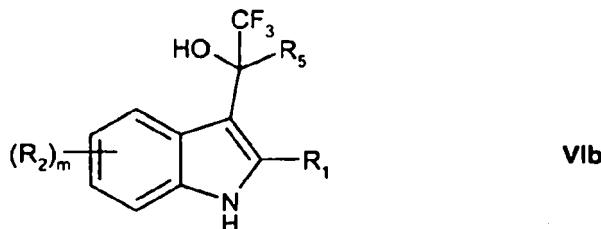
60 en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $m$  son como se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula VII mencionada anteriormente.

65 La reacción de halogenación del compuesto de fórmula IVb, la etapa de metalación y la otra reacción con la cetona se realizan de una manera conocida *per se* de los libros de texto de química orgánica. Además, los compuestos de la fórmula VIa y VIII se conocen o se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos en el oficio.

Otro proceso alternativo para la fabricación de los compuestos de fórmula I se caracteriza en que un compuesto de fórmula

5

10

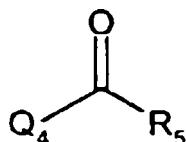


en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  y  $m$  son como se definen anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VII mencionado anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula (II) citado anteriormente, que adicionalmente se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III citado anteriormente. Las condiciones de reacción para esta secuencia de reacción, se escogen apropiadamente como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula VIb se pueden obtener, mediante una reacción del tipo Friedel-Crafts de un compuesto de fórmula VIa citado anteriormente con un compuesto de la fórmula VIII citado anteriormente, en un solvente aprótico inerte, tales como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada entre temperatura ambiente y de refluxo, opcionalmente en la presencia de un catalizador apropiado.

Incluso otra ruta sintética hacia los compuestos de la fórmula VIb se caracteriza en que un compuesto de la fórmula VIa citado anteriormente se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

30

**IX,**

en donde  $R_5$  es como se describe anteriormente y  $Q_4$  es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, para producir un compuesto de la fórmula VI citado anteriormente, que luego adicionalmente se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V citado anteriormente.

La reacción del compuesto de fórmula VIa con un compuesto de la fórmula IX es una reacción de acilación de Friedel Crafts típica, que se lleva a cabo como se describe en libros de texto de química orgánica, por ejemplo en un solvente orgánico aprótico en la presencia de un catalizador apropiado. La reacción del compuesto resultante de la fórmula VI con el compuesto de fórmula V, se realiza bajo condiciones como se describe anteriormente en la reacción entre los compuestos de las fórmulas IV y V.

Las sales de los compuestos I, se pueden producir de una manera conocida. Las sales de adición de ácido, por ejemplo, se obtienen a partir de los compuestos I mediante el tratamiento con un ácido apropiado o un apropiado reactivo de intercambio iónico, y las sales con bases se obtienen mediante el tratamiento con una base apropiada o un reactivo de intercambio iónico apropiado.

Las sales de los compuestos I, se pueden convertir en los compuestos I libres por los medios usuales, las sales de adición de ácido por ejemplo, por tratamiento con una composición básica apropiada o con un reactivo de intercambio iónico apropiado, y las sales con bases por ejemplo, por tratamiento con un ácido apropiado o un reactivo de intercambio iónico apropiado.

Las sales de los compuestos I, se pueden convertir en otras sales de los compuestos I de una manera conocida; las sales de adición de ácido se pueden convertir por ejemplo en otras sales de adición de ácido, por ejemplo tratando una sal de un ácido inorgánico, tal como un clorhidrato, con una sal metálica apropiada, tal como una sal de sodio, de bario, o de plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un solvente apropiado, en el cual una sal inorgánica resultante, por ejemplo cloruro de plata, es insoluble y de esta manera precipita de la mezcla de reacción.

Dependiendo del método y/o las condiciones de reacción, los compuestos I con características que forman la sal se pueden obtener en forma libre o en la forma de sales.

Los compuestos I también se pueden obtener en la forma de sus hidratos y/o también pueden incluir otros solventes, utilizados por ejemplo cuando sea necesario para la cristalización de los compuestos presentes en forma sólida.

Los compuestos I y II pueden ser opcionalmente presentes como isómeros ópticos y/o geométricos o como una mezcla de estos. La invención se relaciona tanto con los isómeros puros como con todas las mezclas isoméricas

posibles, y se entiende anteriormente y a partir de ahora como se hace, incluso si los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente en cada caso.

5 Las mezclas diastereoisoméricas de los compuestos I y II, que se obtienen por el proceso o de otro modo, se pueden separar de una manera conocida, sobre la base de las diferencias físico-químicas en sus componentes, en los diastereoisómeros puros, por ejemplo por cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

10 Fraccionamiento de mezclas de enantiómeros, que se obtienen por consiguiente, en los isómeros puros, se puede lograr por métodos conocidos, por ejemplo por recristalización a partir de un solvente activo ópticamente, por cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alta presión (HPLC) sobre la acetil celulosa, con la ayuda de microorganismos apropiados, por ruptura con enzimas inmovilizadas específicas, a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres corona quirales, por lo cual se forma un complejo de enantiómero único.

15 15 De acuerdo con la invención, además de la separación de las mezclas de isómeros correspondientes, generalmente métodos conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva, también se pueden aplicar para obtener diastereoisómeros o enantiómeros puros, por ejemplo llevando a cabo el método de la invención utilizando eductos con estereoquímica apropiada correspondiente.

20 20 Es ventajoso aislar o sintetizar el isómero biológicamente más activo, por ejemplo enantiómero, siempre que los componentes individuales tienen diferente eficacia biológica.

25 En el método de la presente invención, los materiales iniciales e intermedios utilizados son preferiblemente aquellos que conducen a los compuestos I, descritos en el principio por ser especialmente útiles.

25 25 La invención se relaciona especialmente con el método de preparación descrito en el ejemplo.

30 Los materiales iniciales e intermedios, que son nuevos y se utilizan de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos I, así como su uso y proceso para la preparación de estos, de manera similar forman un objeto de la invención.

35 Los compuestos I, de acuerdo con la invención son notables por su amplio espectro de actividad y son ingredientes activos valiosos para utilizar en el control de plagas, incluyendo, en particular el control de endo- y ecto-parásitos en animales, siendo a la vez bien tolerados por animales de sangre caliente, peces y plantas.

35 40 En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros (ácaros y garrapatas), y crustáceos (sea lice). Estos incluyen insectos de los siguientes órdenes: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Hemiptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Dictyoptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* y *Hymenoptera*. Sin embargo, los ectoparásitos que se pueden mencionar en particular son aquellos que molestan a humanos o animales y llevan patógenos, por ejemplo moscas tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*; *Sarcophaga camaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomyia cloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, moscas mordedoras tales como *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, moscas del caballo (Tabanids) con las subfamilias de Tabanidae tales como *Haematopota spp.* (por ejemplo *Haematopota pluvialis*) y *Tabanus spp.* (por ejemplo *Tabanus nigrovittatus*) y *Chrysopsinae* tales como *Chrysops spp.* (por ejemplo *Chrysops caecutiens*); Hippoboscids tales como *Melophagus ovinus* (sheep ked); moscas tsetse, tales como *Glossinia spp.*; otros insectos mordedores como mosquitas, tales como *Ceratopogonidae* (mosquitas mordedoras), *Simuliidae* (Moscas negras), *Psychodidae* (Sandflies); pero también insectos chupadores de sangre, por ejemplo mosquitos, tales como *Anopheles spp.*, *Aedes spp.* y *Culex spp.*, pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de gatos y perros), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, piojos chupadores de sangre (*Anoplura*) tales como *Linognathus spp.*, *Haematopinus spp.*, *Solenopotes spp.*, *Pediculus humanis*; pero también piojos masticadores (*Mallophaga*) tales como *Bovicola (Damalinia) ovis*, *Bovicola (Damalinia) bovis* y otro *Bovicola spp.*. Los ectoparásitos también incluyen miembros del orden Acarina, tales como ácaros (por ejemplo *Chorioptes bovis*, *Cheyletiella spp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates spp.* y garrapatas. Conocidos representantes de las garrapatas son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Omithodoros* y similares, los cuales preferiblemente infestan los animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como pollos, pavos, gallina de Guinea y gansos, animales de peletería tales como visón, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales domésticos tales como gatos y perros, pero también humanos.

65 Los compuestos de la fórmula I, también se pueden utilizar contra plagas de higiene, especialmente del orden *Diptera* de las familias *Muscidae*, *Sarcophagidae*, *Anophilidae* y *Culicidae*; los órdenes *Orthoptera*, *Dictyoptera* (por ejemplo, la familia *Blattidae* (cucarachas), tales como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) e *Hymenoptera* (por ejemplo, las familias *Formicidae* (hormigas) y *Vespidae* (avispas)).

Los compuestos I, también tienen eficacia sostenible en los ácaros parásitos y los insectos de plantas. En el caso de arañuelas rojas del orden *Acarina*, son efectivos contra huevos, ninfas y adultos de *Tetranychidae* (*Tetranychus spp.* y *Panonychus spp.*).

5 Tienen alta actividad contra los insectos chupadores del orden *Homoptera*, especialmente contra las plagas de las familias *Aphididae*, *Delphacidae*, *Cicadellidae*, *Psyllidae*, *Loccidae*, *Diaspididae* y *Eriophyidae* (por ejemplo ácaros de las frutas cítricas); los órdenes *Hemiptera*, *Heteroptera* y *Thysanoptera*, y en los insectos que comen plantas de los órdenes *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Diptera* y *Orthoptera*.

10 Ellos son de manera similar apropiados como un insecticida de suelo contra las plagas en el suelo.

Los compuestos de fórmula I, son por consiguiente efectivos contra todas las etapas de desarrollo de insectos chupadores e insectos comedores en los cultivos tales como cereales, algodón, arroz, maíz, soja, patatas, legumbres, frutas, tabaco, lúpulo, cítricos, aguacates y otros cultivos.

15 Los compuestos de fórmula I, también son efectivos contra los nemátodos de las plantas de las especies *Meloidogyne*, *Heterodera*, *Pratylenchus*, *Ditylenchus*, *Radopholus*, *Rizoglyphus* etc.

