

G. H. LLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

107

50106

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00091998 00000004 Folios: 38
Fecha (CMD): 2001-03-26 16:07:09
Trámite : 002 PATENTES 0 1 REVISIÓN/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00-91998

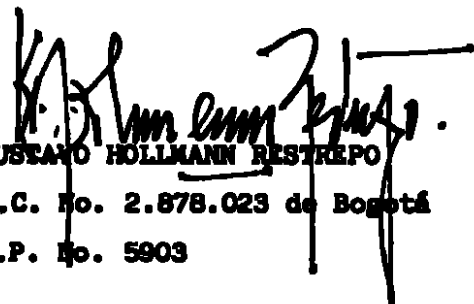
Solicitud de patente.

Solicitante: Aventis CropScience S.A.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, digo a usted que doy respuesta parcial al auto 579 notificado por estado de marzo 8 de 2001, en el sentido de acompañar un nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio, el cual contiene las fórmulas correspondientes, aunque con memorial radicado el 12 de diciembre de 2000 se acompañó una nueva memoria descriptiva con las fórmulas respectivas, es decir completa.

Acompaño copia del memorial con el cual acompañé la memoria descriptiva.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

me.

50106

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

Registador: 02391912 02288901

Fecha: 2000-12-12 11:14:04

Proceso: 22: 0776109 01: 0018730 022 0000100

Despachado: 0220 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 91998.

Solicitud de patente.

Solicitante: Aventis CropScience S.A

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá, D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este asunto, digo a usted que acompaño al presente memorial una nueva memoria descriptiva y Reivindicaciones, para que sea cambiada por la presentada con la solicitud de patente radicada en ese Despacho el 1 de diciembre de 2000, bajo el expediente de la referencia, por omisiones involuntarias.

Acompaño, igualmente, los artes finales de la fórmula característica, en 12 x 12 y 6 x 6 cms., en papel fotográfico, para que sean agregados al expediente arriba citado.

Señor Superintendente,

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

C.C. No. 2.874.023 de Bogotá

T.P. No. 5903

Código 267

mm.

2
12
109

Control de Artrópodos en Animales

El presente invento se relaciona con un método de control de parásitos en animales, composiciones que comprenden un compuesto efectivo para dicho control y compuestos efectivos contra los parásitos.

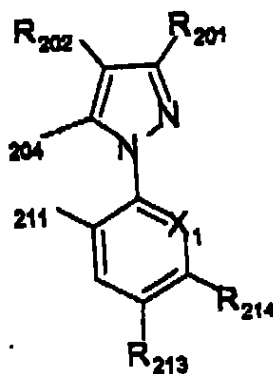
Generalmente es un objetivo de los agrónomos y veterinarios poseer los medios suficientes para controlar plagas, en particular artrópodos, cuando ellos intentan invadir o atacar mamíferos, en particular animales domésticos y/o ganado. Un método clásico de controlar dichas plagas ha sido el uso de pesticidas tópicos y/o sistémicos en el animal doméstico atacado. En general, los tratamientos efectivos incluyen la administración oral de reguladores de crecimiento de insectos, tales como lufenurón, o compuestos de antihelmintos tales como ivermectín o un avermectín, o la aplicación tópica del insecticida fipronilo. Es ventajoso aplicar pesticidas a animales en forma oral para prevenir la posible contaminación de los humanos o el medio ambiente que los rodea. Es un objetivo del presente invento proporcionar pesticidas nuevos que pueden ser usados en animales domésticos.

Otro objetivo del invento es proporcionar pesticidas más seguros para los animales domésticos. Otro objetivo del invento es proporcionar pesticidas nuevos para los animales domésticos que pueden ser usados en dosis menores que los pesticidas existentes.

El presente invento cumple en todo o en parte estos objetivos.

US 5.079,370, EP-A 0,846.686, WO 98/24769 y WO 97/28126 revelan el uso de arilopirazoles como agentes parasiticidas. Sin embargo, estas referencias son completamente silenciosas respecto al problema que con frecuencia los agentes antiparasitarios producen vómito en el animal que será protegido o curado de los parásitos.

El presente invento proporciona un método de controlar parásitos en un animal a quien se le está administrando, preferiblemente de forma oral, una fórmula parasiticidamente efectiva, con una cantidad sustancialmente no vomitiva de 1-arilopirazole (1):



(I)

en la cual:

R201 es ciano, C(O) alquilo, C(S)NH₂, C(NH)OR₂₀₃, C(NH)SR₂₀₃ alquilo, C(-NOH)NH₂, C(-NNHS)NH₂, C(O)NHR₂, C(O)NR₂₀₅R₂₀₆, haloalquilo o heterociclilo del grupo:



el cual se puede sustituir de forma opcional por R₂₀₃;

R₂₀₂ es S(O)_h R₂₀₃, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ haloalquenoilo, cicloalquenoilo, halocicloalquilo, cicloalquilo-alquilo, C₂C₆ alquenoilo, nitro o imidazol-2-ilo que se puede sustituir de forma opcional por alquilo, alcoxi, haloalquilo, halógeno, ciano y/o nitro;

R₂₀₃ es alquilo o haloalquilo;

R₂₀₄ es -OH, R₂₀₅O-, HC(O)O-, R₂₀₅C(O)O-, R₂₀₅OC(O)O-, NH₂C(O)O-, R₂₀₅NHC(O)O-, R₂₀₅R₂₀₆NC(O)O-, R₂₀₅S(O)_nC(O)O-, R₂₀₅SO₂O-, ariloSO₂, (C₄-C₇)-oxazicloalquiloxi, R₂₀₅, R₂₀₆, N-C(NR₂₀₅)-O-, R₂₀₅ R₂₀₆N-C(NH)-O-, R₂₀₅NH-C(NR₂₀₅)-O-, R₂₀₅ NH-C(NH)-O-, R₂₀₅ N-CH-O-, R₂₀₅ N-C(R₂₀₆)-O-, R₂₀₅NH-C(S)-O-, R₂₀₅R₂₀₆N-C(S)-O-;

R₂₀₅ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, adamantilo, aminoalquilo, alquiloaminoalquilo, dialquiloaminoalquilo, haloalquiloaminoalquilo, di(haloalquilo)aminoalquilo, arilo sustituible opcionalmente, heterilo sustituible opcionalmente, ariloalquilo sustituible opcionalmente, heteriloalquilo sustituible opcionalmente, C₂C₈ alquenoilo, C₂-C₈ alquenoilo;

R₂₀₆ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, arilo sustituible opcionalmente, heterilo sustituible opcionalmente, heterilo sustituible opcionalmente, ariloalquilo sustituible opcionalmente, heteriloalquilo sustituible opcionalmente;

o R₂₀₅ R₂₀₆ pueden formar juntas con el nitrógeno al cual están unidas un anillo provisto de 3 a 7 miembros los cuales adicionalmente pueden contener uno o más heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre;

X₁ se selecciona del nitrógeno y C-R₂₁₂;

R₂₁₁, R₂₁₂ se seleccionan independientemente del halógeno, hidrógeno, CN, C₁-C₃ alquilo y NO₂;

R₂₁₃ se selecciona del halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, -S(O)_k CF₃, y -SF₅ o forma un anillo con R₂₁₄; R₂₁₄ es hidrógeno o puede constituir junto con R₂₁₃ un grupo de OCF₂, CF₂ CFOCF₂,

CF₂ OCF₂O y CF₂ OCF₂, que forman junto con los carbonos a que están unidos un anillo con cinco a seis miembros;

114
111

y

h, k y n se selecciona independientemente de 0, 1, y 2;

y sales veterinariamente aceptadas del presente.

El término "sales veterinariamente aceptadas" significa sales de aniones los cuales se conocen y aceptan en el arte para la formación de sales para uso veterinario. Las sales de adición de ácidos apropiados, por ejemplo, formadas por compuestos de la fórmula (I) que contengan un átomo de nitrógeno básico; por ejemplo, un grupo amino incluye sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidroclouros, sulfatos, fosfatos y nitratos y sales con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético.

Donde R₂₀₄ es OH la estructura pirazole también se puede mostrar por su forma tautomérica como estructura pirazolón.

A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo y alcoxi son cadenas derechas o con bifurcaciones y en general son grupos alquilo o alcoxi menores, que tienen de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. En general, los grupos haloalquilo, haloalcoxi y haloalquiloamino tienen de uno a cuatro átomos de carbono. Halógeno significa F, Cl, Br, y I, preferiblemente F y Cl. Los grupos haloalquilo y haloalcoxi y haloalquiloamino pueden tener uno o más átomos halógenos; los grupos preferidos de este tipo incluyen -CF₃ y -OCF₃. Los grupos cicloalquilo en general tienen de 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 5 átomos y se pueden sustituir por uno o más átomos halógenos. Preferiblemente en los compuestos de fórmula (I), los grupos alquilo se sustituyen en general por uno a cinco átomos halógenos, preferiblemente de uno a tres átomos halógenos. Se prefieren los átomos de clorina y fluorina.

En compuestos de fórmula (I) se proporcionan los siguientes ejemplos de radicales:

Un ejemplo de cicloalquiloalquilo es ciclopropilmetil;

Un ejemplo de cicloalcoxi es ciclopropiloxi; y

Un ejemplo de alcoxi alquilo es CH₃OCH₂-.

