



No. 11-067380- -00000-0000

Fecha: 2011-05-31 15:34:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO COMPUESTOS ORGÁNICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 413/04

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG.

DOMICILIO Basilea, Suiza

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I

☐

Capitulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG.**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4052 Basilea,
Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/067450

Fecha 17 de diciembre de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/070068 A2

Fecha 24 de junio de 2010

6 **TITULO (54)**

COMPUESTOS ORGÁNICOS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 413/04

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Europa

Suiza

(32) Fecha

19 de diciembre de 2008

27 de julio de 2009

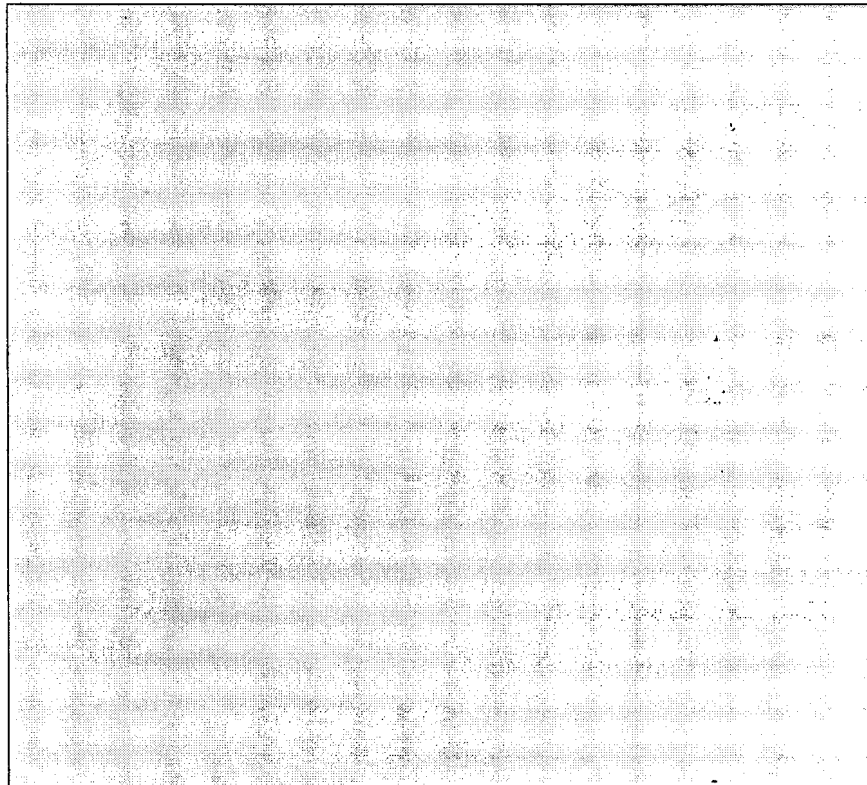
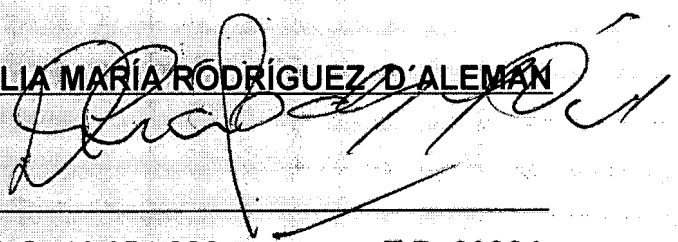
(31) Número de Solicitud

08172398.3

01184/09

9 **Comprobante de pago No. 11/48201//11-48266//11-36204 Fecha 19 de mayo de 2011//15 de abril de 2011.**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente****NOMBRE :** DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN**FIRMA:** **C.C. 41.654.882****T.P. 20824**

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **NANCHEN, Steve**
(Zur Gempenfluh 36, 4059 Basel, Suiza);
- 2.) **GAUVRY, Noëlle**
(32 rue du noyer, F-68680 Kembs, Francia);
- 3.) **GOEBEL, Thomas**
(Lettenweg 28B, 79539 Lörrach, Alemania).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
	RECIBO DE CAJA			No. 11 - 0048201	
				Bogotá D.C., Mayo 19 de 2011 - 16:45:00	
RECIBIDO DE : CLARKE MODET				NI 830.008.643	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	155451494	19/05/2011	88.835.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		571.000.00	571.000.00
					\$571.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-067380- -00000-0000 Fecha: 2011-05-31 15:34:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 84					
3					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Mayo 19 de 2011 - 16:45:28					

p-2966

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0048266

Bogotá D.C., Mayo 19 de 2011 - 16:45:00

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	155451494	19/05/2011	88.835.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE	301.000.00	301.000.00
				\$301.000.00
			=====	

SON: **TRESCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067380- -00000-0000

Fecha: 2011-05-31 15:34:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Mayo 20 de 2011 - 07:41:41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036204

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				\$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067380- -00000-0000

Fecha: 2011-05-31 15:34:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:35

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Steve Braithwaite y Bernd Liphardt

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Novartis AG.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Suiza

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

Lichtstrasse 35, 4052 Basel, Suiza

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en Basilea, Suiza

a los 1 días de Octubre de 2008

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

STEVE BRAITHWAITE and BERND LIPHARDT

legal representative(s) of

NOVARTIS AG

an organization existing under the laws of

SWITZERLAND

and in present execution of its business activity, domiciled at

LICHTSTRASSE 35, 4052 BASEL, CH

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

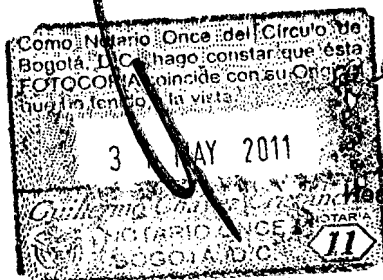
- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

Basel, CH

on this 01st day of OCTOBER of 2008

Firma / signature



[Signature]

Novartis AG
Steve Braithwaite
Head of Patent Administration
Novartis Animal Health

[Signature]

B. Liphardt

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 10th (tenth) day of October 2008 (two thousand and eight), the undersigned Notary Public at Basel, Switzerland, Dr. Thomas Gelzer,

CERTIFIES

1. That Mr. Steve Braithwaite, British citizen, residing in Basel, Switzerland, and Mr. Bodo Liphardt, German citizen, residing in Reinach/BL, Switzerland, (the "grantors"), both of legal age, set their hand on the foregoing document.
2. That the authenticity of the signatures of the grantors has been established by means of comparison and that they have the legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantors have executed the foregoing document as proxy holders on behalf of Novartis AG, in Basel, Switzerland ("the corporate person"), with joint signature at two.
4. That the corporate person, having its home office in Basel, Switzerland, is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantors have in fact the referred to authority and that their representation is legal.
6. That I have based certifications 3 (three), 4 (four) and 5 (five) above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin of source:
 - Online Extract from the Register of Commerce of the Canton Basel-City/Switzerland, for Novartis AG of today.
 - Power of Attorney dated December 20 (twenty), 2007 (two thousand and seven).

BASEL, Switzerland, this 10th (tenth) day of October 2008 (two thousand and eight)

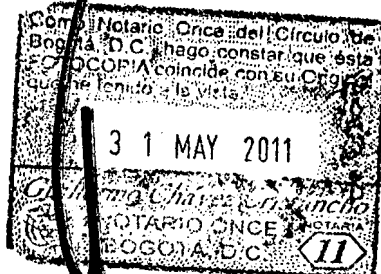
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Al 10 (diez) del mes de octubre de 2008 (dos mil y ocho), el suscrito Notario Publico de Basilea, Suiza, Dr. Thomas Gelzer,

DA FE

1. Que los Señores Steve Braithwaite, de Gran Bretaña, en Basilea, Suiza, y Bodo Liphardt, de Alemania, en Reinach/BL, Suiza (los "otorgantes"), mayor de edad, firmen de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que la autenticidad de las firmas de los otorgantes fué verificada por comparación y que ellos tienen capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que los otorgantes han suscrito el referido documento en su carácter de mandatarios de Novartis AG (la "persona jurídica"), facultados para hacer uso conjuntamente de la firma social.
4. Que la persona jurídica con sede en Basilea, Suiza, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que los otorgantes tienen efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3 (tres), 4 (cuatro) y 5 (cinco) anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
 - Online Extracto del registro mercantil de Basilea-Ciudad/Suiza, para Novartis AG de hoy.
 - Poder del 20 (veinte) de diciembre de 2007 (dos mil y siete).

Leg.Prot.Nr. 945/2008



APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por el Dr. Ins. M. Gelzer

3. en su calidad de Notario publico

4. está provisto con el timbre del notario nombrado

confirmado

5. en Basilea

6. el 10 de octubre de 2008

7. por la cancillería estatal del cantón de ciudad Basilea

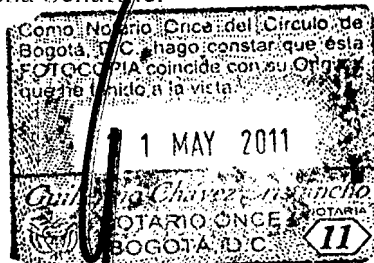
8. bajo el numero 8925 - 15089

9. Sello

10. Firma

cancillería estatal del cantón
de ciudad Basilea

Helena Schaffner



8
Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
200 FEB 11 A 10:59

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
006805
Cuya firma aparece en el
documento de sempena
las funciones indicadas

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

- (1) Steve NANCHEN,
- (2) Noëlle GAUVRY,
- (3) Thomas GOEBEL,

respectively residing at

- (1) Colmarerstrasse 31, 4055 Basel, CH,
- (2) 32 rue du noyer, 68680 Kembs, FR,
- (3) Lettenweg 28B, 79539 Lörrach, DE,

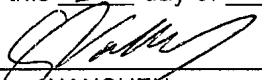
do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world, (Novartis AG hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT, _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European patent application filed on 19 Dec 2008 and accorded Application Number 08172398.3, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEE**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, the successors, assigns or other legal representatives.