20 En particular, los compuestos son efectivos contra los helmintos, en los cuales los nemátodos y tremátodos endoparásitarios pueden ser la causa de serias enfermedades de mamíferos y aves de corral, por ejemplo ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, burros, perros, gatos, cerdos de Guinea y aves exóticas. Los nemátodos típicos de esta indicación son: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los tremátodos incluyen *Clonorchis*, *Dicrocoelium*, *Echinostoma* y en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*. La ventaja particular de los compuestos de fórmula I, es su eficacia contra aquellos parásitos que son resistentes a los ingredientes activos basados en los benzimidazoles.

30 Ciertas plagas de las especies *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* infectan el tracto intestinal del animal huésped, mientras que otras de las especies *Haemonchus* y *Ostertagia* son parasitarias en el estómago y los de la especie *Dictyocaulus* son parásitarios en el tejido pulmonar. Los parásitos de las familias *Filariidae* y *Setariidae* se pueden encontrar en el tejido celular interno y en los órganos, por ejemplo el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el tejido subcutáneo. Un parásito particularmente notable es el parásito del corazón del perro, *Dirofilaria immitis*. Los compuestos de fórmula I, son altamente efectivos contra estos parásitos.

35 Adicionalmente, los compuestos de fórmula I, son apropiados para el control de parásitos patogénicos humanos. De estos, los representantes típicos que aparecen en el tracto digestivo son aquellos de las especies *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son efectivos contra parásitos de las especies *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa* de la familia de *Filariidae*, que aparecen en la sangre, en el tejido y en varios órganos, y también contra *Dracunculus* y parásitos de las especies *Strongyloides* y *Trichinella*, que infectan el tracto gastrointestinal en particular.

40 La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula I, de acuerdo con la invención corresponde a una tasa de mortalidad de al menos 50-60% de las plagas mencionadas. En particular, los compuestos de fórmula I son notables por la excepcionalmente larga duración de la eficacia.

45 Los compuestos de fórmula I, preferiblemente se emplean en forma sin modificar o preferiblemente junto con los adyuvantes convencionalmente utilizados en el oficio de formulación y por lo tanto pueden ser procesados de una manera conocida para proporcionar, por ejemplo, concentrados emulsificables, soluciones diluibles directamente, emulsiones diluidas, polvos solubles, gránulos o micro-encapsulaciones en sustancias poliméricas. Como con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos previstos y las circunstancias imperantes.

50 La formulación, i.e. los agentes, preparaciones o composiciones que contienen el ingrediente activo de fórmula I, o las combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos y, opcionalmente, un adyuvante sólido o líquido, se producen de una manera conocida *per se*, por ejemplo mediante la mezcla íntimamente y/o mollienda de los ingredientes activos con composiciones de propagación, por ejemplo con solventes, portadores sólidos, y opcionalmente compuestos tensoactivos (agentes tensoactivos).

55 Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes, tales como etanol, propanol o butanol, y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como propileno glicol, dipropileno glicol éter, etileno glicol, etileno glicol monometil o -etil éter, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o alcohol diacetanol, solventes de polaridad fuerte, tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido o N,N-dimetilformamida, o agua, aceites vegetales, tales como aceite de colza, castor, coco, o soja, y también, si es apropiado, aceites de silicona.

60 Las formas de aplicación preferidas para utilizar en animales de sangre caliente en el control de helmintos incluyen, soluciones, emulsiones, suspensiones (pócimas), aditivos de alimentos, polvos, comprimidos incluyendo comprimidos

efervescentes, boli, cápsulas, microcápsulas y formulaciones de unción dorsal continua, por lo cual la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación se deben tener en consideración.

- Los aglutinantes para comprimidos y boli pueden ser sustancias naturales poliméricas modificadas químicamente
- 5 que son solubles en agua o en alcohol, tales como almidón, celulosa o derivados de proteínas (por ejemplo metil celulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietil celulosa, proteínas tales como zein, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tales como alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona etc. Los comprimidos también contienen rellenos (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa etc.), deslizantes y desintegrantes.
- 10 Si los antihelmínticos están presentes en la forma de concentrados de alimentación, entonces los portadores utilizados son por ejemplo, piensos de rendimiento, granos de forraje o concentrados proteínicos. Tales concentrados de alimentación o composiciones pueden contener, además de los ingredientes activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapéuticos u otros pesticidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, o incluso preparaciones hormonales, sustancias que tiene acción anabólica o sustancias que promueven el crecimiento,
- 15 que afectan la calidad de la carne de animales de sacrificio o que son beneficiosas al organismo de otra manera. Si las composiciones o los ingredientes activos de fórmula I contenidos en este documento, se adicionan directamente al pienso o a los bebederos, entonces el pienso formulado o bebida contiene los ingredientes activos preferiblemente en una concentración de ca. 0.0005 a 0.02% en peso (5-200 ppm).
- 20 Los compuestos de fórmula I, de acuerdo con la invención pueden ser utilizados solos o en combinación con otros biocidas. Se pueden combinar con pesticidas que tienen el mismo ámbito de actividad, por ejemplo, para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otro ámbito de actividad, por ejemplo, para amplificar el rango de actividad. También puede ser sensato adicionar los así llamados repelentes. Si el rango de actividad se debe extender a los endoparásitos, por ejemplo antihelmínticos, los compuestos de fórmula I se combinan apropiadamente con sustancias
- 25 que tienen propiedades endoparasitarias. Por supuesto, también se pueden utilizar en combinación con composiciones antibacterianas. Dado que los compuestos de fórmula I son adulticidas, i.e. ya que son efectivos en particular contra la etapa adulta de los parásitos diana, la adición de pesticidas que más bien atacan las etapas juveniles de los parásitos, puede ser muy ventajosa. De esta manera, la mayor parte de aquellos parásitos que producen gran daño económico será cubierta. Por otra parte, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas
- 30 combinaciones también pueden conducir a efectos sinergistas, i.e. la cantidad total de ingrediente activo se puede reducir, lo cual es deseable desde un punto de vista ecológico. Los grupos preferidos de socios de combinación y especialmente los socios de combinación preferidos se nombran a continuación, por lo cual las combinaciones pueden contener uno o más de estos socios, además de un compuesto de fórmula I.
- 35 Los socios apropiados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo variable de actividad, que se nombran a continuación y se han conocido por alguien de habilidad en el oficio durante mucho tiempo, por ejemplo inhibidores de la síntesis de la quitina, reguladores de crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de banda ancha, acaricidas de banda ancha y nematicidas; y también los bien conocidos antihelmínticos y sustancias que disuaden los ácaros y/o insectos, dichos repelentes o desprendedores.
- 40

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

## ES 2 338 048 T3

Ejemplos no limitantes de apropiados insecticidas y acaricidas son:

5	1. Abamectina
10	2. AC 303 630
15	3. Acefato
20	4. Acrinatrina
25	5. Alanicarb
30	6. Aldicarb
35	7. $\alpha$ -Cipermetrina
40	8. Alfametrina
45	9. Amitraz
50	10. Avermectina B1
55	11. AZ 60541
60	12. Azinfos A
	13. Azinfos M
	14. Azinfos-metilo
	15. Azociclotin
	16. Toxina <i>Bacillus subtil.</i>
	17. Bendiocarb
	18. Benfuracarb
	19. Bensultap
	20. $\beta$ -Ciflutrina
	21. Bifentrina
	22. BPMC
	23. Brofenprox
	24. Bromofos A
	25. Bufencarb
	26. Buprofezin
	27. Butocarboxin
	28. Butilpiridaben
	29. Cadusafos
	30. Carbaril
	31. Carbofuran
	32. Carbofention
	33. Cartap
	34. Cloetocarb
	35. Cloretoxifos
	36. Clorfenapir
	37. Clorfluazuron
	38. Clormefos

## ES 2 338 048 T3

5	39. Clorpirimfos
10	40. Cis-Resmetrina
15	41. Clocitrina
20	42. Clofentezin
25	43. Cianofos
30	44. Cicloprotina
35	45. Ciflutrina
40	46. Cihexatina
45	47. D 2341
50	48. Deltametrina
55	49. Demeton M
60	50. Demeton S
65	51. Demeton-S-metilo
	52. Dibutilaminotio
	53. Diclofention
	54. Diclifos
	55. Diction
	56. Diflubenzuron
	57. Dimetoat
	58. Dimetilvinfos
	59. Dioxation
	60. DPX-MP062
	61. Edifenfos
	62. Emamectina
	63. Endosulfan
	64. Esfenvalerato
	65. Etiofencarb
	66. Etion
	67. Etufenprox
	68. Etoprofos
	69. Etrimfos
	70. Fenamifos
	71. Fenazaquin
	72. Fenbutatinoxid
	73. Fenitrotion
	74. Fenobucarb
	75. Fenotiocarb
	76. Fenoxicarb
	77. Fenpropatrina
	78. Fenpirad
	79. Fenpiroximato
	80. Fention
	81. Fenvalerato

# ES 2 338 048 T3

5	82. Fipronil
	83. Fluazinam
	84. Fluazuron
	85. Flucicloxuron
	86. Flucitrinaat
10	87. Flufenoxuron
	88. Flufenprox
	89. Fonofos
	90. Formotion
15	91. Fostiazat
	92. Fubfenprox
	93. HCH
20	94. Heptenofos
	95. Hexaflumuron
	96. Hexitiazox
	97. Hidropreno
25	98. Imidacloprid
	99. Hongos activos contra insectos
	100. Nemátodos activos contra insectos
30	101. virus activos contra insectos
	102. Iprobenfos
	103. Isofenfos
35	104. Isoprocarb
	105. Isoxation
	106. Ivermectina
40	107. $\lambda$ -Cihalotrina
	108. Lufenuron
	109. Malation
	110. Mecarbam
45	111. Mesulfenfos
	112. Metaldehido
	113. Metamidofos
50	114. Metiocarb
	115. Metomil
	116. Metopreno
55	117. Metolcarb
	118. Mevinfos
	119. Milbemectina
60	120. Moxidectina
	121. Naled
	122. NC 184
	123. NI-25, Acetamiprid
65	124. Nitenpiram