En general, en amino radicales dialquiloamino o di(haloalquilo), se pueden escoger independientemente uno de otro los grupos alquilo y haloalquilo sobre el nitrógeno. En general, el término "arilo" significa un radical aromático carbocíclico que tiene preferiblemente de 6 a 14, en particular 6 a 12, átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo, preferiblemente fenilo;

El término "heterociclilo" preferiblemente un hetarilo o un sistema de anillos heterocíclicos, "hetarilo" preferiblemente entendido como que significa un radical arilo en el cual al menos un grupo CH se reemplaza por N y/o al menos dos grupos CH adyacentes se reemplazan por S, NH u O; por ejemplo, un radical de tiofeno, furán, pirrol, tiazole, oxazole, imidazole, isotiazole, isoxazole, pirazole, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-tiadiazole, 1,3,4-triazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,2,4-tiadiazole, 1,2,4-triazole, 1,2,3-triazole, 1,2,3,4-tetrazole, benzo[b]tiofeno, benzo[b]furán, indole, benzo[c]tiofeno, benzo[c]furán, isoindole, benzoxazole, benzotiazole, benzimidazole, benzisoxazole, benzisotiazole, benzopirazole, benzotiadiazole, benzotriazole,

115
112

benzofurán, dibenzotiofeno, carbozole, piridine, pirazine, pirimidine, piridazine, 1,3,5-triazine, 1,2,4-triazine, 1-2-4,5-triazine, quinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, cinoline, 1,8-naftiridine, 1,5-naftiridine, 1,6-naftiridine, 1,7-naftiridine, ftalazine, piridopirimidine, purina, pteridine o 4H-quinolizine;

y el término "sistema de anillos heteroalifáticos" preferiblemente un C3-C3 radical cicloalquilo en el cual al menos una unidad de carbono se reemplaza por O, S o un grupo NR' y R' es hidrógeno, (C1-C4) alquilo, (C1-C4) alcoxycarbonilo, (C1-C4) alquilosulfonilo, (C1-C4) alcoxi o arilo;

Los sustitutos con los cuales pueden ser suministrados a los sistemas de anillos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos y de anillos heterocíclicos son, por ejemplo, halógeno, nitro, ciano, di-(C1-C4) alquiloamino, (C1-C4) alquilo, (C3-C8) cicloalquilo, (C1-C4) trialkilosilol, (C1-C4) alcoxi, (C1-C4), (C1-C4) alcoxi, (C1-C4) alquilo, (C1-C2) alquilo-[CH₂CH₂O]_n, 1,2-etoxi, (C1-C4) alquilotio, (C1-C4) alquilosufinil, (C1-C4) alquilosufonilo, fenilo, benzilo, fenoxi, halofenoxi, (C1-C4) alquilofenoxi, (C1-C4) alcoxifenoxi, feniltio, heterociclilo, heterociciltio o heterociciloxi, siendo posible para uno o más, en el caso del flúor también hasta el máximo número de átomos de hidrógeno en los radicales alquilo y los radicales derivados del mismo para ser reemplazados por halógenos, preferiblemente cloro o flúor, donde en el caso en que estos sustitutos son (C1-C4)alquilo también pueden unirse cíclicamente y donde una o más unidades de carbono alifáticas en estos sistemas de anillos derretidos, tales como, por ejemplo, el sistema indane, di-, tetra- o decahidronaftilo o el sistema benzocicloheptano puede ser reemplazado por unidades de heteroátomos tales como oxígeno o azufre y donde uno o más, en el caso del flúor también hasta un número máximo de átomos de hidrógeno en las unidades de átomos de carbono alifático se pueden reemplazar por halógenos o (C1-C4) alquilo.

También se entiende que las formas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos de las fórmulas (I) y las sales del mismo se abrazan por el presente invento.

Por el término no vomitivo se entiende un compuesto que en general no produce vómito al animal cuando una dosis protectora, preventiva o limpiadora se administra al animal. El término emesis significa vómito. En general una sustancia vomitiva produce dicha emesis en menos de 24 horas después de ser administrada, preferiblemente menos de 8 horas, preferiblemente menos de 2 horas. En general, cuando los compuestos del invento se administran a una población de animales, más del 70% de los animales son libres de emesis, preferiblemente más del 80%, preferiblemente más del 90%.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos en el presente:

R201 es ciano, C(O) alquilo, C(S)NH₂, C(=NOH)NH₂ o C(=NNH₂) NH₂;

R202 es S(O)_n R203, C2-C3 alquenilo, C2-C3 haloalquenilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalquilo-alquilo, C2-C3 alquenilo;

R203 es alquilo o haloalquilo;

116
113

R204 es $-\text{OH}$, R205O-, HC(O)O- , R205C(O)O- R205 OC(O)O- , $\text{NH}_2 \text{C(O)O-}$, R205NHC(O)O-, R205R206NC(O)O-, R205S(O) π C(O)O-;

R205 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, aminoalquilo, alquiloaminoalquilo, dialquiloaminoalquilo, haloalquiloaminoalquilo, di(haloalquilo)aminoalquilo,

R208 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo haloalcoxialquilo, o R205 y R206 pueden formar junto con el nitrógeno al cual están unidos un anillo con 3 a 7 miembros los cuales pueden contener adicionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno y azufre;

X1 se selecciona del nitrógeno y C-R212 y C-R212;

R211, R212 se seleccionan independientemente del halógeno, hidrógeno, CN y NO_2 ;

R213 se selecciona del halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{S(O)}_k \text{CF}_3$, y $-\text{SF}_5$

R214 es hidrógeno;

y,

h, k y n se seleccionan independientemente de 0, 1, y 2.

Los compuestos adicionales de la fórmula (I) preferidos según el presente invento son aquellos en el presente:

R201 es ciano;

R202 es S(O)_h R203;

R203 es alquilo o haloalquilo;

R204 es OH o R205O;

X1 se selecciona del nitrógeno y C-R212;

R211 y R212 se selecciona independientemente del halógeno, hidrógeno, CN y NO_2 ;

R213 se selecciona del halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{S(O)}_k \text{CF}_3$ $-\text{SF}_5$; y

h y k se seleccionan independientemente de 0, 1, y 2.

Los compuestos de la fórmula (I) del presente invento preferiblemente tienen una o más de las siguientes características:

R201 es ciano;

R203 es halometilo, preferiblemente CF_3 ;

R211 y R212 son halógenos independientemente;

X1 es C-R212;

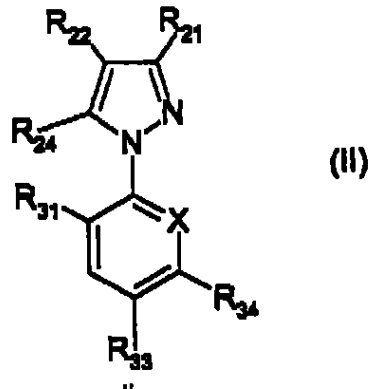
R213 es haloalquilo, haloalcoxi o $-\text{SF}_5$; o

h es 0 o 1, o 2.

Una incorporación adicional del invento incluye compuestos de la fórmula (I), con la estipulación de que si R201 es CN y R202 es S(O)_h R203 entonces R204 no es R205O o R205 R206N-C(O)O.

En otro aspecto del presente invento hay dispuesto un método para controlar parásitos en un animal administrando al animal un 1-arilopirazole de la fórmula (II):

114



donde:

R21 es ciano, C(=S)NH₂, C(=NOH)NH₂ o C(=NNH₂)NH₂;

R22 es S(O)_mR23;

R23 es alquilo o haloalquilo;

R24 es OH, HC(O)O-, R25C(O)O-, R25OC(O)O-, R25R25-N-C(O)-O- o R25S(O)_nC(O)O-;

R25 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, adamantilo, adamantilo, aminoalquilo, alquiloaminoalquilo, dialquiloaminoalquilo, haloalquiloaminoalquilo, di(haloalquilo)aminoalquilo, arilo sustituible opcionalmente, hetarilo sustituible opcionalmente, ariloalquilo sustituible opcionalmente, hetariloalquilo sustituible opcionalmente, C₂C₆ alquénilo, C₂C₆ alquínilo; o dos grupos R25 pueden formar junto con el nitrógeno al cual están unidos un anillo con 3 a 7 miembros el cual adicionalmente puede contener uno o más heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno o azufre;

X se selecciona del nitrógeno y C-R32;

R31 y R32 se seleccionan independientemente del halógeno, hidrógeno, CN, C₁-C₃ alquilo y NO₂;

R33 se selecciona del halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, -S(O), CF₃, y -SF₅; o forma un anillo junto con R34;

R34 es hidrógena o puede constituir junto con R213 un grupo de OCF₂O, CF₂, OCF₂OCF₂, CF₂OCFO₂ y CF₂CF₂O, que forma junto con los carbonos a que están unidos un anillo con cinco a seis miembros;

m es 0, 1 o 2;

r se selecciona de 0, 1, y 2;

y sales veterinariamente aceptadas del presente;

siempre y cuando que si R21 es ciano entonces R24 no es R25R25-N-C(O)O

Preferiblemente son compuestos de la fórmula (II),

En donde:

R21 es ciano, C(=S)NH₂, C(=NOH)NH₂, o C(=NNH₂)NH₂;

25 R25 es S(O)_m R23;

87
118
115

R23 es alquilo o haloalquilo;

R24 es OH, HC(O)O-, R25 C(O)O-, R25OC(O)O-, o R25S(O)_n C(O)O-;

R25 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo;

X1 se selecciona del nitrógeno y C-R32;

R31 y R32 se seleccionan independientemente del halógeno, hidrógeno, CN, C1-C3 alquilo y NO₂;

R33 se selecciona del halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, -S(O), CF₃, y -SF₅;

En otro aspecto del presente invento hay una provisión de un compuesto de la fórmula (II) o sal del mismo como aquí anteriormente se describió con la disposición de que el compuesto no es 1-(2, 6-dicloro-4-trifluorometilofenilo)-3-ciano-4-trifluorometiltio-5-hidroxipirazole.

Una clase de compuestos preferible adicional a la fórmula (II) son aquellos en donde:

R21 es ciano;

R22 es S(O)_m R23;

R23 haloalquilo preferiblemente CF₃;

R24 es OH;

X se selecciona del nitrógeno y C-R32;

R31 y R32 se selecciona independientemente del halógeno,

R33 se selecciona independientemente del halógeno, haloalquilo, haloalcoxi,

-S(O), CF₃ y -SF₅;

m y r se selecciona independientemente de 0, 1, y 2

con la disposición de que el compuesto no es 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilofenilo)-3-ciano-4-trifluorometiltio-5-hidroxipirazole.