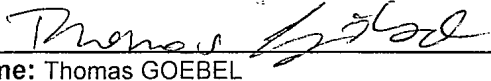
Executed this 2nd day of June, 2009.

 L.S.
Name: Steve NANCHEN

Executed this 02 day of June, 2009.

 L.S.
Name: Noëlle GAUVRY

Executed this 02 day of June, 2009.

 L.S.
Name: Thomas GOEBEL

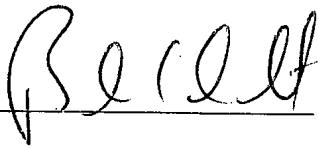
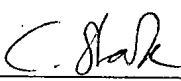
10

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled

“
signed by (1) Steve NANCHEN, (2) Noëlle GAUVRY, (3) Thomas GOEBEL; this will certify that **NOVARTIS AG**
accepts such Assignment.”

NOVARTIS AG

By :		
Name :	Bernd Liphardt	Cornelia Stark
Function :	Patent Attorney	Patent Admin
Date:	<u>23 November 2009</u>	

11

ATTESTATION

I, the undersigned Civil Law Notary in Basel, Switzerland, Dr. Mark Eichner, certify herewith that the signatures attached heretofore are the genuine signatures of **Mr. Steve Nanchen**, citizen of Lens/VS, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, of **Ms. Noëlle Gauvry**, citizen of France, residing in Kembs-Loechle, France, and of **Mr. Thomas Göbel**, citizen of Germany, residing in Lörrach, Germany.

I further certify that the signatures attached heretofore are the genuine signatures of **Mr. Bernd Liphardt**, German citizen, residing in Lörrach, Germany, and of **Ms. Cornelia Stark**, citizen of Appenzell/AI, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 27th (twenty-seventh) day of November 2009 (two thousand and nine)

Mark Eichner
Notar

Leg.Prot.Nr. 471 /2009

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

- (1) Steve NANCHEN,
- (2) Noëlle GAUVRY,
- (3) Thomas GOEBEL,

respectively residing at

- (1) Colmarerstrasse 31, 4055 Basel, CH,
- (2) 32 rue du noyer, 68680 Kembs, FR,
- (3) Lettenweg 28B, 79539 Lörrach, DE,

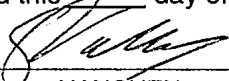
do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world, (Novartis AG hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the Swiss patent application filed on 27 July 2009 and accorded Application Number 01184/09, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEE**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, the successors, assigns or other legal representatives.

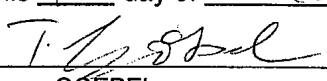
Executed this 16 day of December, 2009.

 L.S.
Name: Steve NANCHEN

Executed this 16 day of December, 2009.

 L.S.
Name: Noëlle GAUVRY

Executed this 16 day of December, 2009.

 L.S.
Name: Thomas GOEBEL

14

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled

“
signed by (1) Steve NANCHEN, (2) Noëlle GAUVRY, (3) Thomas GOEBEL; this will certify that **NOVARTIS AG**
accepts such Assignment.”

NOVARTIS AG

By :

B. Liphardt

C. Stark

Name :

Bernd Liphardt

Cornelia Stark

Function :

Patent Attorney

Patent Admin

Date:

16 December 2009

15

ATTESTATION

I, the undersigned Civil Law Notary in Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, certify herewith that the signatures attached heretofore are the genuine signatures of **Mr. Steve Nanchen**, citizen of Lens/VS, residing in Basel, Switzerland, and of **Ms. Noëlle Gauvry**, citizen of France, residing in Kembs-Loechle, France, and of **Mr. Thomas Göbel**, citizen of Germany, residing in Lörrach, Germany.

I further certify that the signatures attached heretofore are the genuine signatures of **Mr. Bernd Liphardt**, German citizen, residing in Lörrach, Germany, and of **Ms. Cornelia Stark**, citizen of Appenzell/AI, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 18th (eighteenth) day of December 2009 (two thousand and nine)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 3301 / 2009

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary in Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, hereby certify that the documents attached heretofore are true and authentic photocopies of the original.

BASEL, Switzerland, this 17th (seventeenth) day of May 2011 (two thousand and eleven)

M. Staehelin Not

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 1218 /2011

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. M. Staehelin*

3. in his/her function as *notary public*

4. and certified by the seal of the *above mentioned*

Certified

5. in Basel (Bâle)

6. on **17. Mai 2011**

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

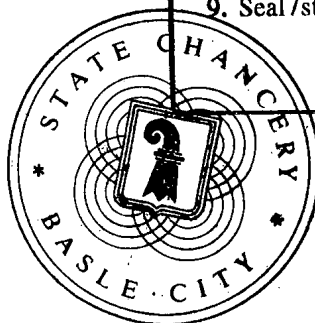
8. no. *3151/6760*

9. Seal / stamp:

10. Signature:

H. Lauener

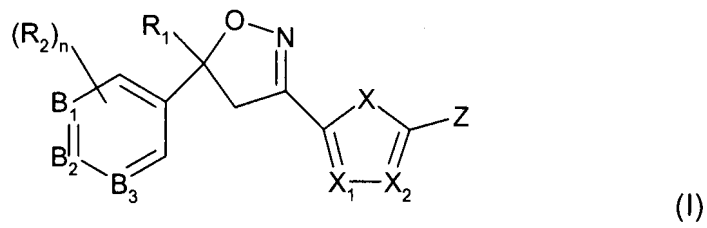
Hanna Lauener



17

RESUMEN

La invención se relaciona con nuevos compuestos de isoxazolina de fórmula



en donde las variables tienen el significado como se indica en las reivindicaciones; en forma libre y en forma de sal; y opcionalmente los enantiómeros e isómeros geométricos de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) son útiles en el control de parásitos, en particular
 10 ectoparásitos, en y sobre animales de sangre caliente.

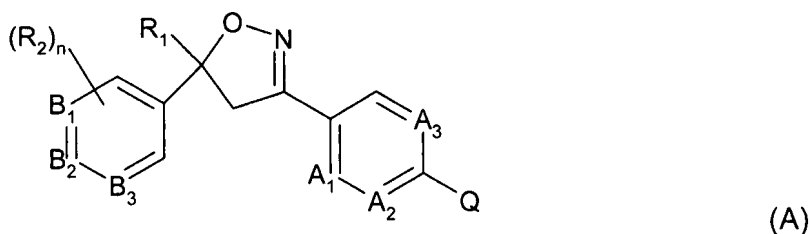
COMPUESTOS ORGÁNICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se relaciona con isoxazolininas novedosas, sus N-óxidos y sales, procesos para su fabricación, su uso en el control de ectoparásitos, especialmente insectos y ácaros, en animales no humanos, especialmente ganado productivo y animales domésticos, y adicionalmente composiciones pesticidas que contienen uno o más de estos compuestos.

10 ANTECEDENTE DE LA INVENCION

La Publicación de Patente PCT WO 2007/075459 describe derivados de isoxazolina de la Fórmula (A) como insecticidas para plantas



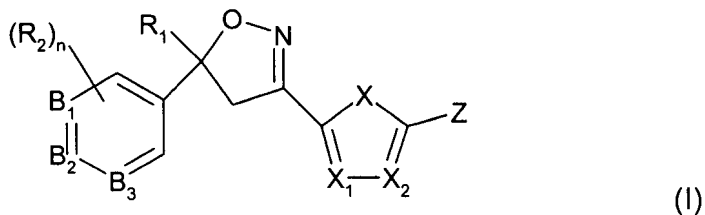
15 en donde, inter alia, cada uno de A_1 , A_2 y B_1 - B_3 son $C(R_3)$, A_3 es N, R_1 es haloalquilo y Q es un radical heterocíclico.

Se utilizan principalmente los compuestos en el control de plagas invertebradas en ambientes agronómicos. Muchos productos están disponibles comercialmente para estos propósitos, pero continúa la necesidad para nuevos compuestos que son más efectivos, menos
 20 costosos, menos tóxicos, ambientalmente seguros o tienen diferentes modos de acción. Ahora se ha encontrado de forma sorprendente que los derivados novedosos con una cadena lateral heterocíclica modificada tienen propiedades superiores sobre el control de plagas.