## ES 2 338 048 T3

5	125. Ometoat
10	126. Oxamil
15	127. Oxidemeton M
20	128. Oxideprofos
25	129. Paration
30	130. Metil paration
35	131. Permetrina
40	132. Fentoato
45	133. Forato
50	134. Fosalone
55	135. Fosmet
60	136. Foxim
65	137. Pirimicarb
	138. Pirimifos A
	139. Pirimifos M
	140. Promecarb
	141. Propafos
	142. Propoxur
	143. Protiosfos
	144. Protoato
	145. Piraclofos
	146. Piradafention
	147. Piresmetrina
	148. Piretrum
	149. Piridaben
	150. Pirimidifen
	151. Piriproxifen
	152. RH 5992
	153. RH-2485
	154. Salition
	155. Sebufos
	156. Silafluofen
	157. Spinosad
	158. Sulfotep
	159. Tebufenozida
	160. Tebufenpirad
	161. Tebupirimfos
	162. Teflubenzuron
	163. Teflutrina
	164. Temefos
	165. Terbam
	166. Terbufos
	167. Tetraclorvinfos
	168. Tetraclorvinfos

5	169. Tiafenox
10	170. Tiodicarb
15	171. Tiofanox
20	172. Tionazin
25	173. Turingiensina
	174. Tralometrina
	175. Triarthen
	176. Triazamato
	177. Triazofos
	178. Triazuron
	179. Triclorfon
	180. Triflumuron
	181. Trimetacarb
	182. Vamidotion
	183. XMC (3,5,-Xilil-metilcarbamato)
	184. Xililcarb
	185. YI 5301/5302
	186. $\zeta$ -Cipermetrina
	187. Zetametrina

30 Se nombran a continuación, ejemplos no limitantes de apropiados antihelmínticos, unos pocos representantes tienen actividad insecticida y acaricida además de la actividad antihelmíntica, y ya son parte de la lista citada anteriormente.

35 (A1) Praziuantel = 2-ciclohexilcarbonil-4-oxo-1,2,3,6,7,11 b-hexahidro-4H-pirazino[2,1- $\alpha$ ]isoquinolina

(A2) Closantel = 3,5-diido-N-[5-cloro-2-metilo-4-(a-ciano-4-clorobenzil)fenilo]salicilamida

(A3) Triclabendazol = 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxy)-2-metiltio-1H-benzimidazol

40 (A4) Levamisol = *L*-(*-*)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1b]tiazol

(A5) Mebendazol = ácido (5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il)carbaminico metil éster

45 (A6) Omphalotin = un producto de fermentación macrocíclica del hongo *Omphalotus olearius* descrito en WO97/20857

(A7) Abamectina = avermectina B1

50 (A8) Ivermectina = 22,23-dihidroavermectina B1

(A9) Moxidectina = 5-O-demetyl-28-deoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino)-milbemicina B

55 (A10) Doramectina = 25-ciclohexil-5-O-demetyl-25-de(1-metilpropil)-avermectina A1a

(A11) Milbemectina = mezcla de milbemicina A3 y milbemicina A4

(A12) Milbemicinoxim = 5-oxime de milbemectina

60 Ejemplos no limitantes de apropiados repelentes y desprendedores son:

(R1) DEET (N,N-dietil-m-toluamida)

65 (R2) KBR 3023 N-butilo-2-oxicarbonil-(2-hidroxi)-piperidina

(R3) Cimiazol = N,-2,3-dihidro-3-metilo-1,3-tiazol-2-ilideno-2,4-xilideno

Los citados socios en la mezcla son perfectamente conocidos por los especialistas en este campo. La mayoría se describen en varias ediciones del Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, y otros en las diferentes ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA o en literatura de patentes. Por lo tanto, la siguiente lista se limita a unos pocos lugares donde se pueden encontrar a modo de ejemplo.

- 5 (I) 2-Metil-2-(metiltio)propionaldehido-*O*-metilcarbamoiloxim (Aldicarb), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 26;
- 10 (II) S-(3,4-dihidro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ilmetil)O,O-dimetil-fosforoditioato (Azinfos-metil), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 67;
- 15 (III) Etil-N-[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il]oxicarbonil-(metil)aminotio-N-isopropilo- $\beta$ -alaninato (Benzfuracarb), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 96;
- 20 (IV) 2-Metilbifenil-3-ilmetil-(Z)-(1*RS*)-*cis*-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (Bifentrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 118;
- 25 (V) 2-tert-butilimino-3-isopropilo-5-fenilo-1,3,5-tdiazian-4-ona (Buprofezin), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 157;
- 30 (VI) 2,3-Dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-metilcarbamato (Carbofuran), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 186;
- 35 (VII) 2,3-Dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-(dibutilaminotio)metilcarbamato (Carbosulfan), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 188;
- 40 (VIII) *S,S'*-(2-dimetilaminotrimetileno)-bis(tiocarbamato) (Cartap), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 193;
- 45 (IX) 1-[3,5-Dicloro-4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil]-3-(2,6-difluorobenzoil)-urea (Clorfluazuron), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 213;
- 50 (X) *O,O*-dietyl-*O*-3,5,6-tricloro-2-piridil-fosforotioato (Clorpirimifos), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 235;
- 55 (XI) (*RS*)- $\alpha$ -ciano-4-fluoro-3-fenoxibenzil-(1*RS,3RS*;1*RS,3RS*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (Ciflutrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 293;
- 60 (XII) Mezcla de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(Z)-(1*R,3R*)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato y (*R*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(Z)-(1*R,3R*)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (Lambda-Cihalotrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 300;
- 65 (XIII) Racemato que consiste de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(Z)-(1*R,3R*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato y (*R*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(1*S,3S*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropano carboxilato (Alfa-cipermetrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 308;
- (XIV) Una mezcla de los estereoisómeros de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil (1*RS,3RS*; -1*RS,3RS*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (zeta-Cipermetrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 314;
- (XV) (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(1*R,3R*)-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (Deltametrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 344;
- (XVI) (4-clorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)urea (Diflubenzuron), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 395;
- (XVII) (1,4,5,6,7,7-Hexacloro-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-ilenobismetifeno)-sulfito (Endosulfan), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 459;
- (XVIII)  $\alpha$ -etiltio- $\alpha$ -tolil-metilcarbamato (Etiofencarb), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 479;
- (XIX) *O,O*-dimetil-*O*-4-nitro-*m*-tolil-fosforotioato (Fenitrotion), de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 514;

- (XX) 2-sec-butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarb), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 516;
- 5 (XXI) (RS)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(RS)-2-(4-clorofenil)-3-metilbutirato (Fenvalerato), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 539;
- 10 (XXII) S-[formil(metil)carbamoilmetil]-O,O-dimetil-fosforoditioato (Formotion), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 625;
- 15 (XXIII) 4-Metiltio-3,5-xilil-metilcarbamato (Metiocarb), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 813;
- 20 (XXIV) 7-Clorobiciclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-il-dimetilfosfato (Heptenofos), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 670;
- 25 (XXV) 1-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-nitroimidazolidin-2-ilidenamina (Imidacloprid), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 706;
- 30 (XXVI) 2-isopropilfenil-metilcarbamato (Isoprocarb), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 729;
- 35 (XXVII) O,S-dimetil-fosforamidotioato (Metamidofos), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 808;
- 40 (XXVIII) S-Metil-N-(metilcarbamoiloxi)tioacetimidato (Metomil), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 815;
- 45 (XXIX) Metil-3-(dimetoxifosfinoiloxi)but-2-enoato (Mevinfos), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 844;
- 50 (XXX) O,O-dietil-O-4-nitrofenil-fosforotioato (Paration), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 926;
- 55 (XXXI) O,O-dimetil-O-4-nitrofenil-fosforotioato (Metil paratión), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 928;
- 60 (XXXII) S-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ilmetil-O, O-dietil-fosfor-ditioato (Fosalone), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 963;
- 65 (XXXIII) 2-Dimetilamino-5,6-dimetilpirimidin-4-il-dimetilcarbamato (Pirimicarb), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 985;
- 70 (XXXIV) 2-isopropoxifenil-metilcarbamato (Propoxur), de The Pesticide Manual, 111thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1036;
- 75 (XXXV) 1-(3,5-dicloro-2,4-difluorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)urea (Teflubenzuron), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1158;
- 80 (XXXVI) S-ter-butiltiometil-O,O-dimetil-fosforoditioato (Terbufos), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1165;
- 85 (XXXVII) etil-(3-ter-butil-1-dimetilcarbamoil-1H-1,2,4-triazol-5-il-tio)-acetato, (Triazamato), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1224;
- 90 (XXXVIII) Abamectina, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 3;
- 95 (XXXIX) 2-sec-butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarb), de The Pesticide Manual, 111hEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 516;
- 100 (XL) N-ter-butil-N'-(4-etylbenzoil)-3,5-dimetilbenzohidrazida (Tebufenozida), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1147;
- 105 (XLI) ( $\pm$ )-5-amino-1-(2,6-dicloro- $\alpha$ , $\alpha$ , $\alpha$ -trifluoro-p-tolil)4-trifluorometilo-sulfinilpirazol-3-carbonitrilo (Fipronil), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 545;
- 110 (XLII) (RS)- $\alpha$ -ciano-4-fluoro-3-fenoxibenzil(1RS,3RS;1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (beta-Ciflutrina), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 295;