En un aspecto adicional del invento se suministran los siguientes grupos de compuestos:

Compuestos de la fórmula (I), en los cuales R201 es C(O)NH₂, C(O)NHR205, C(O)NR205R206, C(O)N-S(R203)₂, haloquilo o heterociclilo del grupo:



sustituible opcionalmente por R203,

149
116

Los compuestos de la fórmula (I), en la cual R202 es nitro o imidazilo-2-yl sustituido opcionalmente por alquilo, alcoxi, haloalquilo, halógeno, ciano, nitro.

Los compuestos de la fórmula (I), en la cual R204 es R206SO₂O-, arilo-SO₂O-, (C4C7)-oxacicloalquiloxilo, R205 R206N-C(NR205)-O-,
R205 R206N-C(NH)-O-, R205-NH-C(NR205)-O-, R205 NH-C(NH)-O-, R205 N-CH-O-,
R205N-C(R206)-O-, R205NH-C(S)-O-, R205R206N-C(S)-O-,

R214 constituye junto con R213 un grupo de OCF₂, CF₂OCF₂, CF₂ CF₂OCF₂O y CF₂CF₂O que forman junto con los carbonos a que están unidos un anillo con cinco a seis miembros.

Los compuestos 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilofenilo)-3-ciano-4-trifluorometilo sulfenilo-5-hidroxipirazole y 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilofenilo)-3-ciano-4-trifluorometilo sulfonilo-5-hidroxipirazole son compuestos altamente preferidos según el invento.

Los siguientes compuestos de la fórmula (I) son preferidos según el presente invento según se enumera en las Tablas 1 a 3. Los Números Compuestos son para fines de identificación únicamente. Los siguientes símbolos se definen en el presente: Me significa metilo; Et significa etilo; n-Pr significa n-propilo; i-Pr significa isopropilo; n-bu significa n-Butilo; y Ph significa Fenilo.

80
120
117

Tabla 1

Compuestos de la fórmula (I) donde R201 es ciano; R202 es SCF3; R211 es Cl, X1 es C-Cl, R214 es H y R213 es CF3 o SF5.

Información física: punto de fusión (°C) o NMR(1H, 19F-NMR, ppm)

No. del Compuesto (R213=CF3)	No. del Compuesto (R213=SF5)	R204	Información física
1-1	1-2	OH	19F:44.9 63.8 ppm
2-1	2-2	OMe	mp. 83
3-1	3-2	OEt	mp.105
4-1	4-2	OPr	
5-1	5-2	O-I-Pr	
6-1	6-2	O-n-Bu	
7-1	7-2	OCH2OMe	
8-1	8-2	OCH2CH2OMe	
9-1	9-2	OCH2OEt	
10-1	10-2	OCH2CH2OEt	
11-1	11-2	OC(O)Me	
12-1	12-2	OC(O)Et	
13-1	13-2	OC(O)n-Pr	
14-1	14-2	OC(O)H	
15-1	15-2	OC(O)NH2	
16-1	16-2	OC(O)NHMe	
17-1	17-2	OC(O)NHEt	
18-1	18-2	OC(O)NHnPr	
19-1	19-2	OC(O)NMe2	mp. 126

124
118

Tabla 2

Compuestos de la fórmula (I) donde R201 es ciano; R202 es SOCF₃; R211 es Cl, X1 es C-Cl, R214 es H y R213 es CF₃ o SF₅.

Información física: punto de fusión (°C) o NMR (1H, 19F-NMR, ppm)

No. del Compuesto (R213=CF ₃)	No. del Compuesto (R213=SF ₅)	R204	Información física
1-3	1-4	OH	mp. 185
2-3	2-4	OMe	mp. 136
3-3	3-4	OE _t	mp. 167
4-3	4-4	OPr	
5-3	5-4	O-i-Pr	
6-3	6-4	O-n-Bu	
7-3	7-4	OCH ₂ OMe	
8-3	8-4	OCH ₂ CH ₂ OMe	
9-3	9-4	OCH ₂ OE _t	
10-3	10-4	OCH ₂ CH ₂ OE _t	
11-3	11-4	O _{na}	19F: -60.9 -72.6
12-3	12-4	OC(O)E _t	
13-3	13-4	OC(O) _n -Pr	
14-3	14-4	OC(O)H	
15-3	15-4	OC(O)NH ₂	
16-3	16-4	OC(O)NHMe	
17-3	17-4	OC(O)NHE _t	
18-3	18-4	OC(O)NH _n Pr	
19-3	19-4	OC(O)NMe ₂	

122
119

Tabla 3

Compuestos de la fórmula (I) donde R201 es ciano; R202 es SO₂CF₃; R211 es Cl, X1 es C-Cl, R214 es H y R213 es CF₃ o SF₅.

Información física: el punto de fusión (°C) oNMR (1H, 19F-NMR, ppm)

No. del Compuesto (R213=CF ₃)	No. del Compuesto (R213=SF ₅)	R204	Información física
1-5	1-6	OH	19F:-63.8 -79.9 ppm
2-5	2-6	OMe	mp. 151
3-5	3-6	OE _t	mp. 132
4-5	4-6	O _i -Pr	
5-5	5-6	O- <i>n</i> -Bu	
6-5	6-6	OCH ₂ OMe	
7-5	7-6	OCH ₂ CH ₂ OMe	
8-5	8-6	OCH ₂ OE _t	
9-5	9-6	OCH ₂ CH ₂ OE _t	
10-5	10-6	OC(O)Me	
11-5	11-6	OC(O)E _t	
12-5	12-6	OC(O) <i>n</i> -Pr	
13-5	13-6	OC(O)H	
14-5	14-6	OC(O)NH ₂	
15-5	15-6	OC(O)NHMe	
16-5	16-6	OC(O)NHE _t	
17-5	17-6	OC(O)NH <i>n</i> -Pr	
18-5	18-6	OC(O)NMe ₂	
19-5	19-6		

123 120

Tabla 4

Los compuestos de la fórmula (I) donde R201 es alquilo o aloalquilo; R202 es SOnR203; R211 es Cl, X1 es C-Cl, R214 es H y R213 es CF3.

Información física: el punto de fusión (°C) oNMR (1H, 19F-NMR, ppm)

Compuesto No.	R201	R202	R204	Información física
1-7	CH3	SCF3	OH	19F:-45.9 -63.5 ppm
2-7	CH3	SOFC3	OH	
3-7	CH3	SO2CF3	OH	
4-7	CH3	SOCIF2	OH	19F:-30.4 -63.7 ppm
5-7	CH3	SOOCIF2	OH	
6-7	CH3	SO2OCIF2	OH	
7-7	CH3	SOCI2F	OH	
8-7	CH3	SOOCI2F	OH	
9-7	CH3	SC2F5	OH	
10-7	CH3	SC2H5	OH	
11-7	CH3	SCF3	OMe	
12-7	CH3	SCF3	OEt	
13-7	CH3	SMe	OH	
14-7	C2H5	SCF3	OH	
15-7	CF3	SCF3	OH	
16-7	CHF2	SCF3	OH	
17-7	CF3	SOCF3	OH	
18-7	CF3	SO2CF3	OH	
19-7	CF3	SOCIF2	OH	
20-7	CF3	SOCI2F	OH	

124
121

Tabla 5

Compuestos de la fórmula (I) donde R202 es SO_hR203, R211 es Cl, X1 es C-Cl, R214es H y R213 es CF₃.

Información física: el punto de fusión (°C) oNMR (1H, 19F-NMR, ppm)

Compuesto No.	R201	R202	R204	Información física
1-8	CONH2	SCF3	OH	mp. 197
2-8	CONH2	SOCF3	OH	
3-8	CONH2	SO2CF3	OH	
4-8	CSNH2	SCF3	OH	mp. 150
5-8	CSNH2	SOCF3	OH	
6-8	CSNH2	SO2CF3	OH	
7-8	CONMe2	SCF3	OH	
8-8	C(NO _h)NH2	SOCIF2	OH	mp.156
9-8	C(NO _h)NH2	SCF3	OH	mp.184
10-8	OOCH3	SCF3	OH	19F: -44.5 -61.7
11-8	OOCH3	SOCIF2	OH	19F: -29.4 -61.0
12-8	CONH2	SCF3	OE _t	
13-8	CONH2	SOCIF2	OE _t	
14-8	Oxadiazolin-3-yl	SCF3	OH	
15-8	Orazolin-2-yl	SCF3	OH	
16-8	CON-S(iPr)2	SCF3	OH	
17-8	CON-S(iPr)2	SOCF3	OH	
18-8	CON-S(iPr)2	SO2CF3	OH	
19-8	CONH2	SCF3	OMe	mp. 148-151
20-8				

125
122

Tabla 6

Componentes de la fórmula (I) donde R201 es CN; R202 es SOhR203i R211 es Cl, X1 es C-Cl, R214 es H y R213 es CF3.