RESUMEN DE LA INVENCION

25

Esta presente invención se dirige a un compuesto de fórmula



que incluye todos los geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, y sales de los mismos, y
 30 composiciones que los contienen y su uso para controlar parásitos, en donde

X , es $S(O)_m$, O o NR_5' y X_1 y X_2 son cada uno independientemente del otro CR_3' o N,

19

n es un entero de 0 a 4; m es un entero de 0 a 2;

B₁, B₂ y B₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR₂' y N;

5

cada R₂' es independientemente del otro H o R₂;

cada R₃' es independientemente del otro H o R₃;

10

R₁ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R₄;

15

R₄ es halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano o nitro;

20

cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆, ciano (-CN) o nitro (-NO₂);

25

cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆, ciano, nitro o no sustituido o halógeno-, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, amino-, ciano- o fenilo sustituido con nitro, piridilo o pirimidilo;

30

Z es halógeno, un radical Q o un grupo -C(W)-NR₅R₆;

35

Q es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema de anillo carbocíclico C₆-C₁₀ o un sistema de anillo hetero-bicíclico fusionado de a 8, 9 o 10-miembros, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₄, alcóxicarbonilo C₁-C₆, sulfonamido, N-mono- o N,N-di-alquilsulfonamino C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, un grupo -(alqu)-C(W')NR₅R₇, fenilo, bencilo, benzoilo, fenoxi, piridilo, piridil-(alqu)-, pirimidilo y pirimidil-(alqu)-, en donde el fenilo, bencilo, benzoilo, fenoxi, piridilo y

40

20

pirimidilo son cada uno no sustituidos o sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, ciano, nitro o amino;

(alqu) es alquileo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada,

5

W y W' son cada uno independientemente del otro O o S,

R₅, R₅' y R₅'' son cada uno independientemente del otro H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇, alquilcarbonilo C₁-C₆ o alcóxicarbonilo C₁-C₆;

10

R₆ es H; Q', en donde Q' tiene independientemente el mismo significado de Q; o es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆, alceno C₂-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, un grupo -C(W')NR₅''R₇ o un radical Q'', en donde Q'' independientemente tiene el mismo significado de Q; o

15

20

R₅ y R₆ junto con el átomo de N al cual ellos se adhieren, forman un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste de N, S y O, y cuyo anillo es adicionalmente no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, halógeno, ciano, nitro; y

25

R₇ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, que puede ser cada uno no sustituido o sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, piridilo, pirimidilo o tiazolilo, o por piridilo, pirimidilo o tiazolilo que es mono- o disustituido por halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

30

De acuerdo con una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) anterior, en donde

35

X es S(O)_m, O o NR₅' y X₁ y X₂ son cada uno independientemente del otro CR₃' o N,

n es un entero de 0 a 4; m es un entero de 0 a 2;

B₁, B₂ y B₃ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR₂'

40 y N;

cada R_2' es independientemente del otro H o R_2 ;

cada R_3' es independientemente del otro H o R_3 ;

5

R_1 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilocicloalquilo C_4-C_7 o cicloalquilalquilo C_4-C_7 , cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R_4 ;

10 R_4 es halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , ciano o nitro;

15 cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_2-C_6 , ciano (-CN) o nitro (-NO₂);

20 cada R_3 es independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_2-C_6 , ciano o nitro;

Z es halógeno, un radical Q o un grupo -C(W)-NR₅R₆;

25

Q es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillo carbocíclico C_6-C_{10} o un sistema de anillo hetero-bicíclico fusionado de a 8, 9 o 10-miembros, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_4 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 , sulfonamido, N-mono- o N,N, di-alquilsulfonamino C_1-C_4 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_6 y no sustituido o halógeno-, alquilo C_1-C_6 -, haloalquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -,

30

35

Ciano, nitro, bencilo sustituido, bencilo, benzoilo o fenoxi;

W es O o S,

22

R_5 y R_5' son cada uno independientemente del otro H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilcicloalquilo C_4-C_7 , cicloalquilalquilo C_4-C_7 , alquilcarbonilo C_2-C_6 o alcóxicarbonilo C_2-C_6 ; y

- 5 R_6 es H; Q' , en donde Q' tiene independientemente el mismo significado de Q ; o es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilcicloalquilo C_4-C_7 o cicloalquilalquilo C_4-C_7 , cada uno no sustituido o sustituido por halógeno alcoxil C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilamino C_3-C_6 , alcóxicarbonilo C_2-C_6 , alcanilo C_2-C_6 , alquilcarbonilamino C_2-C_6 , aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 o un radical Q'' , en donde Q'' independientemente tiene el mismo significado de Q ; o
- 10

- R_5 y R_6 junto con el átomo de N al cual ellos se adhieren, forman un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste de N, S y O, y cuyo anillo es adicionalmente no sustituido o sustituido por alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 , alcoxil C_1-C_2 , halógeno, ciano o nitro.
- 15

- Esta invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o sal del mismo, y por lo menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de un tensoactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido.
- 20

- En una realización, esta invención también proporciona una composición para controlar parásitos, en particular ectoparásitos, que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o sal del mismo, y por lo menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de un tensoactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, dicha composición comprende adicional y opcionalmente una cantidad biológicamente efectiva de por lo menos un compuesto biológicamente activo adicional o agente.
- 25

- Esta invención proporciona adicionalmente la composición descrita anteriormente en la forma de una composición de cebo en donde el diluyente sólido y/o el diluyente líquido comprende uno o más materiales de alimento, dicha composición comprende opcionalmente un atrayente y/o un humectante.
- 30

- Esta invención proporciona adicionalmente un dispositivo de trampa para controlar parásitos, en particular ectoparásitos, que comprende dicha composición de cebo y una caja adaptada para recibir dicha composición de cebo, en donde la caja tiene por lo menos una abertura dimensionada para permitir a los parásitos pasar a través de la abertura, de tal manera que la plaga invertebrada pueda ganar acceso a dicha composición de cebo en una ubicación
- 35

fuera de la caja, y en donde la caja se adapta adicionalmente para ser colocada en o cerca al locus de la actividad potencial o conocida por la plaga de parásitos.

Esta invención también proporciona un método para controlar parásitos que comprende
5 poner en contacto los parásitos o su ambiente con una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o sal del mismo, (por ejemplo, como una composición descrita aquí). Esta invención también se relaciona con tal método en donde los parásitos o su ambiente se ponen en contacto con una composición que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o sal del mismo, y por lo
10 menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de un tensoactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, dicha composición comprende adicional y opcionalmente una cantidad biológicamente efectiva de por lo menos un compuesto biológicamente activo adicional o agente.

15 Esta invención también proporciona una composición para proteger un animal de una plaga parasítica que comprende una cantidad parasitocida efectiva de un compuesto de fórmula (I) un N-óxido o sal del mismo, y por lo menos un portador. La presente invención proporciona adicionalmente la composición descrita anteriormente en una forma para administración oral. Esta invención también proporciona un método para proteger un animal de una plaga parasítica
20 que comprende administrar al animal una cantidad parasitocida efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o sal del mismo.

DETALLES DE LA INVENCION

25 En la anterior descripción, el término "alquilo", utilizado solo o en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "haloalquilo" incluye alquilo de cadena recta o ramificada, tal como, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo.

El radical (alqu) denota, por ejemplo, alquilenos C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, por
30 ejemplo metileno, 1,1- o 1,2-etileno o propileno de cadena recta o ramificada, butileno, pentileno o hexileno. El (alqu) es preferiblemente alquilenos C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, más preferiblemente alquilenos C₁-C₂, más preferiblemente metileno, o 1,2-etileno y en particular metileno.

35 "Alquenilo" incluye alquenos de cadena recta o ramificada tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y los diferentes isómeros butenilo, pentenilo y hexenilo. "Alquenilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo.

24

"Alquinilo" incluye alquinos de cadena recta o ramificada tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros butinilo, pentinilo y hexinilo. "Alquinilo" también puede incluir grupos funcionales comprendidos de múltiples enlaces triple tales como 2,5-hexadiinilo.

5 "Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros butoxi, pentoxi y hexiloxi. "Alquiltio" incluye grupos funcionales alquiltio de cadena recta o ramificada tales como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio.

10 "Alquilsulfinilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Ejemplos de "alquilsulfinilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})-$ y los diferentes isómeros butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo.

Ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$,
15 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2-$, y los diferentes isómeros butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

"N-alquilamino", "N,N-di-alquiamino", y similares, se definen de forma análoga a los anteriores ejemplos.

20 "Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "alquilocicloalquilo" denota sustitución de alquilo en un grupo funcional cicloalquilo e incluye, por ejemplo, etilciclopropilo, i-propilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. El término "cicloalquilalquilo" denota sustitución cicloalquilo en un grupo funcional alquilo. Ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, y otros grupos
25 funcionales cicloalquilo unidos a grupos alquilo de cadena recta o ramificada.

El término "halógeno", solo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, cuando se utiliza en palabras compuestas tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede ser parcial o completamente sustituido con átomos de
30 halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen $\text{F}_3\text{C}-$, ClCH_2- , CF_3CH_2- y CF_3CCl_2- . Los términos "halocicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", y similares, se definen de forma análoga al término "haloalquilo". Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen $\text{CF}_3\text{O}-$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-$. Ejemplos de "haloalquiltio" incluyen $\text{CCl}_3\text{S}-$, $\text{CF}_3\text{S}-$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}-$ y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$. Ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})-$,
35 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})-$. Ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2-$.

"Alquilcarbonilo" denota grupos funcionales alquilo de cadena recta o ramificada unidos a un grupo funcional $\text{C}(\text{=O})$. Ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{C}(\text{=O})-$,
40 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})-$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{=O})-$. Ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{OC}(\text{=O})-$,

25

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ -, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ - y los diferentes isómeros butoxi- o pentoxycarbonilo, por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc).