- (XLIII) (4-etoxifenil)-[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil)propil](dimetil)silano (Silafluofen), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1105;
- 5 (XLIV) *ter*-butil (E)- $\alpha$ -(1,3-dimetil-5-fenoxipirazol-4-il-metilenamino-oxi)-p-toluato (Fenpiroximato), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 530;
- (XLV) 2-*ter*-butil-5-(4-*ter*-butilbenziltio)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona (Piridaben), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1161;
- 10 (XLVI) 4-[[4-(1,1-dimetilfenil)fenil]etoxi]-quinazolina (Fenazaquin), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 507;
- (XLVII) 4-fenoxifenil-(RS)-2-(piridiloxi)propil-éter (Piriproxifen), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1073;
- 15 (XLVIII) 5-cloro-N-(2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil)-6-etilpirimidina-4-amina (Pirimidifen), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1070;
- (XLIX) (E)-N-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-etilo-N'-metilo-2-nitrovinilidenodiamina (Nitenpiram), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 880;
- 20 (L) (E)-N1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-N2-ciano-N1-metilacetamidina (NI-25, Acetamiprid), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 9;
- 25 (LI) Avermectina B1, de The Pesticide Manual, 11<sup>th</sup>Ed: (1997), The British Crop Protection Council, London, página 3;
- (LII) Un extracto de una planta activo contra insectos, especialmente (2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-hexhidro-2-isopropenil-8,9-dimetoxi-cromeno[3,4-*b*]furo[2,3-*h*]cromen-6-ona (Rotenona), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1097; y un extracto de *Azadirachta indica*, especialmente azadiractina, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 59; y
- 30 (LIII) Una preparación que contiene nemátodos activos contra insectos, preferiblemente *Heterorhabditis bacteriophora* y *Heterorhabditis megidis*, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 671; *Steinemema feltiae*, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1115 y *Steinernema scapterisci*, de The Pesticide Manual, 111thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1116;
- (LIV) Una preparación obtenible del *Bacillus subtilis*, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 72; o a partir de una cepa de *Bacillus thuringiensis* con la excepción de los compuestos aislados de GC91 o de NCTC11821; The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 73;
- 40 (LV) Una preparación que contiene hongos activos contra insectos, preferiblemente *Verticillium lecanii*, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1266; *Beauveria brogniartii*, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 85 y *Beauveria bassiana*, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 83;
- 45 (LVI) Una preparación que contiene virus activos contra insectos, preferiblemente *Neodiptidion Sertifer NPV*, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1342; *Mamestra brassicae NPV*, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 759 y *Cydia pomonella granulosis virus*, de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 291;
- 50 (CLXXXI) 7-cloro-2,3,4a,5-tetrahidro-2-[metoxicarbonil(4-trifluorometoxifenil)-carbamoil]indol[1,2e]oxazolina-4a-*a*-carboxilato (DPX-MP062, Indoxicarb), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 453;
- 55 (CLXXXII) *N'*-ter-butil-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-3-metoxi-2-metilbenzohidrazida (RH-2485, Metoxifenozida), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1094; y
- (CLXXXIII) Ácido (*N'*-[4-metoxi-bifenil-3-il]-hidrazina carboxílico isopropil ester (D 2341), de Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487-493;
- 60 (R2) Book de Abstracts, 212th ACS National Meeting Orlando, FL, August 25-29 (1996), AGRO-020. Publisher: American Chemical Society, Washington, D.C. CONEN: 63BFAF.

Como consecuencia de los detalles citados anteriormente, otro aspecto esencial de la presente invención se relaciona con preparaciones de combinación para el control de parásitos en animales de sangre caliente, se caracterizan en que contienen, además de un compuesto de fórmula I, al menos un ingrediente activo más, que tenga el mismo o diferente dominio de actividad y al menos un portador fisiológicamente aceptable. La presente invención no se limita a combinaciones de dos-veces.

Como regla general, las composiciones de acuerdo con la invención contienen 0.1 a 99% en peso, especialmente 0.1 a 95% en peso de ingrediente activo de fórmula I, Ia o mezclas de estos, 99.9 a 1% en peso, especialmente 99.8 a 5% en peso de una mezcla sólida o líquida, incluyendo 0 a 25% en peso, especialmente 0.1 a 25% en peso de un agente tensoactivo.

La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales que se tratan, se puede realizar vía tópica, peroral, parenteral o subcutáneamente, la composición que está presente en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, (pócimas), polvos, comprimidos, boli, cápsulas y formulaciones de unción dorsal continua.

El método de unción dorsal continua o deposición consiste en aplicar el compuesto de fórmula I a una ubicación específica de la piel o la capa, ventajosamente en el cuello o columna vertebral del animal. Esto tiene lugar por ejemplo, mediante la aplicación de un hisopo o un aerosol de la formulación de unción dorsal continua o spot-on en una área relativamente pequeña de la capa, desde donde la sustancia activa se dispersa de forma casi automática sobre zonas amplias del pelaje debido a la naturaleza de propagación de los componentes en la formulación y ayudado por los movimientos de los animales.

Las formulaciones de unción dorsal continua o spot-on apropiadamente contienen portadores, que promueven la rápida dispersión en la superficie de la piel o en la capa del animal huésped, y se consideran generalmente como aceites de propagación. Los portadores apropiados son por ejemplo, soluciones oleosas; soluciones alcohólicas e isopropanólicas tales como soluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleico; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como isopropil miristato, isopropil palmitato, ácido laúrico oxalato, ácido oleico oleil éster, ácido oleico decil éster, hexil laurato, oleil oleato, decil oleato, ésteres del ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como dibutil ftalato, diisopropil isoftalato, ácido adipíco diisopropil éster, di-n-butil adipato o también soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Pueden ser ventajosos para un agente de dispersión que adicionalmente este presente, tal como uno conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son la 2-pirrolidona, la 2-(N-alquil)pirrolidona, la acetona, el polietileno glicol y los éteres y ésteres de estos, propileno glicol o triglicéridos sintéticos.

Las soluciones oleosas incluyen por ejemplo aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, aceite de pino, aceite de linaza o aceite de castor. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en la forma epoxidada. Las parafinas y los aceites de silicona, también se pueden utilizar.

Una formulación de unción dorsal continua o spot-on generalmente contiene de 1 a 20% en peso de un compuesto de fórmula I, 0.1 a 50% en peso de un agente de dispersión y 45 a 98.9% en peso de solvente.

El método de unción dorsal continua o spot-on, es especialmente ventajoso para utilizar en animales de rebaño tales como ganado, caballos, ovejas o cerdos, en los cuales es difícil o gastan mucho tiempo para tratar todos los animales vía oral o por inyección. Debido a su sencillez, este método por supuesto también se puede utilizar para todos los otros animales, incluidos los distintos animales domésticos o mascotas, y es muy favorecedor para los cuidadores de los animales, ya que a menudo se puede realizar sin la presencia del veterinario especialista.

Mientras que se prefiere formular productos comerciales como los concentrados, el usuario final normalmente utilizará formulaciones diluidas.

Tales composiciones también pueden contener otros aditivos, tales como estabilizantes, agentes anti-espumantes, reguladores de la viscosidad, agentes ligantes o fijadores, así como otros ingredientes activos, con el fin de lograr los efectos especiales.

Las composiciones de este tipo, que se utilizan por el usuario final, de manera similar forman un componente de la presente invención.

En cada uno de los procedimientos de acuerdo con la invención para el control de plagas o en cada una de las composiciones de control de plagas de acuerdo con la invención, los ingredientes activos de fórmula I se pueden utilizar en todas sus configuraciones estéricas o en las mezclas de estas.

La invención también incluye un método de protección profiláctica de animales de sangre caliente, especialmente ganado productivo, animales domésticos y mascotas, contra plagas parasitarias, que se caracteriza en que los ingredientes activos de la fórmula o las formulaciones del ingrediente activo preparadas de estos, se administran a los animales como un aditivo al pienso, o a las bebidas o también en forma sólida o líquida, vía oral o por inyección o vía parenteral. La invención también incluye los compuestos de fórmula I, de acuerdo con la invención para utilizar en uno de los citados procedimientos.

# ES 2 338 048 T3

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, el término ingrediente activo representa una sustancia enumerada en la tabla I.

En particular, las formulaciones preferidas se hacen de la siguiente manera:

5

(% = por ciento en peso)

## Ejemplos de formulación

10

1. Granulado	a)	b)
ingrediente activo	5 %	10 %
caolín	94%	-
ácido silícico altamente disperso	1 %	-
attapulgite	-	90 %

15

20

El ingrediente activo se disuelve en cloruro de metileno, se atomiza sobre el portador y el solvente posteriormente se concentra por evaporación bajo vacío. Los granulados de esta clase se pueden mezclar con el pienso del animal.

25

2. Granulado
ingrediente activo
polietilen glicol(mw200)
caolín
(mw = peso molecular)

30

35

El ingrediente activo finamente molido se aplica uniformemente en un mezclador al caolín, el cual ha sido húmedo con polietilen glicol. De esta manera, se obtienen gránulos recubiertos libres de polvo.

36

3. Comprimidos o boli	
I	ingrediente activo
	metilcelulosa
	ácido silícico, altamente disperso
	almidón de maíz
II	lactosa, cristalina.
	almidón de maíz
	celulosa microcristalina
	estearato de magnesio

40

45

50

55

- I Metil celulosa se agita en agua. Después de que el material se ha hinchado, ácido silícico se agita y la mezcla se suspende homogéneamente. El ingrediente activo y el almidón de maíz se mezclan. La suspensión acuosa se trabajó en esta mezcla y se amasa hasta obtener una pasta. La masa resultante se granula a través de un tamiz de 12 M y se seca.
- II Todos los 4 excipientes se mezclan exhaustivamente.
- III Las mezclas preliminares obtenidas de acuerdo con I y II se mezclan y se comprimen en tabletas o bolos.

60

## 4. Inyectables

- A. Vehículo aceitoso (liberación lenta)
  1. ingrediente activo 0.1-1.0 g  
aceite de cacahuete ad 100 ml
  2. ingrediente activo 0.1-1.0 g  
aceite de ajonjolí ad 100 ml

## ES 2 338 048 T3

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en una parte del aceite mientras se agita y, si se requiere, con calentamiento suave, a continuación del enfriamiento se lleva hasta el volumen deseado y se filtra a esterilidad a través de un filtro de membrana apropiada, con un tamaño de poro de 0.22 mm.

5 B Solvente miscible en agua (velocidad media de liberación)

ingrediente activo	0.1-1.0 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	40 g
1,2-propanodiol ad	100 ml
ingrediente activo	0.1-1.0 g
glicerol dimetil cetal	40 g
1,2-propanodiol ad	100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del solvente mientras se agita, hasta que se logra el volumen deseado y se filtra a esterilidad a través de un filtro de membrana apropiada con un tamaño de poro de 0.22 mm.