Información física: punto de fusión (°C) o NMR (1H, 19F-NMR ppm)

Compuesto No.	R202	R204	Información física
1-9	SOCIF2	OH	19F: -30.7 -63.7
2-9	SOOCIF2	OH	
3-9	SO2OCIF2	OH	
4-9	SOC2F	OH	
5-9	SOOCI2F	OH	
6-9	SO2OCI2F	OH	
7-9	SC2F5	OH	
8-9	SCH2CF3	OH	
9-9	SOCI2CF3	OH	
10-9	SOCI2CH3	OH	
11-9	SC2H3	OH	1H: 1.25,3H; 2.71,3H; 7.72,2H
12-9	SCHF2	OH	
13-9	SOCIF2	OEt	mp.91
14-9	SOOCIF2	OEt	mp.161
15-9	SOCIF2	OCONMe2	
16-9	SOCIF2	OOtBu	
17-9	SCH3	OH	mp.66
18-9	SCH3	OCONMe2	1H: 2.43,3H; 2.96,6H; 7.75,2H;
19-9	SCBrF2	OH	
20-9	SOCI3	OH	
21-9	SOCI2F	OMe	mp.154
22-9	SOOCI2F	OMe	mp.136
23-9	SO2OCI2F	OMe	mp.189
24-9	SO2OCIF2	OEt	mp.130
25-9	SOCIF2	OMe	mp.87
26-9	SOOCIF2	OMe	mp.139
27-9	SO2OCIF2	OMe	mp.166

126
123

Tabla 7

Compuestos de la fórmula (I) donde R201 es CN; R202 es SO₂R203; R211 es Cl, X1 es C-Cl, R214 es H y R213 es CF₃.

Información física: punto de fusión (°C) o NMR (1H, 19F-NMR, ppm)

Compuesto No.	R202	R204	Información física
1-10	SCF ₃	OCH ₂ -CCH	19F: -44.6 -63.8
2-10	SCF ₃	OCH ₂ COOEt	mp.71
3-10	SCF ₃	OCO ₂ Bu	mp.82
4-10	SCF ₃	OCO-Ph-4-OMe	19F: -43.6 -63.9
5-10	SCF ₃	OSO ₂ Me	mp.110
6-10	SCF ₃	OCO-Pirrolidina	Mp.101
7-10	SCF ₃	OCO-Morfolina	19F: -43.5 -63.8
8-10	SCF ₃	OCO-N(i-Pr) ₂	mp.120
9-10	SCF ₃	OCO-NPh ₂	Mp.142
10-10	SCF ₃	OCO-N(Me)Ph	19F: -43.6 -63.7
11-10	SCF ₃	OCO-Carbazol	mp.148
12-10	SCF ₃	OCO-Adamantilo	mp.142
13-10	SCF ₃	OCO-Mesitilo	mp.103
14-10	SCF ₃	OCH ₂ Ph	Mp.73
15-10	SCF ₃	OSO ₂ -4-Tolilo	
16-10	SCF ₃	O-C(NMe) ₂ Nme ₂	
17-10	SCF ₃	O-CH ₂ -NC ₂ H ₄ OEt	
18-10	SCF ₃	OCH ₂ CONH ₂	mp.156
19-10	SCF ₃	O-C(N(i-Pr)NhiPr	
20-10	SCF ₃	O-C(S)-NHEt	

127
124

Tabla 8

Los compuestos de la fórmula (I) donde R211 es Cl, X1 es C-Cl, R214 es H y R213 es CF3

Información física: punto de fusión (°C) oNMR (1H, 19F-NMR ppm)

Compuesto No.	R201	R202	R204	Información física
1-11	CN	4,5-Diciano- Imidazol-2-yl	OH	
2-11	CN	4,5-Diciano- imidazol-2-yl	OEt	
3-11	CH3	4,5 Diciano- imidazol-2-yl	OH	
4-11	CH3	4,5-Diciano- imidazol-2-yl	OEt	1H: 1.28, 3H; 2.55, 3H; 4.08, 2H; 7.77, 2H;
5-11	CN	-CH-OC2	OEt	
6-11	CN	-CH2CH-CH2	OAllyl	mp. 62-66
7-11	CN	-CH-CBr2	OEt	
8-11	CN	Ciclopropil	OEt	
9-11	CN	c-C5H11	OEt	
10-11	CN	NO2	OH	mp.107
11-11	CN	NO2	OEt	
12-11	CN	-OC-Me	OEt	
13-11	CN	-OC-SiMe3	OEt	

128
125

Tabla 9

Los compuestos de la fórmula (I) donde R201 es CN; R202 es SOhR203; R211 es Cl, R214 y R213 forman la unidad CF2OCF2.

Información física: punto de fusión (°C) oNMR (1H1 19F—NMR, ppm)

Compuesto No.	R202	R204	X=CR212	Información física
1-12	SCF3	OH	CH	
2-12	SCF3	OH	C-Cl	
3-12	SCF3	OEt	C-Cl	
4-12	SOCF3	OH	CH	
5-12	SOCF3	OH	C-Cl	
6-12	SO2CF3	OH	CH	
7-12	SO2CF3	OH	C-Cl	
8-12	SOCIF2	OH	C-Cl	
9-12	SOC12F	OH	C-Cl	
10-12	SC2H3	OH	C-Cl	

Tabla 10

Los compuestos de la fórmula (I) donde R201 es CN; R202 es SOhR203; R211 es Cl, X1 es C-Cl, R214 es H y R213 es OCF3

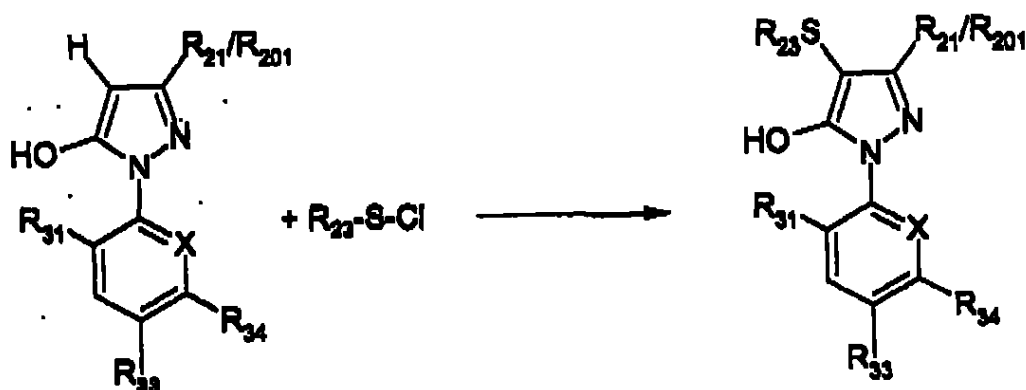
Información física: punto de fusión (°C) oNMR (1H, 19F-NMR, pp)

Compuesto No.	R202	R204	Información física
1-13	SCF3	OH	
2-13	SOCF3	OH	
3-13	SO2CF3	OH	
4-13	SCF3	OMe	mp.101
5-13	SOCF3	OMe	mp.104
6-13	SO2CF3	OMe	mp.117
7-13	SOC12F	OMe	mp.123
8-13	SCF3	OEt	
9-13	SCF3	OEt	
10-13	SO2CF3	OEt	

Métodos de Síntesis

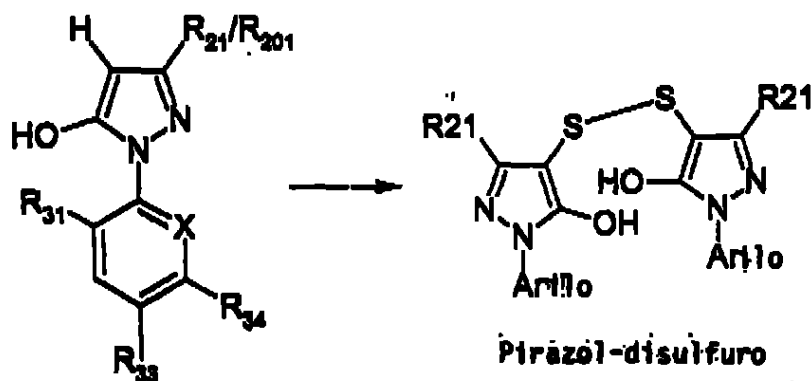
Método 1

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) con $R_{204}/R_{24} = OH$ y $R_{22} = SR_{23}$ se pueden sintetizar reaccionando 5-hidroxipirazoles con sulfenilcloruros con o sin bases en solventes orgánicos (véase el ejemplo EP-A-295 117):

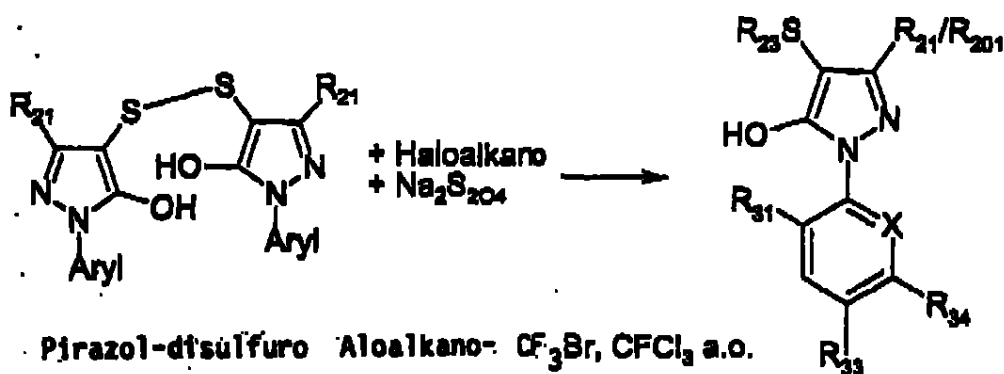


Método 2

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) con $R_{204}/R_{24} = OH$ y $R_{22} = SR_{23}$ se pueden sintetizar reaccionando 5-hidroxipirazoles con disulfurodicloruro. Los pirazoledisulfuros resultantes se pueden alquilar para producir 4-pirazolsulfuros (véase el ejemplo EP-A-374 061, EP295117, C. Wakselman, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1992 3371-3376)