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica por el prefijo "C_i-C_j" en donde i y j son enteros. Por ejemplo, alquilsulfonilo C₁-C₄ designa metilsulfonilo a butilsulfonilo; alcoxialquilo C₂ designa CH_3OCH_2 ; alcoxialquilo C₃ designa, por ejemplo, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$; y alcoxialquilo C₄ designa los varios isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene un total de cuatro átomos de carbono, ejemplos que incluyen $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -.
 10

Cuando un compuesto se sustituye con un sustituyente que lleva un subíndice que indica el número de dichos sustituyentes puede exceder 1, dichos sustituyentes (cuando exceden 1) se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, $(\text{R}_2)_n$, n es 1 o 2.
 15

"Aromático" indica que cada uno de los átomos en el anillo está esencialmente en el mismo plano y tiene la órbita p perpendicular al plano de los anillos, y en el que los electrones $\pi (4n + 2)$, en donde n es un entero positivo, se asocian con el anillo para cumplir con la regla de Hückel.
 20

Los términos "anillo heterocíclico" o "heterociclo" denotan un anillo en el que por lo menos un átomo que forma la estructura principal del anillo no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Típicamente un anillo heterocíclico contiene no más de 4 nitrógenos, no más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres. A menos que se indique de otra forma, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado. Cuando un anillo heterocíclico insaturado satisface la regla de Hückel, entonces dicho anillo también se denomina un "anillo heteroaromático", "anillo heterocíclico aromático". A menos que se indique de otra forma, los anillos heterocíclicos y sistemas de anillo se pueden adherir a cualquier carbono disponible o nitrógeno mediante el reemplazo de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno.
 25
 30

Cuando Q es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5- o 6-miembros, se puede adherir al resto de la fórmula (I) a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el anillo, a menos que se describa de otra forma.
 35

Cada R₂ es independientemente del otro preferiblemente halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o ciano, más preferiblemente halógeno, CF₃, OCF₃ o ciano, y en particular halógeno.

La variable n tiene la intención de resumir todos los radicales R_2 en el anillo de 6 miembros. n es preferiblemente un entero de 0 a 4, más preferiblemente de 1 a 3, y en particular 2 o 3.

- 5 B_1 , B_2 y B_3 son cada uno independientemente del otro el grupo CR_2' preferido, en donde R_2' es H o R_2 , y para R_2 se aplican los significados y preferencias dadas anteriormente. R_2' es más preferiblemente H o halógeno.

- 10 R_1 es preferiblemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R_4 , más preferiblemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno, aún más preferiblemente haloalquilo C_1-C_3 , especialmente preferiblemente alquilo C_1-C_2 sustituido con F, y en particular CF_3 .

- 15 R_4 es preferiblemente halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , ciano o nitro, más preferiblemente halógeno, ciano o nitro, y en particular halógeno.

- 20 Cada R_3 es independientemente del otro preferiblemente halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , ciano o nitro, más preferiblemente halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_2 , ciano o nitro, even más preferiblemente halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , ciano o nitro, y en particular alquilo C_1-C_2 .

- 25 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, R_3 es fenilo, piridilo o pirimidilo, que es no sustituido o sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , amino, ciano o nitro; preferiblemente fenilo, piridilo o pirimidilo que es no sustituido o sustituido por flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, amino, ciano o nitro; y en particular fenilo que es no sustituido o sustituido por cloro, flúor, metilo o trifluorometilo.

- 30 Si X_1 o X_2 denotan un grupo CR_3' , R_3' es H o R_3 , en donde se aplica para R_3 los significados y preferencias dadas anteriormente. R_3' es preferiblemente H, alquilo C_1-C_2 , halógeno o ciano, más preferiblemente H o alquilo C_1-C_2 .

- 35 X es preferiblemente $S(O)_m$, O o NR_5' y X_1 y X_2 son cada uno independientemente CR_3' o N. Más preferiblemente Más preferiblemente, X es $S(O)_m$, O o NR_5' , uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente otro CR_3' . Aún más preferiblemente, X es $S(O)_m$, uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente otro CR_3' . m es, por ejemplo 0, 1 o 2, en particular 0.

27

De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención X es $S(O)_m$, m es 0, 1 o 2, uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente otro CR_3' , y R_3' es H, metilo, halógeno, ciano o fenilo.

5 De acuerdo con una realización preferida de la invención, Q es un sistema de anillo carbocíclico C_6-C_{10} , por ejemplo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, hidrindanilo o octahidro-pentalen, en particular fenilo, que es cada uno no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo de sustituyentes como se definió anteriormente para Q. Q es preferiblemente fenilo que se sustituye por 1 a 4,
 10 preferiblemente 1 a 3 y en particular 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , haloalquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , haloalquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , haloalquilsulfonilo C_1-C_4 , ciano, nitro, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , sulfonamido, alcanilo C_2-C_3 y no sustituido o halógeno-, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 -, alcoxi C_1-C_4 -, haloalcoxi C_1-C_4 -,
 15 ciano- o fenilo sustituido con nitro, bencilo, benzoilo y fenoxi. Q es más preferiblemente fenilo, que se sustituye por 1 a 3, en particular 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , haloalquiltio C_1-C_2 , ciano, nitro, y no sustituido o halógeno-, alquilo C_1-C_2 -, haloalquilo C_1-C_2 -, alcoxi C_1-C_2 -, haloalcoxi C_1-C_2 -, ciano- o fenilo sustituido con nitro y fenoxi.

20

De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, Q es fenilo que se sustituye por un grupo $-(alqu)-C(W')NR_5''R_7$, en donde se aplica para (alqu), W' , R_5'' y R_7 cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente y posteriormente.

25 De acuerdo con otra realización preferida de la invención, Q es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que puede ser saturado o preferiblemente insaturado, y que es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes como se definió anteriormente para Q.

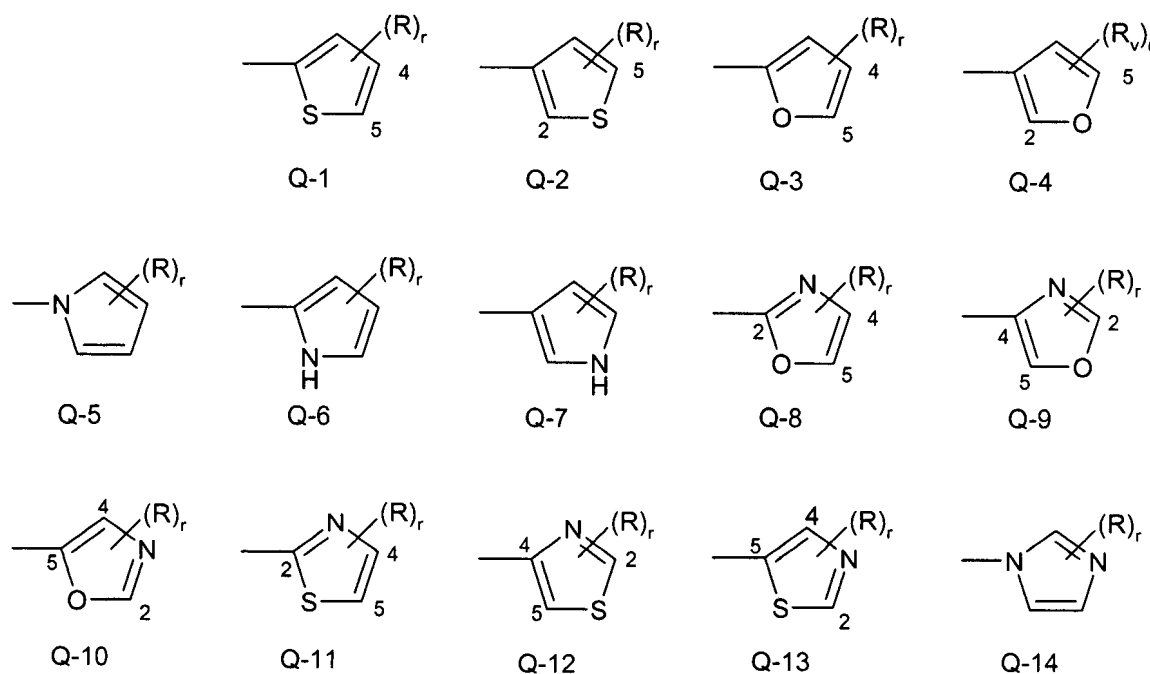
30 Los sustituyentes preferidos del anillo heterocíclico Q son, por ejemplo, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , haloalquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , haloalquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , haloalquilsulfonilo C_1-C_4 , ciano, nitro, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , sulfonamido, N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_4 , alcanilo C_2-C_3 y no sustituido o halógeno- o fenilo sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo, benzoilo y fenoxi. Aún más
 35 sustituyentes preferidos del anillo heterocíclico Q se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , haloalquiltio C_1-C_2 , ciano, nitro, y alcoxycarbonilo C_1-C_4 , en particular alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 y alcoxycarbonilo C_1-C_4 .