20 C. Solubilizado acuoso (liberación rápida)

1. ingrediente activo	0.1-1.0 g
aceite de castor polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno)	10 g
1,2-propanodiol	20 g
alcohol bencílico	1 g
aqua ad inyec.	ad 100 ml
2. ingrediente activo	0.1-1.0 g
sorbitan monooleato polietoxilado (20 unidades de óxido de etileno)	8 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	20 g
alcohol bencílico	1 g
aqua ad inyec.	ad 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los solventes y el agente tensoactivo, y formando con el agua el volumen deseado. Se filtra a esterilidad a través de un filtro de membrana apropiada de 0.22 mm tamaño de poro.

40 5. Unción dorsal continua

A.

ingrediente activo	5 g
isopropil miristato	10 g
isopropanol	ad 100 ml

B

ingrediente activo	2 g
hexil laurato	5 g
triglicérido de cadena media	15 g
etanol	ad 100 ml

C.

ingrediente activo	2 g
oleil oleato	5 g
N-metil-pirrolidona	40 g
isopropanol	ad 100 ml

65 Los sistemas acuosos preferiblemente también se pueden utilizar para la aplicación oral y/o intraruminal.

Las composiciones también pueden contener otros aditivos, tales como estabilizantes, por ejemplo cuando sea apropiado aceites vegetales epoxidados (aceite de coco, aceite de colza, o aceite de soja epoxidado); antiespumantes,

por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes, fijadores, así como fertilizantes u otros ingredientes activos para lograr efectos especiales.

5 Otras sustancias o aditivos biológicamente activos, que son neutros con respecto a los compuestos de fórmula I y no tienen un efecto dañino en el animal huésped que se trata, así como sales minerales o vitaminas, también se pueden adicionar a las composiciones descritas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. La letra "h" representa la hora.

10

### Ejemplos de preparación

#### Ejemplo 1

15 *2-[1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilfenil)-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol*

a) En 40 ml de tetrahidrofuran, 10 g de 1H-indol se disuelven y enfrían a -60°C y se tratan con 15.4 ml de ácido trifluoroacético anhídrido. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, cuando un precipitado se forma. El sólido cristalino se filtra completamente, se lava con agua y se seca *in vacuo* para proporcionar la 2,2,2-trifluoro-20 1-(1H-indol-3-il)-etanona, que se puede utilizar sin ninguna otra purificación.

b) En 150 ml de N,N-dimetilformamida absoluta, 16.8 g de 2,2,2-trifluoro-1-(1H-indol-3-il)-etanona se disuelven y a continuación se adicionan 12.7 g de carbonato de potasio seco. Luego, 22 g de 3,5-dicloro-4-fluorobenzotrifluoruro se adicionan en una porción. La suspensión resultante se agita por 3 horas a 90°C. Después de retirar el solvente *in vacuo*, el residuo resultante se suspende en 300 ml de dietil éter, la suspensión se lava con agua, la fase acuosa se extrae dos veces con dietil éter y las fases orgánicas combinadas se evaporan *in vacuo* para proporcionar la 1-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona, la cual se puede utilizar sin otra purificación.

c) En 500 ml de dietil éter absoluto, 33.5 g de 1-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilo-fenilo)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoroetanona se disuelven. 52.5 ml de una solución de bromuro de metil magnesio (3 molar, en dietil éter) se adicionan lentamente, mientras que la temperatura de reacción se mantiene a -10°C. La mezcla se deja calentar hasta 20°C y se agita por 2 horas. La mezcla de reacción a continuación se trata con solución saturada de cloruro de amonio y la capa orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con dietil éter y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purifica por cromatografía instantánea con acetato de etilo/hexano (1:9).

d) Si se requiere los dos enantiómeros del compuesto dado citado anteriormente, se pueden separar utilizando el siguiente procedimiento de HPLC. Una solución de 10 mg/mL del racemato en hexano/isopropanol (97:3) se inyecta en una columna Daicel CHIRALPACK® AD-H. La elución con hexano/isopropanol (97:3) proporciona el primer enantiómero enriquecido en una fracción eluyendo después de 9 min. (ee = 97%) y el segundo enantiómero puro (ee >97%) en una fracción que eluye después de 11 min.

45

#### Ejemplo 2

25 *2-[1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilo-fenil)-1H-indol-3-il]-1,1,1,3,3-hexafluoro-propan-2-ol*

a) En 1 ml de hexafluoroacetona, 100 mg de 1H-indol se suspendieron y calentaron a 90°C por 1 hora. Después de completar la reacción el exceso de solvente se elimina *in vacuo* para proporcionar el 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1H-indol-3-il)-propan-2-ol, que además se hace reaccionar sin otra purificación.

b) En 1 ml de N,N-dimetilformamida, 88.2 mg 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1H-indol-3-il)-propan-2-ol se disuelven bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, 86.6 mg de 3,5-dicloro-4-fluorobenzotrifluoruro disueltos en 1 ml de N,N-dimetilformamida, se adicionan, seguido por 50.9 mg de carbonato de potasio. La mezcla se calienta por 2 horas a 900°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionan 2 ml de agua/diclorometano (1:1) y la mezcla se agita por 30 minutos y a continuación se vierte en un cartucho de filtración, relleno con ISOLUTE® HM-N. El cartucho se lava con 20 ml de diclorometano. Después de retirar el solvente, el residuo se purifica mediante cromatografía preparativa de fase reversa en una columna Daisogel C18-ODSAP con un gradiente de agua/ácido fórmico (10'000:1) a acetonitrilo/ácido fórmico (10'000:1). El compuesto de título se aísla, por la eliminación del solvente.

60

#### Ejemplo 3

25 *2-[1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-1,1-difluoro-1-cloro-propan-2-ol*

a) En 3 ml de diclorometano, 300 mg de 1H-indol se disuelven y se enfrían a 0°C. Luego, se adicionan 2.82 ml de dietil aluminio cloruro (1.8 M en tolueno) y la mezcla se agita por 30 minutos a 0°C. Finalmente, 705 mg ácido difluorocloroacético cloruro, se disuelven en 4 ml de diclorometano, se adicionan lentamente mientras que la

temperatura de reacción se mantiene a 0°C. La mezcla se agita por 2.5 horas a 0°C, a continuación se apaga con agua a la misma temperatura y finalmente se transfieren en un embudo de separación, se neutraliza y se extrae con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración la fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el producto intermedio 2,2-difluoro-2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-etanona se deja precipitar. Después de retirar el solvente, se aísla la 2,2-difluoro-2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-etanona y se utiliza sin otra purificación.

10 b) En 1 ml de N,N-dimetilformamida, 200 mg de 2,2-difluoro-2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)-etanona se disuelven bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, 287 mg de 3,5-dicloro-4-fluorobenzotrifloruro disueltos en 7 ml de N,N-dimetilformamida, se adicionan, seguido por 121 mg de carbonato de potasio. La mezcla se calienta por 12 horas a 80°C. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se adicionan 5 ml de agua/diclorometano (1:1) y la mezcla se agita por 30 minutos, a continuación se vierte en un cartucho de filtración, relleno con ISOLUTE® HM-N. El cartucho se lava con 100 ml de diclorometano. Despues de retirar el solvente, el residuo se purifica por cromatografía preparativa de fase reversa en una columna Daisogel C18-ODS AP con un gradiente de agua/ácido fórmico (10'000:1) a acetonitrilo/ácido fórmico (10'000:1). El producto intermedio 1-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-indol-3-il]-2,2-difluoro-2-cloroetanona se aísla, mediante la eliminación del solvente.

15 c) En 2 ml de dietil éter absoluto, se disuelven 87.5 mg de 1-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-indol-3-il]-2,2-difluoro-2-cloroetanona. Luego, 132 ml de una solución de bromuro de metil magnesio (3M, en dietil éter) se adiciona lentamente mientras que la temperatura de reacción se mantiene a -10°C. La mezcla se deja calentar hasta 20°C, mientras que se agita por 0.5 horas, a continuación se trata con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separa, la fase acuosa se extrae con dietil éter y las fases orgánicas combinadas finalmente se secan sobre sulfato de magnesio. Despues de retirar el solvente, el residuo se purifica por cromatografía de columna utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexano. El compuesto de título se aísla mediante la eliminación del solvente.

25

#### Ejemplo 4

##### *Ácido acético 1-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etyl éster*

30 En 2 ml de diclorometano, 27.2 mg de ácido acético se disuelven y a continuación 103.7 mg de diciclohexil carbodiimida y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina se adicionan. La suspensión resultante se agita por 30 minutos, se adiciona una solución de 100 mg 2-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-indol-3-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en 1 ml de diclorometano y la mezcla se agita por 48 horas. Despues de apagarla con agua y diclorometano, la mezcla se filtra sobre un cartucho que contiene sílica gel e ISOLUTE® HM-N. El cartucho que contiene ISOLUTE® HM-N se lava con 45 ml de diclorometano. Despues de retirar el solvente, el residuo se purifica por cromatografía preparativa de fase reversa en una columna Daisogel C18-ODS AP con un gradiente de agua/ácido fórmico (10'000:1) a acetonitrilo/ácido fórmico (10'000:1) produciendo el compuesto de título.

40

#### Ejemplo 5

##### *Ácido hexanoico 1-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-1-metilo-etyl éster*

45 En una mezcla de 0.5 ml de diclorometano/N,N-dimetilformamida (2:1, v/v), 100 mg 2-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-indol-3-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol se disuelven y se tratan con 5.7 mg de hidruro de sodio. La mezcla se deja reaccionar por 15 minutos. Luego, 37.7 mg de ácido hexanoico cloruro, se disuelven en 0.5 ml de diclorometano, seguido por la adición de 0.5 ml de diclorometano y se agita por 22 horas. La mezcla se apaga con agua y diclorometano y se filtra sobre un cartucho que contiene sílica gel e ISOLUTE® HM-N. El cartucho que contiene ISOLUTE® HM-N se lava con 45 ml de diclorometano. Despues de retirar el solvente, el residuo se purifica mediante cromatografía preparativa de fase reversa en una columna Daisogel C18-ODS AP con un gradiente de agua/ácido fórmico (10'000:1) a acetonitrilo/ácido fórmico (10'000:1). El compuesto de título se aísla mediante la eliminación del solvente.