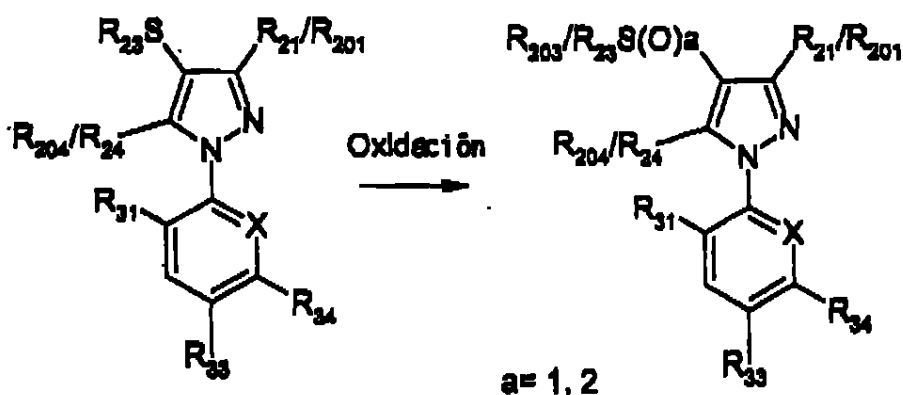


98
130
127



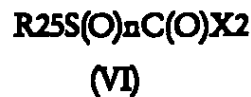
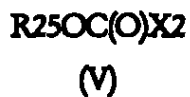
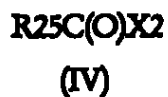
Método 3

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) con R₂₀₄/R₂₄ = OH y R₂₂ = S(O)^a R₂₃ (a=1,2) se pueden sintetizar reaccionando pirazolsulfuros R₂₂ = SR₂₃ con agentes oxidantes tales como compuestos peróxidos (hidrogenoperóxido, peróxidos orgánicos como ácido acético peróxido), derivados halógenos (tales como sales periodadas) y otros para obtener sulfóxidos R₂₂ = SOR₂₃ y sulfonas R₂₂ = SO₂R₂₃ (véase el ejemplo EP-A-295 117).



En otro aspecto del presente invento, los compuestos de la fórmula (II) donde R₂₄ es HC(O)O, R₂₅C(O)O-, R₂₃OC(O)O-, o R₂₅S(O)_nC(O)Oy R₂₁, R₂₂, R₃₁, R₃₃, X y n se definen anteriormente se preparan generalmente mediante la reacción de compuestos de la fórmula (II) donde R₂₄ es OH y R₂₁, R₂₂, R₃₁, R₃₃, X y n se definen anteriormente con unos compuestos de las fórmulas (III), (IV), y (V) respectivamente donde X₂ es un grupo de partida tales como un átomo halógeno o un grupo acetil:

27
131
128



Los compuestos de la fórmula general (II) donde de la fórmula (II) R₂₄ es OH y R₂₁, R₂₂, R₃₁, R₃₃, X y n se definen anteriormente se pueden preparar mediante métodos conocidos en el oficio generalmente o mediante métodos descritos en Publicaciones de Patentes Internacionales WO 94/21606, WO 97/07102, WO 98/24767, WO 98/28277, WO 98/28278 y WO 98/28279, Solicitud Patentes Europeas 385809, y Patentes de los Estados Unidos 5232940, 5047550 u otros métodos conocidos por la persona idónea en el oficio.

Este invento se relaciona también con una composición que comprende una cantidad parasiticidamente efectiva, sustancialmente no-emética de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales y un agente transmisor aceptable. Los agentes transmisores aceptables para el uso de los componentes son conocidos generalmente por el destinatario experto comprometido con el control de plagas en animales, particularmente animales domésticos, especialmente perros y gatos.

Las composiciones que se pueden utilizar en el invento pueden estar comprendidas generalmente desde cerca de 0.001 a 95% del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales. El resto de la composición hasta el 100% incluye un agente transmisor así como generalmente varios aditivos. En esta especificación y las peticiones que le acompañan los porcentajes son por peso.

Las fórmulas del líquido diluido comprenden generalmente desde cerca de 0.001 hasta cerca de 3% del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, preferiblemente desde cerca de 0.1 a cerca de 0.5%. Las fórmulas sólidas comprenden generalmente desde cerca de 0.1 a cerca de 8% del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, preferiblemente desde cerca de 0.5 a cerca de 1.5%.

Las composiciones para administración oral comprenden uno o más de los compuestos de la fórmula general (I) o de sus sales en asociación con agentes transmisores veterinariamente aceptables o revestimientos e incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, cápsulas, gels, purgantes, alimentos medicados, agua potable medicada, suplementos dietéticos medicados, bolos de acción retardada u otros elementos de acción retardada que se intentan retener dentro del tracto gastro-intestinal. Cualquiera de estos puede incorporar los ingredientes activos contenidos dentro de micro-cápsulas o revestidos con ácido-lábil o álcali-lábil u otros revestimientos entéricos farmacéuticamente aceptables. También se pueden utilizar premezclados o concentrados de alimentos que contengan compuestos del presente invento para ser usados en la preparación de dietas medicadas, agua potable u otros materiales para

22
138
129

consumo animal. En una altamente preferida incorporación, las composiciones se administran después de las comidas, preferiblemente desde justo después de una comida hasta dos (2) horas después de la comida. En una altamente preferida incorporación se ofrece un producto que el animal mastica fácilmente el cual, generalmente, no contamina al ser humano cuando se le suministra al animal con la mano.

Los componentes de la fórmula general (I) o sus sales se pueden administrar antes, durante o después de las comidas. Los componentes de la fórmula general (I) o sus sales se pueden mezclar con el agente transmisor y/o un alimento.

De acuerdo con el presente invento el componente de la fórmula (I) o una de sus sales se administra oralmente al animal en una dosis que va generalmente de 0.1 a 500 mg/kg del componente de la fórmula (I) o una sal de la misma por kilogramo del peso corporal del animal (mg/kg), preferiblemente desde 1 hasta 100 mg/kg, mucho mejor de 1 a 50 mg/kg, y aún mejor desde 2 hasta 25 mg/kg, y todavía mejor, desde 3 hasta 15 mg/kg.

De acuerdo con el presente invento, la frecuencia de tratamiento del animal, preferiblemente el animal doméstico que se va a tratar con el compuesto de la fórmula (I) o una sal de la misma va generalmente desde cerca de una vez por semana hasta cerca de una vez por año, preferiblemente desde cerca de una vez cada dos semanas hasta cerca de una vez cada seis meses, mucho mejor desde cerca de una vez cada dos semanas hasta una vez cada tres meses, y todavía mejor desde cerca de una vez cada dos semanas hasta cerca de una vez cada seis semanas.

Generalmente, el animal que se va a tratar es un animal doméstico, preferiblemente un animal doméstico de compañía. De preferencia, el animal que se va a tratar es un perro y/o un gato.

Por consiguiente, en una incorporación preferida se ofrece un método de control de parásitos internos o externos en un gato comprendiendo la administración oral al gato una cantidad parasíticamente efectiva, sustancialmente no emética de 1-arilpirazol de la fórmula (I).

En una incorporación preferida adicional se ofrece un método de control de parásitos internos o externos en un perro, que comprende la administración oral al perro de una cantidad parasíticamente efectiva, sustancialmente no emética de 1-arilpirazole de la fórmula (I).

El presente invento también se relaciona con una composición que comprende una cantidad parasíticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (II) o una sal de la misma y un agente transmisor aceptable. Los agentes transmisores aceptables para el uso de los compuestos son conocidos generalmente por el destinatario idóneo interesado en el control de plagas en animales, particularmente animales domésticos, más particularmente perros o gatos.

En otro aspecto del presente invento, los compuestos de la fórmula (II) o sus sales se pueden utilizar en el campo de la medicina veterinaria o ganadería, agricultura o en el cuidado de la salud pública contra artrópodos, helmintos o protozoarios que son parásitos interna o externamente sobre los vertebrados, particularmente los de sangre caliente, vertebrados, por ejemplo animales domésticos tales como: ganado, ovejas, cabras, equinos, puercos, pollos, perros o gatos.

Los compuestos para los animales infestados por, o expuestos a infestación por artrópodos, helmintos o protozoarios, mediante aplicación parenteral, oral o tópica de composiciones en las cuales el ingrediente activo exhibe una acción inmediata y/o prolongada durante un período de tiempo contra los artrópodos, helmintos o protozoarios, por ejemplo mediante la incorporación en la comida o fórmulas farmacéuticas apropiadas de ingesta oral, carnadas comestibles, lameduras de sal, suplementos dietéticos, fórmulas de vertimiento, aerosoles, baños, inmersiones, duchas, chorros, polvos, grasas, champús, cremas, frotamientos de cera o sistemas de auto-tratamiento de ganado.

Las composiciones líquidas o sólidas para aplicación tópica a animales, madera, productos almacenados o artículos del hogar contienen generalmente cerca de 0.00005% hasta cerca de 90%, más particularmente desde cerca de 0.001% hasta cerca de 10%, por peso de uno o más compuestos de la fórmula (II) o sales de la misma, veterinariamente aceptables. Para administración a animales, oral o parenteralmente, incluyendo composiciones percutáneamente sólidas o líquidas éstas normalmente contienen desde cerca de 0.1% hasta cerca de 90% por peso de uno o más compuestos de la fórmula (II) o sales de la misma, veterinariamente aceptables.

El forraje medicado normalmente contiene desde cerca de 0.001% hasta cerca de 3% por peso de uno o más compuestos de la fórmula (II) o de sus sales, veterinariamente aceptables. Los concentrados o suplementos para ser mezclados con el forraje normalmente contienen desde cerca de 5% hasta cerca de 90%, preferiblemente desde cerca de 5% hasta cerca de 50%, por peso de uno o más compuestos de la fórmula (II) o de sus sales, veterinariamente aceptables. Las lameduras de sal contienen normalmente desde cerca de 0.1% hasta cerca de 10% por peso de uno o más compuestos de la fórmula (II) o de sus sales, veterinariamente aceptables.