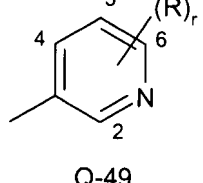
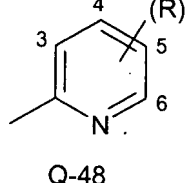
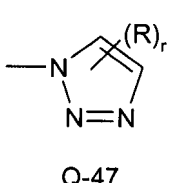
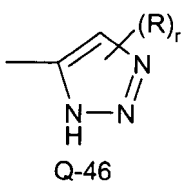
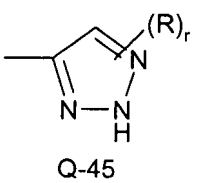
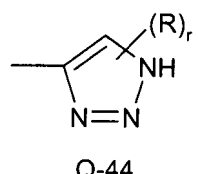
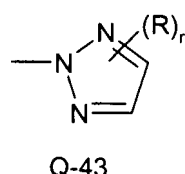
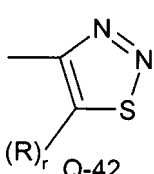
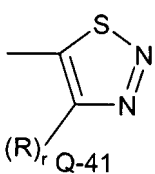
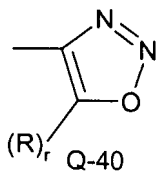
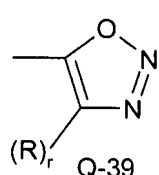
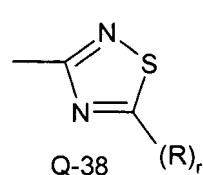
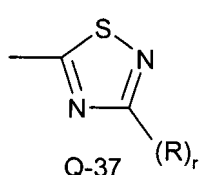
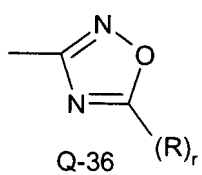
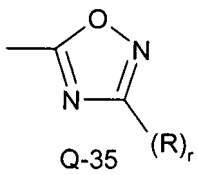
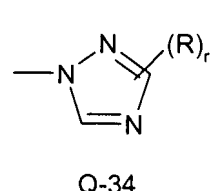
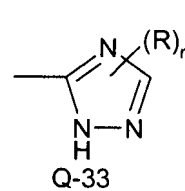
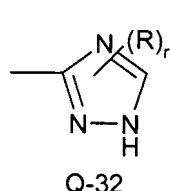
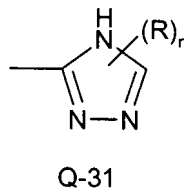
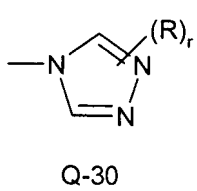
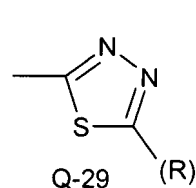
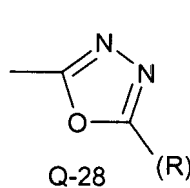
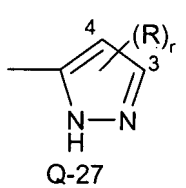
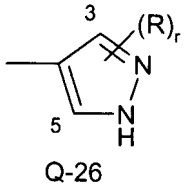
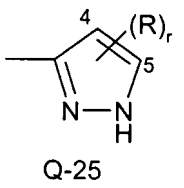
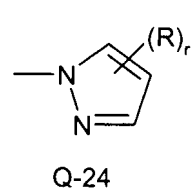
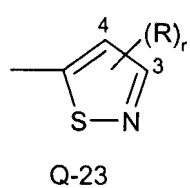
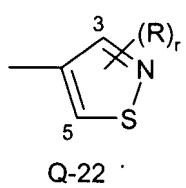
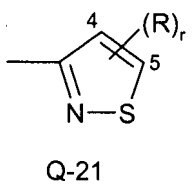
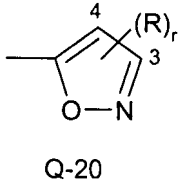
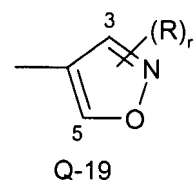
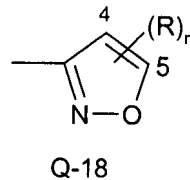
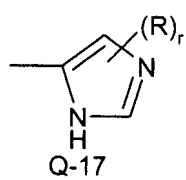
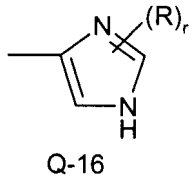
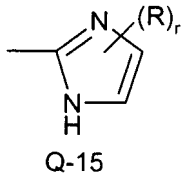
28

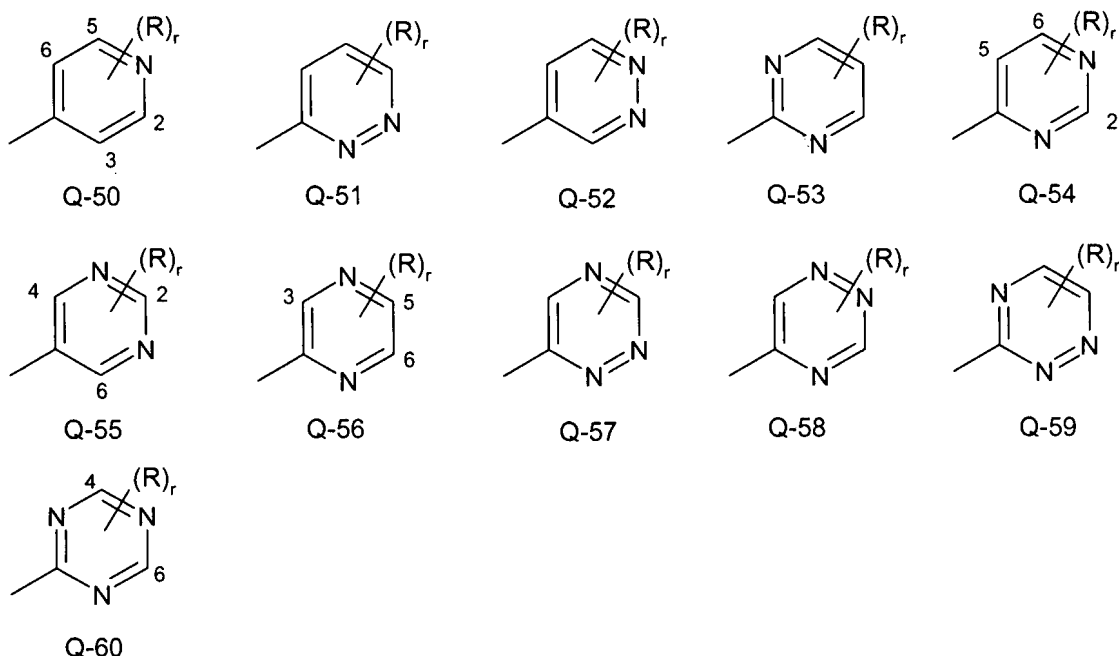
Una anillo heterocíclico adecuado es, por ejemplo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, que es adicionalmente no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para Q que incluye las preferencias dadas en consecuencia. El radical heterocíclico Q es preferiblemente sustituido por 0 a 3, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes del grupo como se definió anteriormente para Q.

Ejemplos de un anillo heterocíclico aromático insaturado de a 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido con de uno o más sustituyentes incluyen los anillos Q-1 a Q-60 ilustrados en la Figura 1 en donde R es cualquier sustituyente como se definió anteriormente para Q que incluye las preferencias dadas, y r es un entero de 0 a 4, limitado por el número de posiciones disponibles en cada grupo Q. En adición, cuando el punto de adhesión entre (R)_r y el grupo Q se ilustra como flotante, (R)_r se puede adherir a cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible del grupo Q. Como Q-28, - Q-29, Q-35, Q-36, Q-37, Q-38, Q-39, Q-40, Q-41 y Q-42 tienen solo una posición disponible, para estos grupos Q r se limita a los enteros 0 o 1, y r que lleva 0 significa que el grupo Q no es sustituido y un hidrógeno está presente en la posición indicada por (R)_r.

Figura 1



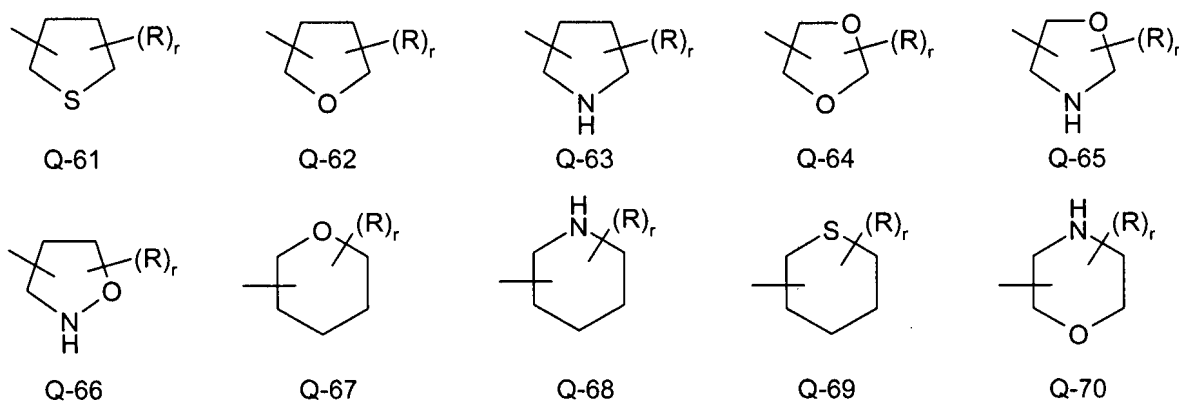


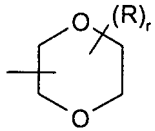


Un grupo adicional de radicales heterocíclicos adecuados comprende, por ejemplo, un anillo parcialmente insaturado o heteroalifático de 5- o 6-miembros que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, que es adicionalmente no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para Q que incluye las preferencias dadas en consecuencia.

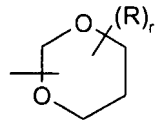
Ejemplos de anillos parcialmente insaturados o heteroalifáticos incluyen los radicales ilustrados en la Figura 2 adelante, en donde R y r son como se definió anteriormente que incluye las preferencias dadas. En cuanto al punto de adhesión entre (R)_r y el grupo Q, lo mismo aplica como se mencionó anteriormente para los radicales Q-1 a Q-60.