55

#### Ejemplo 6

##### *1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilo-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metiletil)-1*H*-indol*

60 En 0.5 ml de una mezcla de diclorometano/N,N-dimetilformamida (2:1, v/v), 100 mg de 2-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilo-fenilo)-1*H*-indol-3-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol se disuelven, se tratan con 8.6 mg de hidruro de sodio y se agita por 30 minutos. Luego, 21 ml de yoduro de metilo se adicionan lentamente y la mezcla se agita por una hora. La mezcla de reacción se apaga con agua y se filtra sobre un cartucho que contiene sílica gel e ISOLUTE® HM-N. El cartucho que contiene ISOLUTE® HM-N se lava con 20 ml de diclorometano. Despues de retirar el solvente, el residuo se purifica por cromatografía preparativa de fase reversa en una columna Daisogel C18-ODS AP, con un gradiente de agua/ácido fórmico (10'000:1) a acetonitrilo/ácido fórmico (10'000:1). El compuesto de título se aísla mediante la eliminación del solvente.

## Ejemplo 7

*4-[1-[1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoximetil]-benzonitrilo*

5 En 0.5 ml de una mezcla de diclorometano/N,N-dimetilformamida (2:1, v/v), se disuelven 80 mg de 2-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, tratados con 6.9 mg de hidruro de sodio y 30 mg de yoduro de potasio y se agita por 40 minutos. Luego, 54.2 mg de 4-ciano benzil bromuro, disueltos en 0.5 ml de diclorometano, se adicionan lentamente y la mezcla se agita por 3 horas a temperatura ambiente, seguido por 12 horas de agitación a 36°C. La mezcla de reacción se apaga con agua y se filtra sobre un cartucho que contiene sílica gel e ISOLUTE® HM-N. El cartucho que contiene ISOLUTE® HM-N se lava con 60 ml de diclorometano. Después de retirar el solvente, el residuo se purifica por cromatografía preparativa de fase reversa en una columna Daisogel C18-ODS AP con un gradiente de agua/ácido fórmico (10'000:1) a acetonitrilo/ácido fórmico (110'000:1). El compuesto de título se aísla mediante la eliminación del solvente.

## 15 Ejemplo 8

*Ácido carbónico 1-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-2,2-trifluoro-1-metiletil éster isopropil éster*

20 En 1.5 ml de N,N-dimetil formamida, 150 mg de 2-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol se disuelven y se adicionan 8 mg de hidruro de sodio sólido. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 15 minutos. Luego, 391 ml de isopropilcloroformato (1 M en tolueno) se adiciona y la mezcla resultante se agita por 16 horas. Después de esto, una cantidad adicional de 391 ml de isopropilcloroformato 25 se adiciona y la agitación se continúa por 16 h. Finalmente, la mezcla de reacción se apaga con agua y se diluye con diclorometano. La mezcla se filtra sobre un cartucho que contiene sílica gel e ISOLUTE® HM-N. El cartucho que contiene ISOLUTE® HM-N se lava con 20 ml de diclorometano. Después de retirar el solvente, el residuo se purifica por cromatografía preparativa de fase reversa en una columna Daisogel C18-ODS AP con un gradiente de agua a 30 acetonitrilo. El compuesto de título se aísla mediante la eliminación del solvente.

## Ejemplo 9

*Hexil-ácido carbámico 1-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil éster*

35 En 1 ml de N,N-dimetilformamida, se disuelven 100 mg de 2-[1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol y se adicionan 32.2 mg de hexil isocianato mientras que la reacción se mantiene a temperatura ambiente. La reacción se agita por 4 horas y a continuación se adicionan 2.5 mg de cloruro de cobre(I). Después de agitar por otras 18 h, la mezcla de reacción se enfriá a 0°C, se apaga con agua, se diluye con diclorometano y 40 se filtra sobre un cartucho que contiene sílica gel e ISOLUTE® HM-N. El cartucho que contiene ISOLUTE® HM-N se lava con 25 ml diclorometano. La eliminación del solvente y la recristalización a partir de hexano produce el compuesto de título.

## 45 Ejemplo 10

*2-[1-(3-Cloro-5-trifluorometilpirid-2-il)-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol*

50 a) En 50 ml de dietil éter absoluto, 5 g de 2,2,2-trifluoro-1-(1H-indol-3-il)-etanona se disuelven. 15.6 ml de una solución de bromuro de metil magnesio (3 molar, en dietil éter) se adicionan lentamente mientras que la temperatura de reacción se mantiene a -10°C. La mezcla se deja calentar hasta 20°C y se agita por 2 horas. La mezcla de reacción a continuación se trata con solución saturada de cloruro de amonio y la capa orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con dietil éter y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se evapora *in vacuo* para proporcionar el 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-3-il)-propan-2-ol, que se utiliza sin otra purificación.

55 b) En 4 ml de N,N-dimetilformamida absoluta, 160 mg de 1,1,1-trifluoro-2-(1H-indol-3-il)-propan-2-ol se disuelven y a continuación, se adicionan 111 mg de carbonato de potasio seco. Luego, 174 mg de 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina se adicionan en una porción. La suspensión resultante se agita por 5 horas a 900°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionan 5 ml de agua/diclorometano (1:1) y la mezcla se agita por 30 minutos, a continuación se vierte en un cartucho de filtración, relleno con ISOLUTE® HM-N. El cartucho se lava con 50 ml de diclorometano. Después de retirar el solvente, el residuo se purifica mediante cromatografía preparativa de fase reversa en una columna Daisogel C18-ODS AP con un gradiente de agua a acetonitrilo. El compuesto de título se aísla mediante la eliminación del solvente.

## Ejemplo 11

## 2-[1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoro-butan-2-ol

5 a) En 6 ml de N,N-dimetilformamida absoluta, 500 mg de indol se disuelven y a continuación, se adicionan 708 mg de carbonato de potasio seco. Luego, 1.19 g 3,5-dicloro-4-fluorobenzotrifluoruro se adicionan en una porción. La suspensión resultante se agita por 18 horas a 90°C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentra, a continuación se separa entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se concentra para proporcionar el 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-1H-indol crudo, lo suficiente puro para ser utilizado en la siguiente etapa.

10 b) A 300 mg de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-indol en 4 ml de THF enfriado a -78°C se le adicionan 210 mg de NBS. La mezcla de reacción se agita por 2 h a -78°C y a continuación se deja calentar hasta temperatura ambiente. Se adicionan 3 ml de hexano y 0.05 ml de piridina y la suspensión resultante se filtra. El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía de columna utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexano para proporcionar el 3-bromo-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-1H-indol después de retirar el solvente.

15 c) A una solución de 50 mg de 3-bromo-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-indol en 0.5 ml de THF enfriada a -78°C, se le adicionan gota a gota 0.18 ml de una solución de nBuLi 1.6M en hexanos. La solución se agita por 15 min. a -78°C y se adicionan 30 ml de trifluorometil etanona. La mezcla se agita por una hora adicional a -78°C y a continuación se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente.

20 Una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl se adiciona y la mezcla se extrae con éter. La fase orgánica se seca y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía de columna utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto de título.

25 Las sustancias mencionadas en las siguientes tablas, también se pueden preparar por analogía a los métodos descritos citados anteriormente. Los valores de los puntos de fusión se indican en °C. El término "c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>" define un grupo ciclopropilo.

30

TABLA 1

35

40

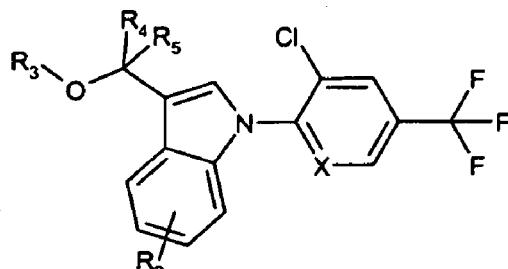
45

50

55

60

65



No.	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	m.p. [°C]
1.1	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	H	Cera
1.2	CCl	H	C(O)-(2,6-Cl <sub>2</sub> -Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	66-68
1.3	CCl	H	C(O)-(4-CN-Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	94-96
1.4	CCl	H	C(O)-2-tienil	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite

# ES 2 338 048 T3

	1.5	CCl	H	C(O)-4-piperonil	CF <sub>3</sub>	Me	99-101
5	1.6	CCl	H	C(O)C(Me) <sub>2</sub> OC(O) Me	CF <sub>3</sub>	Me	144-146
	1.7	CCl	H	C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.8	CCl	H	C(O)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
	1.9	CCl	H	C(O)CMe <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
10	1.10	CCl	H	C(O)-ciclopentil	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
	1.11	CCl	H	C(O)Me	CF <sub>3</sub>	Me	138-140
	1.12	CCl	4-F	C(O)Me	CF <sub>3</sub>	Me	60-64
15	1.13	CCl	H	C(O)-n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
	1.14	CCl	H	C(O)NH-(3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.15	CCl	H	C(O)NH-(4-Cl-Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	144-156
20	1.16	CCl	H	C(O)NH-(4-F-Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.17	CCl	H	C(O)NH-(4-NMe <sub>2</sub> -Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.18	CCl	H	C(O)NH-(4-OCF <sub>3</sub> -Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	147-153
25	1.19	CCl	H	C(O)NH-(4-OCH <sub>3</sub> -Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.20	CCl	H	C(O)NHCHMe <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	123-131
	1.21	CCl	H	C(O)NHCMe <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	60-70
30	1.22	CCl	H	C(O)NHEt	CF <sub>3</sub>	Me	165-170
	1.23	CCl	H	C(O)NH-n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	130-134
	1.24	CCl	4-F	C(O)OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	130-135
35	1.25	CCl	H	C(O)OCH=CCl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	158-160
	1.26	CCl	H	C(O)OCH <sub>2</sub> C=CH	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.27	CCl	H	C(O)OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
40	1.28	CCl	H	C(O)OCH <sub>2</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.29	CCl	H	C(O)OCHMe <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
	1.30	CCl	4-F	C(O)OEt	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
45	1.31	CCl	H	C(O)OEt	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
	1.32	CCl	H	C(O)OEt	CF <sub>3</sub>	H	Aceite
	1.33	CCl	H	C(O)Ph	CF <sub>3</sub>	Me	136-138
50	1.34	CCl	H	C(S)NH-(4-CF <sub>3</sub> -Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.35	CCl	H	C(S)NH-(4-F-Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.36	CCl	H	C(S)NHMe	CF <sub>3</sub>	Me	43-52
55	1.37	CCl	H	CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	127-135
	1.38	CCl	H	CH <sub>2</sub> (4-CF <sub>3</sub> -Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
	1.39	CCl	H	CH <sub>2</sub> (4-CN-Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	124-130
60	1.40	CCl	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
	1.41	CCl	H	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
	1.42	CCl	4-F	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
65	1.43	CCl	4-F	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Aceite
	1.44	CCl	H	CH <sub>2</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	Me	131-138
	1.45	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	C≡CH	Cera
	1.46	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	126-128
	1.47	CCl	4-F	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	128-130