Las composiciones líquidas o en polvo para aplicación al ganado, productos, instalaciones o áreas al aire libre contienen desde cerca de 0.0001% hasta cerca de 15%, más especialmente desde cerca de 0.005% hasta cerca de 2.0%, por peso, de uno o más compuestos de la fórmula (II) o de sus sales, veterinariamente aceptables. Las concentraciones adecuadas en aguas tratadas están entre cerca de 0.0001 ppm y cerca de 20 ppm, más particularmente cerca de 0.001 ppm hasta cerca de 5.0 ppm de uno o más compuestos de la fórmula (II), o de sus sales,

134
131

veterinariamente aceptables, y se pueden utilizar terapéuticamente en granjas piscícolas con tiempos apropiados de exposición. Las carnadas comestibles pueden contener desde cerca de 0.01% hasta cerca de 5%, preferiblemente desde cerca de 0.01% hasta cerca de 1.0%, por peso, de uno o más compuestos de la fórmula (II) o de sus sales, veterinariamente aceptables.

Cuando se administra a vertebrados parenteralmente, oralmente o percutáneamente, o por otros medios, la dosis de los compuestos de la fórmula (II), o de sus sales, veterinariamente aceptables, dependerá de la especie, edad, o salud del vertebrado y de la naturaleza y el grado de su infestación real o potencial por insectos nocivos artrópodos, helmintos o protozoarios. Una sola dosis de cerca de 0.1 hasta cerca de 500, preferiblemente desde 0.1 hasta cerca de 100 mg., preferiblemente cerca de 2.0 hasta cerca de 20.0 mg., por kg de peso corporal del animal o dosis de cerca de 0.01 hasta cerca de 20.0 mg., preferiblemente cerca de 0.1 hasta cerca de 5.0 mg. por kg de peso corporal del animal, por día, para medicación sostenida, son generalmente adecuadas para administración oral o parenteral. Mediante el uso de fórmulas o elementos de liberación sostenida, la dosis diaria requerida durante un período de meses se puede combinar y administrar a animales por una sola vez.

Los compuestos del invento se pueden administrar más ventajosamente con otro material parasiticidalmente efectivo, tal como un endoparasitida, y/o un ectoparasitida, y/o un endectoparasitida. Por ejemplo, tales compuestos incluyen lactonas macrocíclicas tales como avermectinas o milbemicinas ej., ivermectin; piratel (administrado generalmente como pyrantel pamoate) o un regulador de desarrollo de insectos tales como lufemuron o metoprene.

Por el término "parásitos" como se utiliza en la especificación y peticiones se quiere significar endoparásitos y ectoparásitos de animales de sangre caliente, particularmente ectoparásitos. Las pulgas y/o ácaros/garrapatas se controlan preferiblemente mediante el método del presente invento.

La ilustración de parásitos específicos de varios animales anfitriones que se pueden controlar mediante los métodos de este invento incluyen artrópodos tales como:

Acaros: Mesostigmata spp. ej. mesostigmátidos tales como el ácaro del pollo.

Dermanyssus gallinae; ácaros de picazón o costras, tales como Sarcoptidae spp. por ejemplo Sarcoptes scabiei; ácaros de roñas, tales como Psoroptidae spp. incluyendo Chorioptes ovis y Psoroptes ovis; niguas ej. Trombiculidae spp. por ejemplo la nigua norteamericana, Trombicula alfreddugesi;

Acaros: ej. ácaros de cuerpo suave incluyendo el Argasidae spp. por ejemplo Argas spp. y Ornithodoros spp; ácaros de cuerpo duro incluyendo Ixodidae spp., por ejemplo Rhipicephalus sanguineus, y Boophilus spp;

135
132

Piojos: piojos chupadores, ej. *Menopon* spp y *Bovicola* spp; piojos mordedores, ej. *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. y *Solenopotes* spp.;

Pulgas: ej. *Ctenocephalides* spp., tales como la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*) y la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp. tal como la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*); y *Pulex* spp, tal como la pulga del ser humano (*Pulex irritans*);

Insectos verdaderos: ej. Cimicidae o incluyendo el insecto común de la cama (*Cimex lectularius*); Triatominae spp. incluyendo insectos triatómidos también conocidos como insectos besadores; por ejemplo *Rhodnius prolixus* y *Triatoma* spp.;

Moscas adultas chupasangre: (ej. mosca cornuda (*Haematobia irritans*), mosca del caballo (*Tabanus* spp.) mosca de establo (*Stomoxys calcitrans*), mosca negra (*Simulium* spp.), mosca del venado (*Chrysops* spp.), mosca cáncano (*Melophagus ovinus*), mosca tsetse (*Glossina* spp.), mosquito (*Culex* spp., *Anopheles* spp, y *Aedes* spp.); y crías de mosca parasítica (ej. larva de mosca (*Oestrus ovis* y *Cuterebra* spp.), mosca ponchuevos (*Phaenicia* spp.), gusano de tornillo (*Cochliomyia hominivorax*), larvas del ganado (*Hypoderma* spp.), gusano de la lana.

Este invento se ofrece igualmente para el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, anteriormente denominado agente terapéutico, preferiblemente para animales, especialmente para animales domésticos.

La composición veterinaria puede ser estéril o no-estéril. Puede ser un líquido (ej. composición acuosa) o sólido (ej. composición seca) en particular una composición congelada-seca la cual, mediante la adición de agua u otro líquido se pueden preparar soluciones oralmente efectivas.

Este invento se ofrece también para el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales como se le define anteriormente para la fabricación de una composición veterinaria para el control de parásitos internos o externos en un animal.

En una incorporación adicional del invento se considera el uso de un compuesto de la fórmula (I) o sal de ella para el control de parásitos, interior o exteriormente, en un animal, sin que le cause vómito.

Se prefiere la administración oral del compuesto al animal, de preferencia un animal doméstico, y mucho mejor si se trata de un gato o un perro.

En una incorporación adicional del invento se considera el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal de la misma, para la preparación de una composición sustancialmente no emética para el control de parásitos internos o externos del animal, de preferencia administración oral.

133

El presente invento se relaciona también con un método de limpieza de animales saludables comprendiendo la aplicación al animal de un compuesto de la fórmula (I) o una sal de la misma como se define anteriormente para el animal.

El método de limpieza de un animal no es un método de tratamiento por terapia del cuerpo del animal 'per se', porque:

- (a) el animal se encuentra saludable y no necesita de un tratamiento sustancial para corregir una deficiencia de salud;
- (b) no se intenta hacer la limpieza del animal con personal veterinario, sino por las personas interesadas en la limpieza del animal; y
- (c) el objeto de tal limpieza es el de evitar condiciones desagradables para las personas y el medio ambiente en el cual habitan dichas personas de tal manera que ellas no se infecten con artrópodos que posea el animal.

Por "agente transmisor" se entiende un material orgánico o inorgánico que puede ser natural o sintético, y que está asociado con el compuesto y facilita su aplicación al animal. De esta forma, este agente transmisor es generalmente inerte y debe ser artropocidalmente aceptable. El agente transmisor puede ser sólido (ej. arcilla, silicatos, sílice, resinas, cera) o líquido (ej. agua, alcoholes, quetonas, solventes de aceite, solventes polares apróticos). Un ejemplo de un solvente de aceite es el aceite de maíz. Un ejemplo de un solvente polar aprótico es dimetil sulfóxido.

Los compuestos del invento tienen igualmente utilidad en el control de artrópodos o plagas nematodas de las plantas. El compuesto activo se aplica generalmente al lugar en el cual el artrópodo o la infestación nematóidea se va a controlar en una proporción de cerca de 0.005 kg a cerca de 26 kg de compuesto activo por hectárea del lugar tratado, preferiblemente 0.02 a 2 kg/ha. Bajo condiciones ideales, dependiendo de la plaga que se va a controlar, la proporción más baja puede ofrecer protección adecuada. Por otra parte, condiciones ambientales adversas, la resistencia de la plaga y otros factores pueden requerir que el ingrediente activo se utilice en más altas proporciones. Para la aplicación foliar, se puede utilizar una cantidad de 0.01 a 1 kg/ha.

Cuando la plaga se origina en la tierra, la fórmula que contiene el compuesto activo se distribuye parejamente y en forma conveniente sobre el área que se va a tratar. La aplicación se puede hacer, si se desea, al campo o al área en donde se desarrolla la cosecha, generalmente, o muy cerca a la semilla o a la planta que se va a proteger del ataque. El componente activo se puede regar en la tierra rociando con agua sobre el área o se puede dejar a la acción natural de la lluvia. Durante o después de la aplicación, la fórmula puede, si se desea, distribuirse mecánicamente en la tierra, por ejemplo surcando o por disco.

125
134
27
134

La aplicación puede ser anterior a la siembra, durante la siembra, después de la siembra pero antes de que la germinación tenga lugar, o después de la germinación.

Los componentes del invento se pueden aplicar en composiciones sólidas o líquidas al suelo, principalmente para controlar aquellas moradas nematodas pero también al follaje, para controlar principalmente aquellos nematodos que atacan las partes aéreas de las plantas (ej. *aphelenchoides* spp. y *ditylenchus* spp, anteriormente mencionados).

Los compuestos del invento son de valor en el control de las plagas que se alimentan sobre partes de la planta lejos del punto de aplicación, ej. los insectos que se alimentan de hojas se matan por medio de los compuestos sujetos aplicados a las raíces. Además, los compuestos pueden reducir ataques a la planta por medio de efectos 'antialimento' o repelentes.