Figura 2

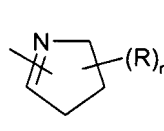




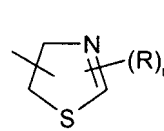
Q-71



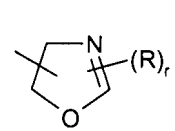
Q-72



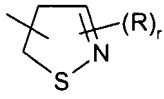
Q-73



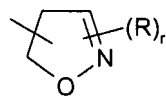
Q-74



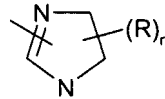
Q-75



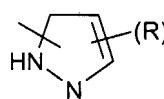
Q-76



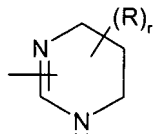
Q-77



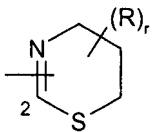
Q-78



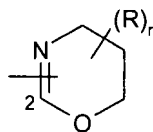
Q-79



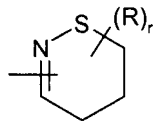
Q-80



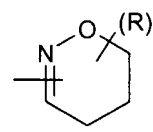
Q-81



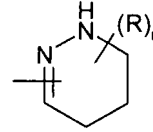
Q-82



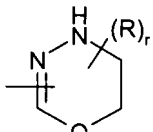
Q-83



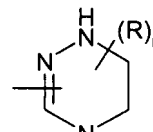
Q-84



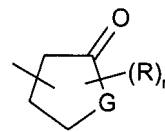
Q-85



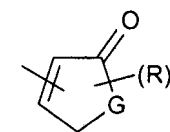
Q-86



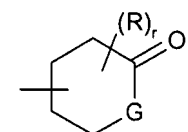
Q-87



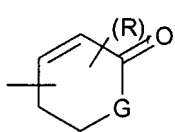
Q-88



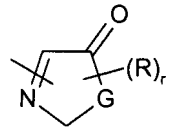
Q-89



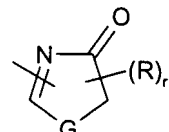
Q-90



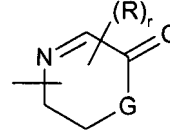
Q-91



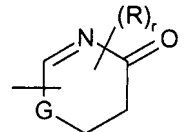
Q-92



Q-93

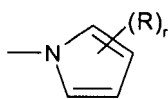


Q-94

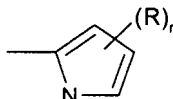


Q-95

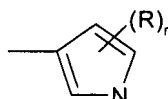
Un radical heterocíclico preferido Q es de fórmula



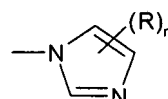
Q-5



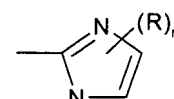
Q-6



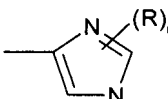
Q-7



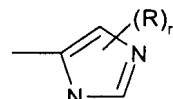
Q-14



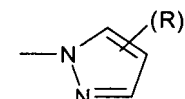
Q-15



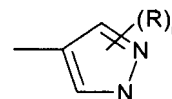
Q-16



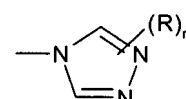
Q-17



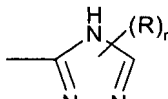
Q-24



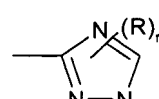
Q-26



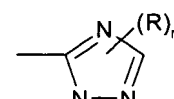
Q-30



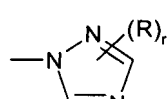
Q-31



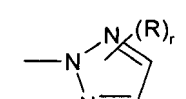
Q-32



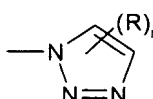
Q-33



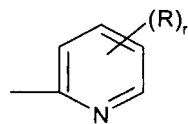
Q-34



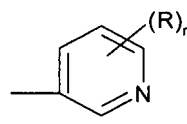
Q-43



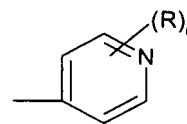
Q-47



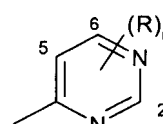
Q-48



Q-49



Q-50

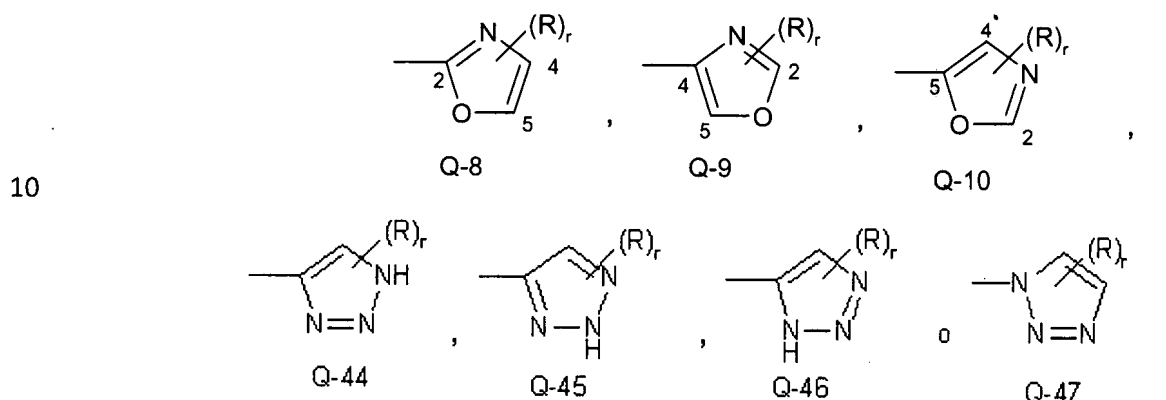


Q-54

en donde $(R)_r$ tiene 0 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo dado para Q que incluye las preferencias. Q es particularmente preferido el radical no sustituido Q-34, Q-43 o Q-47, en donde r es 0 en cada caso. De acuerdo con una realización preferida adicional, Q es un radical dado anteriormente Q-8, Q-44 o Q-47, en donde se aplica para R y r

5 cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente y posteriormente.

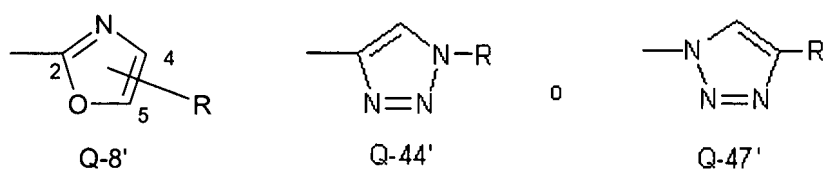
De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, Q es un radical de fórmula



en donde r es 1, R es un radical $-(\text{alqu})-\text{C}(\text{W}')-\text{NR}_5''\text{R}_7$, (alqu) alquileo C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, W' es O o S, y R_5'' y R_7 son cada uno como se definió anteriormente.

15

Un radical Q particularmente preferido es un radical de fórmula



en donde R es un radical $-(\text{alqu})-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}_7$, (alqu) es metileno o 1,2-etileno, en particular metileno, y R_7 es alquilo C_1-C_6 que es no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o piridilo, o es -alquinilo C_2-C_4 o -cicloalquilo C_3-C_4 .

20

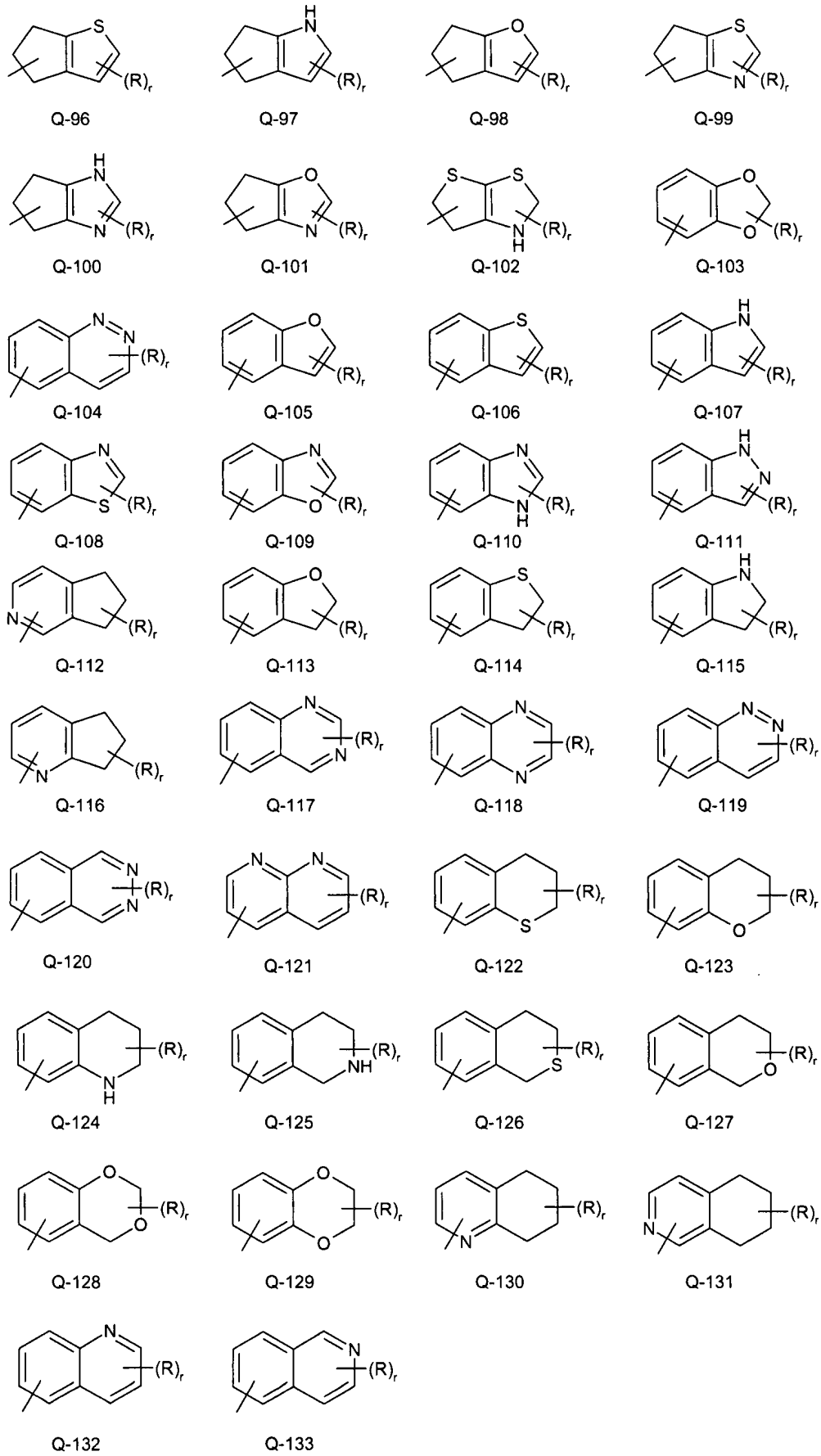
Un sistema de anillo heterobícíclico fusionado adecuado comprende, por ejemplo un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, a los que se adhiere un anillo anulado; en adición dicho sistema bícíclico fusionado es adicionalmente no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para Q que incluye las preferencias dadas. Aquellos anillos pueden ser anillos saturados o anillos insaturados.