# ES 2 338 048 T3

5	1.48	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	93-95
	1.49	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	Cera
	1.50	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	Et	Cera
	1.51	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	Me	113-116
10	1.52	CCl	7-Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.53	CCl	7-F	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.54	CCl	7-Cl	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.55	CCl	7-OMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
15	1.56	CCl	6-F	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.57	CCl	6-CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.58	CCl	6-Cl	H	CF <sub>3</sub>	Me	54-56
	1.59	CCl	6-OMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	162-164
20	1.60	CCl	6-Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	144-146
	1.61	CCl	5-OMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	135-137
	1.62	CCl	5-OCH <sub>2</sub> Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	140-142
25	1.63	CCl	5-NO <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.64	CCl	5-F	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.65	CCl	5-COOMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	95-98
	1.66	CCl	5-Cl	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
30	1.67	CCl	5-CN	H	CF <sub>3</sub>	Me	75-78
	1.68	CCl	5-Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.69	CCl	4-OMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	128-130
35	1.70	CCl	4-Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.71	CCl	4-F	H	CF <sub>3</sub>	Me	92-94
	1.72	CCl	4-Cl	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.73	CCl	4-Br	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
40	1.74	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	Ph	173-175
	1.75	CCl	H	Me	CF <sub>3</sub>	Me	170-174
	1.76	CCl	H	n-Bu	CF <sub>3</sub>	Me	Aciete
	1.77	CCl	H	n-Pr	CF <sub>3</sub>	Me	Aciete
45	1.78	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	Ph	
	1.79	CCl	4-COOMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	
50	1.80	CCl	6-COOMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	193-195
	1.81	CCl	7-COOMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.82	CCl	5-Br	H	CF <sub>3</sub>	Me	41-46
55	1.83	CCl	6-Br	H	CF <sub>3</sub>	Me	69-72
	1.84	CCl	7-Br	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.85	CCl	5,6-(OCH <sub>2</sub> O-)	H	CF <sub>3</sub>	Me	179-181
60	1.86	CCl	4-Me, 5-OMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	166-168
	1.87	CCl	5-OCH <sub>2</sub> Ph, 6-OMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	160-162
	1.88	CCl	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.89	CCl	6-OCH <sub>2</sub> Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
65	1.90	CCl	7-Et	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera

# ES 2 338 048 T3

5	1.91	CCl	6-CN	H	CF <sub>3</sub>	Me	207-209
	1.92	CCl	4-CN	H	CF <sub>3</sub>	Me	187-189
	1.93	CCl	5,6-di-F	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.94	CCl	4,6-di-F	H	CF <sub>3</sub>	Me	74-76
	1.95	CCl	4,5,6,7-tetra-F	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.96	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	43-45
	1.97	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	aceite
	1.98	CCl	4-F	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	CF <sub>3</sub>	Me	aceite
	1.99	CCl	4-F	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	aceite
	1.100	CCl	4-F	CH <sub>2</sub> O(4-Cl-Ph)	CF <sub>3</sub>	Me	aceite
	1.101	CCl	7-NO <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.102	CCl	7-CN	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.103	CCl	6-NO <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
20	1.104	CCl	7-OH	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.105	CCl	7-NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.106	CCl	6-OH	H	CF <sub>3</sub>	Me	193-196
	1.107	CCl	6-NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.108	CCl	5-OH	H	CF <sub>3</sub>	Me	61-63
	1.109	CCl	5-NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
30	1.110	CCl	4-OH	H	CF <sub>3</sub>	Me	80-86
	1.111	CCl	4-NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.112	CCl	4-NO <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	1.113	CCl	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	CF <sub>3</sub>	Me	157-161
	1.114	CCl	5-F	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	117-118
	1.115	CCl	7-F	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	80-92
40	1.116	CCl	6-F	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	124-126
	1.117	CCl	6-F	H	CF <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	Cera
	1.118	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	Cera
	1.119	CCl	5,6-di-OMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	178-180
	1.120	CCl	5-F, 6-Cl	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.121	CCl	5-Cl,6-OMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	182-184
50	1.122	CCl	5,6-di-Cl	H	CF <sub>3</sub>	Me	62-65
	1.123	CCl	5-OH, 6-OMe	H	CF <sub>3</sub>	Me	149-151
	1.124	CCl	4-F	H	CF <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	Cera
	1.125	CCl	5-F	H	CF <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	Cera
	1.126	CCl	7-Me	H	CF <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	Cera
	1.127	CCl	4-F	H	CF <sub>3</sub>	C=CH	103-105
60	1.128	CCl	5-F	H	CF <sub>3</sub>	C=CH	Cera
	1.129	CCl	6-F	H	CF <sub>3</sub>	C=CH	139-141
	1.130	CCl	7-Me	H	CF <sub>3</sub>	C≡CH	135-137
	1.131	CCl	4-F, 7-Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
	1.132	CCl	5-F, 7-Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	aceite
	1.133	CCl	6-F, 7-Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	119-121

ES 2 338 048 T3

5	1.134	CCl	5-I	H	CF <sub>3</sub>	Me	aceite
10	1.135	CCl	4-CO <sub>2</sub> H	H	CF <sub>3</sub>	Me	177-179
15	1.136	CCl	4,6-di-F	H	CF <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	aceite
20	1.137	CCl	4,6-di-F	H	CF <sub>3</sub>	C≡CH	aceite
25	1.138	CCl	5-Cl, 7-Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	159-160
30	1.139	CCl	4,6-di-Cl	H	CF <sub>3</sub>	Me	66-68
35	1.140	CCN	H	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera
40	1.141	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	CH=CHMe	aceite
45	1.142	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	C≡CPh	aceite
50	1.143	CCl	H	H	CF <sub>3</sub>	C≡Cciclopropil	aceite
55	1.144	Cl	H	H	CF <sub>3</sub>	Me	Cera

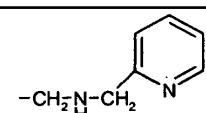
TABLA 2

	No.	X	R <sub>6</sub>	Datos físicos
	2.1	CF	4-CF <sub>3</sub> ;6-F	m.p: 93-95°

TABLA 3

	No.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	m.p. [°C]
	3.1	CCl	Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	121-124
	3.2	CCl	Et	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.3	CCl	iPr	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.4	CCl	Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	130-132
	3.5	CCl	4-Cl-Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.6	CCl	2-naftilo	H	CF <sub>3</sub>	Me	97-100

# ES 2 338 048 T3

5	3.7	CCl	3-Cl-4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	81-83
	3.8	CCl	4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	172-174
	3.9	Cl	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.10	CCl	CH <sub>2</sub> C≡CH	H	CF <sub>3</sub>	Me	
10	3.11	CCl	Me	5-Cl	CF <sub>3</sub>	Me	152-155.
	3.12	CCl	Me	5-OMe	CF <sub>3</sub>	Me	176-178
	3.13	CF	Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	
15	3.14	CF	Et	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.15	CF	iPr	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.16	CF	Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
20	3.17	CF	4-Cl-Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.18	CF	2-naftilo	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.19	CF	3-Cl-4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
25	3.20	CF	4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.21	CF	SPh	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.22	CF	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.23	CF	CH <sub>2</sub> C≡CH	H	CF <sub>3</sub>	Me	
30	3.24	CF	Me	5-Cl	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.25	CF	Me	5-OMe	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.26	CCN	Me	H	CF <sub>3</sub>	Me	
35	3.27	CCN	Et	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.28	CCN	iPr	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.29	CCN	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
40	3.30	CCN	Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.31	CCN	4-Cl-Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.32	CCN	2-naftilo	H	CF <sub>3</sub>	Me	
45	3.33	CCl	3-Cl-4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.34	CCN	4-F-Ph	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.35	CCN	SPh	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.36	CCN	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	
50	3.37	CCN	CH <sub>2</sub> C≡CH	H	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.38	CCN	Me	5-Cl	CF <sub>3</sub>	Me	
	3.39	CCN	Me	5-OMe	CF <sub>3</sub>	Me	
55	3.40	CCI	CH <sub>2</sub> OH	H	CF <sub>3</sub>	Me	69-71
	3.41	CCI	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	aceite
60	3.42	CCI	CH <sub>2</sub> CN	H	CF <sub>3</sub>	Me	69-72
	3.43	CCI	CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	111-114
65	3.44	CCI		H	CF <sub>3</sub>	Me	aceite

5	3.45	CCI	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	Me aceite
	3.46	CCI	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	Me 198-201
	3.47	CCI	CH <sub>2</sub> Br	H	CF <sub>3</sub>	Me	151-153
10	3.48	CCI	Me	H	CF <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	Cera
	3.49	CCI	Me	H	CF <sub>3</sub>	C≡CH	Cera
	3.50	CCI	CH <sub>2</sub> Cl	H	CF <sub>3</sub>	Me	130-133
	3.51	CCI	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Me	aceite

### Ejemplos biológicos

#### 1. Actividad *in vitro* contra *Rhipicephalus sanguineus* (Garrapata del perro)

Una población de garrapatas adultas limpias se utiliza para sembrar una placa de 96 pozos formateada apropiadamente, que contiene las sustancias de prueba que se evalúan para actividad antiparasitaria. Cada compuesto se prueba por dilución en serie con el fin de determinar su dosis efectiva mínima (MED). Las garrapatas se dejan en contacto con el compuesto de prueba por 10 minutos y a continuación se incuban a 28°C y 80% de humedad relativa por 7 días, durante los cuales el efecto del compuesto de prueba se monitorea. La actividad acaricida se confirma si las garrapatas adultas se mueren.