Los compuestos del invento son de valor particular en la protección del campo, el forraje, la plantación, invernaderos, huertos y viñedos, y árboles ornamentales, frutales y de bosques, por ejemplo, cereales (tales como maíz, trigo, arroz, sorgo), algodón, tabaco, vegetales y ensaladas (tales como frijoles, coles, "curcubits", lechuga, cebollas, tomates y pimientos), cosechas de tierra (tales como papa, azúcar, remolacha, nueces de tierra, frijol soya, semillas de aceite de colza), caña de azúcar, prados y forraje (tales como maíz, sorgo, alfalfa), plantaciones (tales como te, café, cacao, banano, palma de aceite, coco, caucho, especies), huertos y alamedas (tales como frutas de semilla dura y de pepa, cítricos, kiwi, aguacate, mango, aceitunas y nueces de nogal), viñedos, plantas ornamentales, flores y arbustos en invernaderos y jardines y parques, árboles de bosque (tanto aquellos que se deshojan como los que permanecen siempre verdes) en bosques, plantaciones y viveros. Ellos son igualmente valiosos en la protección de la madera (erectos, caídos, convertidos, almacenados o estructurales) del ataque de moscas de sierra (ej. el *urocerus*) o escarabajos (ej. *scolytids*, *platypodids*, *lyctids*, *bostrychids*, *cerambycids*, *anobids*), o termitas, por ejemplo, *reticulitermes* spp, *heterotermes* spp., *coptotermes*.

Elas tienen aplicaciones en la protección de productos almacenados tales como granos, frutas, nueces, especies y tabaco, ya sea enteros, molidos o transformados en productos, del ataque de polillas, escarabajos y termitas. Protegidos también están los productos de origen animal almacenados tales como pieles, cabello, lana y plumas en estado natural o procesados (ej. tapetes o textiles) del ataque de la polilla y el escarabajo; igualmente carnes almacenadas así como pescados, del ataque escarabajos, termitas y moscas.

La declaración en solicitud provisional en los Estados Unidos No. 60/168658 de la cual esta solicitud solicita prioridad se incorpora aquí para referencia.

El invento se ilustra además por medio de los siguientes ejemplos, sin limitarse a ello.

Ejemplos y Preparaciones

Ejemplo 1

Preparación de 1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol. A una solución de 15 g (35,5 mmol) de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol en 125 ml de diclorometano a la temperatura ambiente se añadió una solución de ácido m-cloroperbenzoico (8.76 g, 70%, 35.5 mmol) en 375 ml de diclorometano. La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por 17 hr. Fue luego concentrada y triturada con etil acetato y heptano (1:2). Después de la filtración se obtuvo un sólido. Este sólido se disolvió en etil acetato y se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa tres veces con etil acetato. La capa orgánica combinada (sulfato de magnesio) se secó y se concentró. Después de la purificación cromatográfica via columna de gel de sílice, se obtuvo un sólido (5.7 g, 13.01 mol, 37%) tal y como el producto deseado, mp 185-187d.

Ejemplo 2

Preparación de 1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfonil-5-hidroxipirazol. A la solución de 2 g (4.74 mmol) de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol en 1,2-dicloroetano se le añadió 1.83 mmol (9.52 mmol, 35% en ácido acético) de ácido peracético a la temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a hasta 60C por 9 hr. Se enfrió luego y concentró para dar 2.05 g de residuo. Después de la purificación cromatográfica via columna de gel de sílice absorbido con mezcla solvente gradiente (heptano/etil acetato), y aceite (1.08 g, 2.38 mmol, 502% de rendimiento) se obtuvo como el producto deseado con 98% HPLC de pureza; F-NMR, -60.999 ppm (AR-CF₃), -79.893 ppm (SO₂CF₃), H-NMR, 8.18 ppm (s, 2 H).

Ejemplo 3

Preparación de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-amido-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol. Par la mezcla de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol (3.0 g, 7.13 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (3 ml) se calentó a 100 C por 3 hr. La mezcla de la reacción se enfrió y vertió dentro de agua helada. Se recolectó un sólido mediante filtración y se enjuagó con agua. Se secó luego a vapor para

139
136

obtener un sólido (2.88 g, 6.56 mmol, 92% de rendimiento) con 98% HPLC pureza, m.p. 197-198 C.

Ejemplo 4

Preparación de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tioamido-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol. A la mezcla de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-amido-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol (1 g, 2.28 mmol) y agente de Lawesson (0.49 g, 1.21 mmol) en tolueno se calentó hasta reflujo por 4 hr. La mezcla de la reacción se convirtió en una solución durante este tiempo. Esta solución se enfrió luego, se concentró, y mediante purificación cromatográfica para ofrecer un sólido (0.283 g, 0.623 mmol, 27.3% rendimiento) con 96% HPLC pureza m p 150-151 decomp.

Ejemplo 5

Preparación de 1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-oximicamido-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol. A la solución de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol (3.0 g, 7.11 mmol) en 15 ml de metanol a la temperatura ambiente se añadió hidroxiamina hidrocloreto (0.59 g, 8.53 mmol) y trietilamina (0.94 g, 9.24 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente por un total de 48 hr adicionando una porción adecuada de hidroxiamina hidrocloreto (1.18g, 17.06 mmol) y trietilamina (1.88 g 18.5 mmol). La mezcla resultante de la reacción se concentró y luego se disolvió en etil acetato. La capa orgánica se lavó con cloruro de amoníaco saturado, agua, se secó (sulfato de sodio), se concentró para dar un aceite marrón el cual se solidificó después de permanecer en reposo, m. p. 184 C.

Ejemplo 6

Preparación de 1-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-trimetilacetoxipirazol. A la solución de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol (7.00 g, 16.6 mmol) y piridina (4.91 g, 62.1 mmol) en 1,2-dicloroetano a la temperatura ambiente se añadió una gotica de trimetilacetil cloruro (4.37 g, 36.2 mmol) Se sometió a baño helado para mantener la temperatura de la reacción. Después de 20 hr. a la temperatura ambiente se lavó la capa orgánica cinco veces con KHSO_4 acuosa hasta que la solución acuosa estuvo a pH 1. La capa orgánica se secó luego (Mg SO_4) y se concentró para obtener un residuo sólido. Después de la purificación cromatográfica mediante columna de gel de sílice del residuo sólido, después de la trituración con pentano, un

sólido blanco (2.403 g, 28.6% rendimiento, 97% HPLC pureza) se ofreció como el producto deseado, m. P. 82-83 C.

Ejemplo 7

Preparación de 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-clorodifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol. A la solución de 1- (2,6-dicloro - 4 - trifluorometilfenil) - 3 - ciano -5-hidroxipirazol (12.0 g, 37.3 mmol), y piridina (3.25 g, 41.0 mmol) en diclorometano a -50-60 C se añadió clorodifluorometanosulfenil cloruro (8.1 g, 46.6 mmol). La solución resultante se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de 20 hr, la capa orgánica se lavó cinco veces con agua. Luego se enjuagó con salmuera (Na₂SO₄) y se secó para obtener un aceite. Después de la purificación cromatográfica del aceite, se aisló un total de 11.6 g (26.4 mmol, 71% rendimiento) del producto deseado con 97% HPLC de pureza. F-NMR: -30.05 ppm (OCIF₂), -63.80 ppm (ArCF₃).

Ejemplo Biológico

Los compuestos 1- (2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil) - 3 - ciano - 4 - trifluorometiltio-5-hidroxipirazol, 1- (2,6-dicloro -4 -trifluorometilfenil) -3 - ciano - 4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol y 1- (2,6-dicloro -4 - trifluorometilfenil) -3 - ciano -4-trifluorometilsulfonil-5-hidroxipirazol se formulan como fórmulas de 30 mg/ml en un 1:1 volumen/solución de volumen de dimetil sulfóxido y aceite de maíz. Utilizando esta fórmula los perros y gatos de raza mezclados se tratan a una proporción de 10 mg del compuesto por kg (mg/kg) del peso corporal del perro y 20 mg/kg de el del gato tratado. No se les suministra alimento alguno a los animales durante las ocho horas previas al tratamiento; se les suministra la mitad de la ración diaria inmediatamente antes del tratamiento, luego se les permite el acceso al resto de la ración diaria inmediatamente después del tratamiento.

Todos los perros son infestados con las pulgas del gato (*Ctenocephalides felis*) y con ácaros/garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) 1 día antes de la administración del compuesto. Los gatos son infestados solamente por pulgas. Se hacen los conteos iniciales de pulgas y ácaros 1 día después de la administración de los compuestos. A los 7, 14, 21 y 28 días después del tratamiento los perros son re-infestados con ácaros y 8, 15, 22 y 29 días después del tratamiento los perros y gatos son reinfestados con pulgas. A 1, 9, 16, 23 y 30 días después del tratamiento el control de las pulgas y ácaros en perros y gatos tratados se determina contra un grupo de perros y gatos infestados los cuales reciben un placebo que consiste en un 1:1 volumen/solución de volumen de dimetil sulfóxido y aceite de maíz. Para determinar las eficacias de los compuestos, los artrópodos se retiran peinando a los animales y se cuentan.

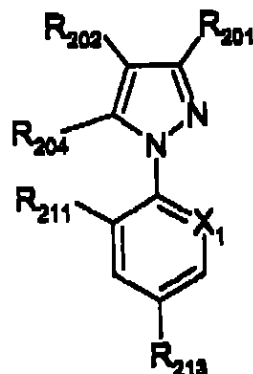
141 31
138

Se obtuvieron resultados satisfactorios para muchos de los compuestos anteriormente mencionados en cualquiera de las tres áreas de evaluación sin ningún efecto colateral significativo por un período de entre ocho y treinta días: control de pulgas en los perros, control de ácaros en perros y control de pulgas en gatos. Estos son: 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-trimetilacetoxipirazol 3-10, 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-etoxipirazol 3-1, 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-clorodifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol 1-9, 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol 1-1, 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfonil-5-hidroxipirazol 1-5, 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfenil-5-hidroxipirazol 1-3, 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil(fenil) - 3 - ciano - 4 - trifluorometilsulfonil - 5 - N, N-dimetilcarbamiloxipirazol 19-1.