25

Ejemplos de sistemas de anillo heterobícíclico fusionado Q se ilustran en la Figura 3 adelante.

Figura 3

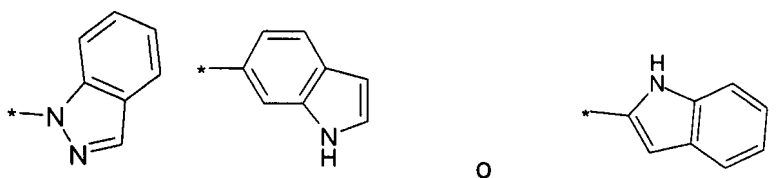
5



34

en donde se aplica para $(R)_r$ cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente. En la anterior Figura 3, cuando el punto de adhesión en el grupo Q se ilustra como flotante, el grupo Q se puede adherir al resto de la fórmula (I) a cualquier carbono disponible o nitrógeno del grupo Q mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno. En
 5 adición, cuando el punto de adhesión entre $(R)_r$ y el grupo Q se ilustra como flotante, $(R)_r$ se puede adherir a cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible del grupo Q.

Q es aún más preferido el radical no sustituido Q-105, Q-106, Q-107, Q-108, Q-109, Q-110 o Q-111, en donde r es 0 en cada caso. Las estructura bicíclicas fusionadas Q
 10 particularmente preferidas son de fórmula



Q' independientemente tiene el mismo significado de Q que incluye las preferencias dadas anteriormente. Q' es más preferiblemente un radical fenilo que es no sustituido o
 15 sustituido como se definió anteriormente para Q, o es un radical Q-1 a Q-60 como se indica en la Figura 1, en donde se aplica para R y r cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente. Q' es particularmente preferido fenilo que es no sustituido o sustituido por 1 a 3, en particular 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de
 20 halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , -haloalcoxi C_1-C_2 , haloalquiltio C_1-C_2 , ciano, nitro, y no sustituido o halógeno-, alquilo C_1-C_2 -, haloalquilo C_1-C_2 -, alcoxi C_1-C_2 -, -haloalcoxi C_1-C_2 , ciano- o fenilo sustituido con nitro y fenoxi; o es un radical Q-5, Q-6, Q-7, Q-14, Q-15, Q-16, Q-17, Q-24, Q-26, Q-30, Q-31, Q-32, Q-33, Q-34, Q-43, Q-47, Q-48, Q-49, Q-50 y Q-54, en donde r es 0.

25 Q'' independientemente tiene el mismo significado de Q que incluye las preferencias dadas anteriormente. Q'' es más preferiblemente un radical Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50, en donde se aplica para R y r cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente. Q'' es particularmente preferido el radical Q-34 o Q-48, en donde r es 0.

30 Z como halógeno preferiblemente denota, Br, Cl o F, en particular Br.

Si Z es un grupo $-C(W)-NR_5R_6$, W es preferiblemente O.

R₅, R₅' y R₅'' son cada uno independientemente del otro preferiblemente, H, alquilo C_1-C_6 , -alquilcarbonilo C_2-C_7 o -alcoxycarbonilo C_2-C_7 , más preferiblemente, H, alquilo C_1-C_2 , -alquilcarbonilo C_2-C_4 o -alcoxycarbonilo C_2-C_4 , en particular H.

35
 35

R₆ es preferiblemente alquilo C₁-C₄, -alquenilo C₂-C₄, -alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido por halógeno alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₂, ciano, nitro, -alcoxycarbonilo C₂-C₄, -alcanoilo C₂-C₄, -alquilcarbonilamino C₂-C₅ o un radical Q', en donde Q' independientemente tiene el mismo significado de Q que incluye las preferencias dadas.

R₆ es más preferiblemente alquilo C₁-C₄ que es sustituido por halógeno alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₂, ciano, nitro, -alcoxycarbonilo C₂-C₄, -alcanoilo C₂-C₄, -alquilcarbonilamino C₂-C₅ o mediante un radical Q', en donde Q' independientemente tiene el mismo significado de Q que incluye las preferencias dadas.

R₆ es aún más preferiblemente alquilo C₁-C₄ que se sustituye por halógeno, ciano, nitro o un radical Q', en donde Q' es un radical dado anteriormente Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50, en donde se aplica para R y r cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente.

R₆ es particular y preferiblemente alquilo C₁-C₂ que se sustituye por halógeno, especialmente por flúor, o por el radical Q-34 o Q-48, en donde r es en cada caso 0.

R₇ es preferiblemente alquilo C₁-C₆ que es no sustituido o sustituido por halógeno alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₂, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di- alquilamino C₁-C₄, piridilo, pirimidil tiazolilo, o piridilo, pirimidilo o tiazolilo que es cada uno mono- o disustituido por halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂, o R₇ es -alquenilo C₂-C₄, -alquinilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆. R₇ es más preferiblemente alquilo C₁-C₆ que es no sustituido o sustituido por halógeno alcoxi C₁-C₂, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquiloamino C₁-C₂, piridilo, pirimidilo o tiazolilo, o R₇ es -alquenilo C₂-C₄, -alquinilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆. R₇ es en particular alquilo C₁-C₆ que es no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o piridilo, o es -alquinilo C₂-C₄ o -cicloalquilo C₃-C₄.

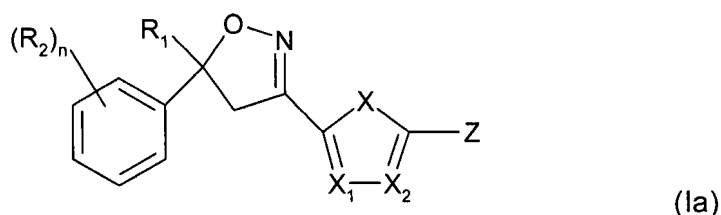
Z es preferiblemente halógeno; o un radical Q-5, Q-6, Q-7, Q-14, Q-15, Q-16, Q-17, Q-24, Q-26, Q-30, Q-31, Q-32, Q-33, Q-34, Q-43, Q-47, Q-48, Q-49, Q-50, y Q-54, en donde se aplica para R y r cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente; o es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en donde R₅ es H, alquilo C₁-C₂, -alquilcarbonilo C₂-C₄ o -alcoxycarbonilo C₂-C₄ y R₆ es alquilo C₁-C₄ que se sustituye por halógeno, ciano, nitro o un radical Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50, en donde se aplica para R y r independientemente cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente.

Z es más preferiblemente halógeno; o un radical Q-34, Q-43 o Q-47, en donde r es cada uno 0; o es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en donde R₅ es H y R₆ es alquilo C₁-C₄ que se sustituye por halógeno o un radical Q-34 o Q-48, en donde r es cada uno 0.

36

De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención Z es un radical -C(W)-NR₅R₆, en donde W es O o S, se aplica para R₅ los significados y preferencias dadas anteriormente, y R₆ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un radical -C(W')-NR₅'R₇, en donde se aplica para W', R₅' y R₇ los significados y preferencias dadas anteriormente. Z es más preferiblemente un radical -C(O)-NR₅R₆, en donde R₅ es H, R₆ es -alquilo C₁-C₄ sustituido por -C(O)NR₅'R₇, en particular metilo sustituido por -C(O)NR₅'R₇, en donde R₅' es en cada caso H, y R₇ es alquilo C₁-C₆ que es no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o piridilo, o es -alquinilo C₂-C₄ o -cicloalquilo C₃-C₄.

De acuerdo con una realización preferida de la invención se proporciona un compuesto de fórmula



que incluye todos los geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, y sales de los mismos, en donde se aplica para R₁, R₂, X, X₁, X₂, Z y n cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente.

En particular, n es un entero de 1 a 3, R₁ es alquilo C₁-C₃ sustituido con halógeno, cada R₂ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y ciano, X es S(O)_m, O o NR₅', m es un entero de 0 a 2, R₅' es H o alquilo C₁-C₂, uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃', R₃' es H o alquilo C₁-C₂, y Z es halógeno; o un radical Q-5, Q-6, Q-7, Q-14, Q-15, Q-16, Q-17, Q-24, Q-26, Q-30, Q-31, Q-32, Q-33, Q-34, Q-43, Q-47, Q-48, Q-49, Q-50, y Q-54, en donde se aplica para R y r cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente; o es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en donde R₅ es H, alquilo C₁-C₂, alquilcarbonilo C₂-C₄ o -alcoxycarbonilo C₂-C₄ y R₆ es alquilo C₁-C₄ que se sustituye por halógeno, ciano, nitro o un radical Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50, en donde se aplica para R y r independientemente cada uno de los significados y preferencias dadas anteriormente.