En esta prueba los compuestos número 1.1, 1.2, 1.4, 1.6-1.8, 1.10-1.13, 1.24-1.32, 1.36, 1.42, 1.43, 1.45-1.48, 1.50, 1.52-1.54, 1.56, 1.58, 1.60, 1.64-1.66, 1.70-1.73, 1.75, 1.81, 1.92-1.94, 1.98-1.99, 1.111, 1.113-1.118, 1.120, 1.122, 1.124-1.133, 1.136-1.141, 1.143, 1.144, 2.1, 3.1, 3.7 y 3.43-3.50 mostraron más del 80% de eficacia a 640 ppm.

#### 2. Actividad *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* (Pulga de gato)

Una población mixta de pulgas adultas se coloca en una placa de 96 pozos formateada apropiadamente, permitiendo a las pulgas acceder y alimentarse en sangre tratada vía un sistema de alimentación artificial. Cada compuesto se prueba por dilución en serie, con el fin de determinar su MED. Las pulgas se alimentan de sangre tratada por 24 horas, después de que el efecto del compuesto se registra. La actividad insecticida se determina sobre la base del número de pulgas muertas recuperadas del sistema de alimentación.

En esta prueba los compuestos número 1.1-1.16, 1.18-1.33, 1.36-1.61, 1.64-1.77, 1.81-1.83, 1.85, 1.86, 1.89-1.94, 1.96-1.100, 1.106, 1.108, 1.111-1.144, 2.1, 3.1, 3.11, 3.12 y 3.40-3.50 mostraron más del 80% de eficacia a 100 ppm.

#### 3. Actividad *in vivo* contra *Rhipicephalus sanguineus* (Garrapata del perro) en conejos

En el día 0, los conejos se tratan con el compuesto de prueba a una dosis dada por aplicación con aerosol en sus orejas solamente. En el día +1, los animales se infestan en sus orejas con garrapatas adultas *R. sanguineus* (relación de sexo 1:1). La evaluación de la eficacia se realiza 24 h, 48 h, y 72 h después de la infestación contando el número de garrapatas vivas y muertas recuperado a partir de los animales. La eficacia se expresa como la comparación con un grupo tratado con placebo utilizando la fórmula de Abbot. Las infestaciones se repiten a intervalos semanales hasta que la eficacia disminuye.

En esta prueba los compuestos número 1.1, 1.2, 1.4, 1.8, 1.10-1.13, 1.27, 1.29, 1.31, 1.36, 1.45-1.48, 1.50-1.53, 1.56, 1.64, 1.66, 1.70-1.72, 1.93, 1.94, 1.99, 1.124-1.133, 1.136, 1.137, 2.1, 3.1, 3.47, 3.49 y 3.50 mostraron más del 80% de eficacia a 240 mg/m<sup>2</sup> en la primera infestación.

#### 4. Actividad *in vitro* contra *Haemonchus contortus* & *Trichostrongylus colubriformis* (Nemátodos gastrointestinales)

Se utilizan huevos de nemátodos limpios y cosechados recientemente para sembrar en una placa de 96 pozos formateada apropiadamente, que contiene las sustancias de prueba que se evalúan para actividad antiparasitaria. Cada compuesto se prueba por dilución en serie con el fin de determinar su MED. Los compuestos de prueba se integran en un medio nutritivo basado en agar permitiendo el completo desarrollo de huevos a través del 3r estadio de larvas. Las placas se incuban por 6 días a 25°C y 60% de humedad relativa (RH). La incubación de los huevos y el resultante desarrollo de las larvas se registran para identificar una posible actividad nematocida.

La eficacia se expresa en porcentaje reducido de salida del huevo, desarrollo reducido de L3, o parálisis & muerte de larvas de todas las etapas.

En esta prueba los compuestos número 1.1, 1.26, 1.45, 1.48, 1.50, 1.51, 1.53, 1.54, 1.56, 1.58, 1.64, 1.67, 1.71, 1.90, 1.93, 1.97, 1.117, 1.125, 1.128, 1.132, 1.140, 2.1 y 3.45 mostraron más del 80% de eficacia a 100 ppm.

**Referencias citadas en la descripción**

5 *Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.*

**Documentos de patentes citadas en la descripción**

- 10
- EP 957094 A [0002]
  - EP 261035 A [0002]
  - EP 738713 A [0002]

15

  - JP 2003040866 A [0002]
  - WO 9720857 A [0076]

**Literatura no-patente citada en la descripción**

- 20
- Pesticide Manual, The British Crop Protection Council. The Merck Index, Merck & Co., Inc, [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 26 [0077]

25

  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council. 1997, 67 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 96 [0077]

30

  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 118 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council. 1997, 157 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 186 [0077]

35

  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 188 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 193 [0077]

40

  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 213 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 235 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 293 [0077]

45

  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 300 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 308 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 314 [0077]

50

  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 344 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 395 [0077]

55

  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 459 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 479 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 514 [0077]

60

  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 516 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 539 [0077]

65

  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 625 [0077]
  - The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 813 [0077]

- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 670 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 706 [0077]
- 5 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 729 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 808 [0077]
- 10 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 815 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 844 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 926 [0077]
- 15 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 928 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 963 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 985 [0077]
- 20 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1036 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1158 [0077]
- 25 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1165 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1224 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 3 [0077]
- 30 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1147 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 545 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 295 [0077]
- 35 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1105 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 530 [0077]
- 40 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1161 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 507 [0077]
- 45 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1073 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1070 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 880 [0077]
- 50 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 9 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1097 [0077]
- 55 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 59 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 671 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1115 [0077]
- 60 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1116 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 72 [0077]
- 65 • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 73 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1266 [0077]

ES 2 338 048 T3

- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 85 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 83 [0077]
- 5     • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1342 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 759 [0077]
- 10    • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 291 [0077]
- The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 453 [0077]
- 15    • The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, 1997, 1094 [0077]
- Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487-493 [0077]
- Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting Orlando. American Chemical Society, 25 August 1996 [0077]

20

25

30

35

40

45

50

55

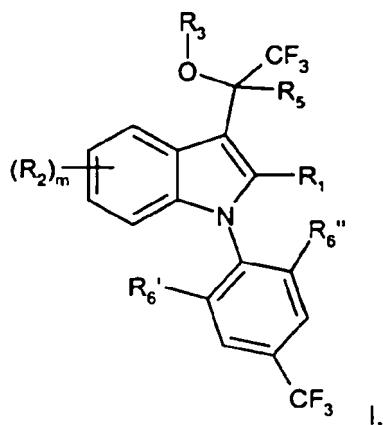
60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de fórmula

5



en donde R<sub>1</sub> es un hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que es no sustituido o sustituido por un halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, N-mono- o N,N-di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o N-piridilmethylamino-, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o feniltio, los cuales son cada uno no sustituidos o sustituidos por un halógeno nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o naftilo;

30 m es 0 o 1; y R<sub>2</sub> es halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, benziloxi, amino, N-mono- o N,N-di alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcoxcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, o dos radicales R<sub>2</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están unidos, forman un anillo dioxolano;

35  $R_3$  es hidrógeno; alquilo  $C_1-C_4$ ; cicloalquilmetilo  $C_3-C_4$ ; alcoximetilo  $C_1-C_2$ ; alcoxi  $C_1-C_2$ -alcoximetilo  $C_1-C_2$ ; benzilo que es no sustituido o sustituido por un halógeno, halo-alquilo  $C_1-C_2$  o ciano; fenoximetilo o benziloximetilo los cuales son cada uno no sustituidos o sustituidos en la fracción fenilo por un halógeno; carboximetoximetilcarbonilo; un radical  $COR_7$ , en donde  $R_7$  es un alquilo  $C_1-C_6$ , acetiloxi-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_5-C_6$ , fenilo que es no sustituido o sustituido por un halógeno, halo-alquilo  $C_1-C_2$  o ciano, feniletil, tienil o piperonil; un radical  $CONHR_7$  en donde  $R_7$  es un alquilo  $C_1-C_6$ , un fenilo que es no sustituido o sustituido por un halógeno, halo-alquilo  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ , halo-alcoxi  $C_1-C_2$ , amino o N-mono- o N,N-di-amino  $C_1-C_2$ ; un radical  $C(O)OR_7$  en donde  $R_7$  es un alquilo  $C_1-C_6$ , benzilo, alquenilo  $C_2-C_4$  que es no sustituido o sustituido por un halógeno, o es un alquinilo  $C_2-C_4$ ; o un radical  $C(S)NHR_7$  en donde  $R_7$  es un alquilo  $C_1-C_6$ , o fenilo que es no sustituido o sustituido por un halógeno, halo-alquilo  $C_1-C_2$  o alquilo  $C_1-C_2$ ;

$R_5$  es un alquilo  $C_1$ - $C_2$ , halo-alquilo  $C_1$ - $C_2$ , etenil, etinil, fenilo o benzilo; y

45  $R_6'$  y  $R_6''$  son cada uno independientemente flúor, trifluorometilo, cloro o ciano.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

50  $R_1$  es un hidrógeno o alquilo  $C_1-C_2$  que es no sustituido o sustituido por un hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_2$ ,  $R_2$  es un halógeno, y

$m$  es 0 o 1;

$R_3$  es hidrógeno, alcoximetilo  $C_1$ - $C_2$  o alcoxi  $C_1$ - $C_2$ -alcoximetilo  $C_1$ - $C_2$ ;

55

$R_5$  es metilo, etenil o etinil, y

$R_6'$  y  $R_6''$  son cada uno independientemente flúor, cloro o ciano.

60 3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde  $R_3$  es hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R_6'$  y  $R_6''$  son cada uno cloro.

65 5. Una composición para el control de parásitos en animales de sangre caliente excluyendo humanos o en plantas, que contiene como ingrediente activo una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, además de portadores y/o dispersantes fisiológicamente aceptables.

## ES 2 338 048 T3

6. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de una composición farmacéutica contra los parásitos en animales de sangre caliente o en plantas.

5 7. Método para controlar los parásitos en plantas, por lo cual una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 se utiliza en su locus.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65