142
139

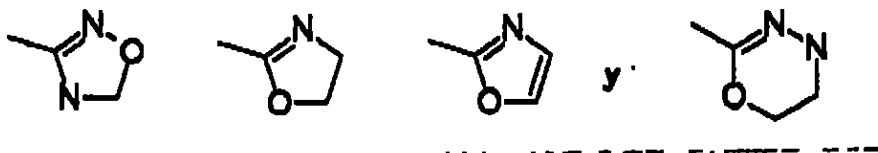
REIVINDICACIONES

1. Un método de control de parásitos dentro de, o en la parte exterior del animal comprende la administración al animal de una cantidad parasiticidamente efectiva, sustancialmente no-emética de un 1-arilpirazol de la fórmula (I):



donde:

R201 es ciano, C(O)alkil, C(S)NH₂, C(NH)OR₂₀₃, C(NH)SR₂₀₃, alkil, C(=NOH)NH₂, C(=NNH₂)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHR₂₀₅, C(O)NR₂₀₅R₂₀₆, aloalkil o heterocicil del grupo:



opcionalmente sustituido por R₂₀₃:

R₂₀₂ es S(O)hR₂₀₃, C₂-C₆ alqueniilo, C₂-C₆ aloalqueniilo, cicloalquilo, alocicloalquilo, cicloalquilo-alquilo, C₂-C₆ alquinilo, nitro o imidazol-2-il opcionalmente sustituido por alquilo, alkoxi, aloalquilo, halógeno, ciano y/o nitro;

R₂₀₃ es alquilo o aloalquilo;

R₂₀₄ es -OH, R₂₀₅O-, HC(O)O-, R₂₀₅C(O)O-, R₂₀₅OC(O)O-, NH₂C(O)O-, R₂₀₅NHC(O)O-, R₂₀₅R₂₀₆NC(O)O-, R₂₀₆S(O)_nC(O)O-, R₂₀₆SO₂O-, aril-SO₂O-, (C₄-C₇)-oxacicloalquilo, R₂₀₅R₂₀₆N-C(NR₂₀₅)-O-, R₂₀₅R₂₀₆N-C(NH)-O-, R₂₀₅NH-C(NR₂₀₅)-O-, R₂₀₅NH-C(NH)-O-, R₂₀₅N=CH-O-, R₂₀₅N=C(R₂₀₆)-O-, R₂₀₅NH-C(S)-O-, R₂₀₅R₂₀₆N-C(S)-O-; R₂₀₅ es alquilo, aloalquilo, cicloalquilo, alocicloalquilo, alkoxialquilo, aloalquilaminoalquilo, di(aloalquilo)aminoalquilo, aril opcionalmente sustituido, hetaril opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, hetanilalquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₆, alqueniil., C₂-C₆, alqueniilo;

R₂₀₆ es alquilo, aloalquilo, cicloalquilo, alocicloalquilo, alkoxialquilo, aloalkoxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, etarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, etarilalquilo, opcionalmente sustituido;

143
140

ó R205 y R206 pueden formar junto con el nitrógeno al cual se adicionan un anillo membrado de 3 a 7 que adicionalmente puede contener uno o más heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno y sulfuro;

X1 se selecciona del nitrógeno y C-R212;

R211, R212 se seleccionan independientemente del halógeno, hidrógeno, CN, C1-C3 alquilo y NO₂;

R213 se selecciona del halógeno, aloalquilo, aloalkoxi, -S(O)_kCF₃ y -SF₅ o forma un anillo con R214;

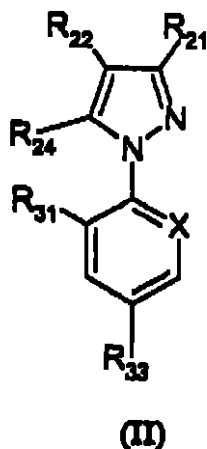
R214 es hidrógeno o puede constituir junto con R213 un grupo de OCF₂O, CF₂OCF₂, CF₂OCF₂O y CF₂CF₂O, el cual forma junto con los carbonos que se le adicionan un anillo membrado de cinco a seis;

y

h, k y n se seleccionan independientemente desde 0,1 y 2;

y sales de ellas, veterinariamente aceptables.

2. Un método de control de parásitos dentro del, o por fuera del animal como se solicita en la reivindicación 1 mediante la administración al animal de un 1-arilpirazol de la fórmula (II):



144
141

donde:

R21 es ciano, $C(-S)NH_2$, $C(-NOH)NH_2$ o $C(-NNH_2)NH_2$;

R22 es $S(O)_mR_{23}$;

R23 es alquilo o aloalquilo;

R24 es OH , $HC(O)O-$, $R_{25}C(O)O-$, $R_{25}OC(O)O-$ o $R_{25}S(O)_nC(O)O-$

R25 es alquilo, aloalquilo, cicloalquilo, alocidoalquilo, alcoxialquilo, aloalkoxialquilo, adamantilo, adamantilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aloalquilaminoalquilo, di(aloalquilo)aminoalquilo, arilo, opcionalmente sustituido, eratilo, opcionalmente sustituido, arilalquilo, opcionalmente sustituido, etarilalquilo, opcionalmente sustituido, C2-C6 alquenilo, C2-C6 alquinilo,

ó dos grupos R25 pueden formar, junto con el nitrógeno al cual están unidos, un anillo membrado de 3 a 7 el cual, adicionalmente, puede contener uno o más heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno y sulfuro;

X se selecciona desde el nitrógeno y C-R32;

R31 y R32 se seleccionan independientemente desde el halógeno hidrógeno, CN, C1-C3 alquilo y NO_2 ;

R33 se selecciona desde el halógeno, aloalquilo, alkoalkoxy, $-S(O)_rCF_3$ y $-SF_5$ o forma un anillo junto con R34.

R34 es hidrógeno o puede constituir junto con R213 un grupo de OCF_2O , CF_2OCF_2 , CF_2OCF_2O y CF_2CF_2O el cual forma, junto con los carbonos a los cuales está unido, un anillo membrado de cinco a seis;

m ls 0, 1 o 2;

r se selecciona desde 0, 1 y 2;

y sales de ellos, veterinariamente aceptables; siempre y cuando que si R21 es ciano, entonces R24 no es $R_{25}R_{25}-N-C(O)-O-$.

145
142

3. Un compuesto de la fórmula (II) o una de sus sales como anteriormente se menciona en la reivindicación 2 con la condición de que el compuesto no es 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometiltio-5-hidroxipirazol.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 donde

R21 es ciano;

R22 es S(O)_mR23;

R23 es aloalquilo, preferiblemente CF₃;

R24 es OH;

X se selecciona desde el nitrógeno y C-R32;

R31 y R32 se seleccionan independientemente del halógeno;

R33 se selecciona desde el halógeno, aloalquilo, aloalkoxy, -S(O)_rCF₃ y -SF₅,

m y r se seleccionan independientemente desde 0, 1 y 2.

5. El compuesto de la fórmula (I) como se define en la Reivindicación 1 o el compuesto de la fórmula (II) como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 4 el cual es 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfinil-5-hidroxipirazol.

6. El compuesto de la fórmula (I) como se define en la Reivindicación 1 o el compuesto de la fórmula (II) como se define en cualesquiera de las Reivindicaciones 2, 3 o 4 el cual es 1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-ciano-4-trifluorometilsulfonil-5-hidroxipirazol.

7. Una composición que comprende una cantidad de un compuesto de las fórmulas (I) o (II) parasiticidamente efectivo, o una sal del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriormente mencionadas y un agente transmisor aceptable.

8. Una composición que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula (II), parasiticidamente efectivo, o una sal del mismo, y un agente transmisor aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4, 5 o 6.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el animal es un animal doméstico.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 1 donde el 1-arilpirazol se administra oralmente en una dosis al animal la cual va de 0.1 a 500 mg(kg).
11. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1

donde

R201 es ciano, C(O)alquilo, C(S)NH₂, C(NH)OR₂₀₃, C(NH)SR₂₀₃, alquilo, C(=NOH)NH₂, C(=NNH₂)NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHR₂₀₅, C(O)NR₂₀₅R₂₀₆ aloalquilo o heterocíclico del grupo:



opcionalmente sustituido por R₂₀₃;

y/o

R₂₀₂ es S(O)_nR₂₀₃, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆, aloalqueno, cicloalquilo, alocicloalquilo, cicloalquilo-alquilo, C₂-C₆ alquino, nitro o imidazol-2-yl opcionalmente sustituido por alquilo, alkoxy, aloalquilo, halógeno, ciano y/o nitro;

y/o

R₂₀₄ es -OH, R₂₀₅O-, HC(O)O-, R₂₀₅C(O)I-, R₂₀₅OC(O)O-, NH₂C(O)O-, R₂₀₅NHC(O)O-, R₂₀₅R₂₀₆NC(O)O-, R₂₀₅S(O)_nC(O)O-, R₂₀₆SO₂O-, aril-SO₂O-, (C₄-C₇)-oxacicloalquiloxy, R₂₀₅R₂₀₆N-C(NR₂₀₅)-O-, R₂₀₅R₂₀₆N-C(NH-O-, R₂₀₅NH-C(NR₂₀₅)-O-, R₂₀₅NH-C(NH)-O-, R₂₀₅-N=CH-O-, R₂₀₅N=C(R₂₀₆)-O-, R₂₀₅NH-C(S)-O-, R₂₀₅R₂₀₆N-C(S)-O-;

y/o

R₂₁₄ constituye junto con R₂₁₃ un grupo de OCF₂O, CF₂OCF₂, CF₂OCF₂O y CF₂CF₂O, el cual forma, junto con los carbonos a los cuales está, unido un anillo membrado de cinco a seis;

~~#5~~
~~142~~
144

12. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para el control de parásitos en animales.

~~144~~ 38
148
145

RESUMEN

Un método de control de parásitos, internamente o externamente, en un animal, que comprende la administración al animal de un 1-arilpirazol parasiticidamente efectivo, sustancialmente no-emético.