Una realización particularmente preferida de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (Ia) anterior, en donde n es un entero de 1 a 3, R₁ es CF₃, cada R₂ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y ciano, X es S(O)_m, m es un entero de 0 a 2, en particular 0, uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃', R₃' es H o alquilo C₁-C₂, y Z es un radical Q-34, en donde r es 0; o es un grupo -C(O)-NR₅R₆, en donde R₅ es H y R₆ es alquilo C₁-C₄ que se sustituye por halógeno o un radical Q-34 o Q-48, en donde r es cada uno 0.

37

Una realización particularmente preferida adicional de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (Ia) anterior, en donde n es un entero de 1 a 3, R_1 es CF_3 , cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y ciano, X es $S(O)_m$, m es un entero de 0 a 2, uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente CR_3' , R_3' es H o alquilo C_1-C_2 , y Z es un grupo $-C(O)-NR_5R_6$, en donde R_5 es H y R_6 es alquilo C_1-C_2 , en particular metilo, sustituido en cada caso por un radical $-C(O)-NR_5''R_7$, en donde R_5'' es H y R_7 es alquilo C_1-C_6 que es no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o piridilo, o es -alquinilo C_2-C_4 o -cicloalquilo C_3-C_4 .

Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los varios estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede exhibir efectos benéficos cuando se enriquece con relación a los otros estereoisómero(s) o cuando se separa de los otros estereoisómero(s). Adicionalmente, el experto conoce como separar, enriquecer, y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Pueden estar presentes los compuestos de la invención como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa.

Un experto en la técnica apreciará que no todos los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos debido a que el nitrógeno requiere un par libre disponible para la oxidación al óxido; un experto en la técnica reconocerá aquellos anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno que pueden formar N-óxidos. Un experto en la técnica también reconocerá que las aminas terciarias pueden formar N-óxidos. Los métodos sintéticos para la preparación de N-óxidos de anillos heterocíclicos y aminas terciarias son bien conocidos por un experto en la técnica que incluye la oxidación de anillos heterocíclicos y aminas terciarias con ácidos peroxi tales como ácido peracético cloroperbenzoico m-(MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de t-butilo, perborato de sodio, y dioxiranos tales como dimetil dioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos se han descrito extensamente y revisado en la bibliografía.

Un experto en la materia reconoce que, debido al medio ambiente y bajo condiciones de sales fisiológicas de los compuestos químicos están en equilibrio con sus formas de no sal correspondientes, las sales comparten la utilidad biológica de las formas de no sal. Así, una amplia variedad de sales de los compuestos de fórmula (I) son útiles para el control de plagas invertebradas (es decir, son veterinaria o agrícolamente adecuadas). Las sales de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición ácida con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, málico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluensulfónico o valérico. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo funcional de ácido tal como un ácido carboxílico o fenol, las sales incluyen también aquellas formadas con bases orgánicas o

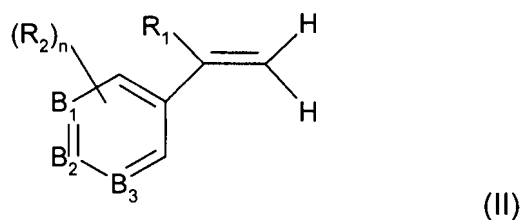
38

inorgánicas, tales como piridina, trietilamina o amoniaco, o amidas, hidruros, hidróxidos o carbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o de bario. De acuerdo con lo anterior, la presente invención comprende compuestos seleccionados de fórmula (I), N-óxidos y sales adecuadas veterinarias y agrícolamente aceptables de los mismos.

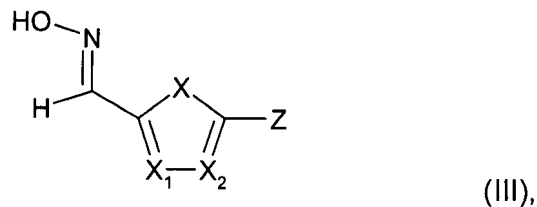
5

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, en analogía a los procesos como se bosqueja en la WO 2007/75459 en las páginas 29-31. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) se pueden preparar, por ejemplo, mediante cicloadición de un compuesto de fórmula

10



Con un óxido de nitrilo derivado de una oxima de fórmula



15

en donde B_1 - B_3 , R_1 , R_2 , X , X_1 , X_2 , y Z cada uno tiene el significado dado anteriormente.

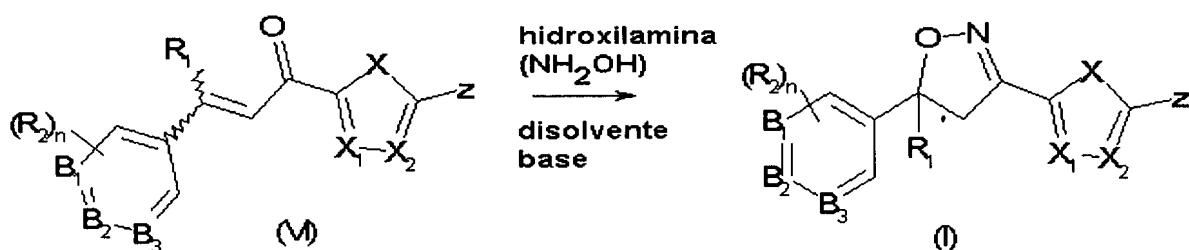
La reacción típicamente procede a través de la intermediación de un cloruro de hidroxiamilo generado in situ. En un procedimiento típico un reactivo de clorinación tal como hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida, o cloramina-T se combina con la oxima en la presencia de estireno. Dependiendo de las condiciones pueden ser necesarias las bases de amina tales como piridina o trietilamina. La reacción se puede desarrollar en una amplia variedad de disolventes que incluyen tetrahidrofurano, éter de dietilo, cloruro de metileno, dioxano, y tolueno con temperaturas óptimas que varían de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

20

25

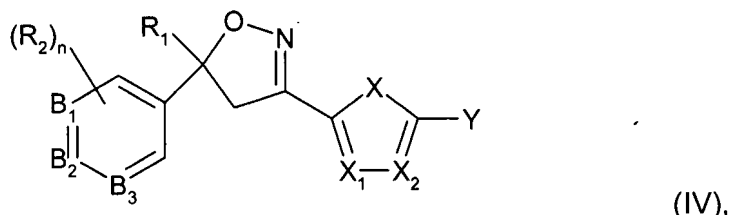
Los compuestos de fórmula (I) o (Ia) también se pueden preparar mediante un proceso en analogía de la WO2009/025983, en donde un compuesto de fórmula (VI) se pone en contacto con hidroxilamina y una base para formar un isoxazol de fórmula (I)

30



en donde B_1 - B_3 , R_1 , R_2 , X , X_1 , X_2 , Z y n cada uno tiene el significado dado anteriormente. La reacción se puede desarrollar como se describe en la WO2009/025983 en las páginas 29-31. En adición, rutas sintéticas para preparar el intermedio de fórmula (VI) se describen en forma similar en la WO2009/025983 en las páginas 31-34.

Los compuestos de fórmula (I) o (Ia), en donde Z es un anillo heterocíclico ligado a N de 5 miembros también se puede preparar mediante desplazamiento directo de un grupo saliente de fórmula



en donde B_1 - B_3 , R_1 , R_2 , X , X_1 y X_2 , cada uno tiene el significado dado anteriormente y Y es halógeno, por ejemplo Br o F , tosilo, triflato o nitro, con un compuesto de la fórmula



en donde Z' es un anillo heterocíclico azol, en la presencia de una base. Los anillos heterocíclicos azol típicos de fórmula (V) incluyen opcionalmente pirazoles sustituidos, imidazoles, triazoles y tetrazoles. Se pueden desplazar los bromuros con el uso de yoduro de cobre y un catalizador de paladio, ver por ejemplo Kanemasa et al., European Journal of Química orgánica, 2004, 695-709. Para desplazamiento directo de flúor la reacción se desarrolla típicamente en un disolvente aprótico polar tal como N,N -dimetilformamida o N,N -dimetilacetamida y en la presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio o potasio.

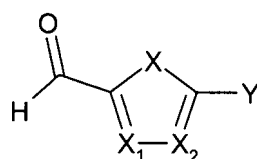
Otro proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) o (Ia), en donde Z es un grupo $-\text{C(W)}-\text{NR}_5\text{R}_6$, incluye la aminocarbonilación de un arilbromuro o yoduro de la fórmula anterior (IV), en donde Y es Br o I , con un amino compuesto HNR_5R_6 y CO . La reacción se lleva a cabo típicamente en la presencia de un catalizador de paladio bajo atmósfera de CO . Muchos catalizadores son útiles para este tipo de transformación; un catalizador típico es tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0). Los disolventes tales como 1,2-dimetoxietano, N,N -dimetilacetamida o tolueno son adecuados. Se puede conducir el método sobre un amplio rango de temperaturas,

10

por ejemplo de aproximadamente 25° C a aproximadamente 150° C, especialmente de 60 a 110° C.

Son conocidos los compuestos de fórmula (II), por ejemplo, de la WO 2006/49459 o se pueden preparar en analogía a los métodos descritos aquí.

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (III), por ejemplo, primero mediante toda la protección del grupo aldehído de un compuesto de fórmula



IIIa,

10

en donde X, X₁ y X₂ son cada uno como se describió anteriormente y Y es un grupo saliente como se describió anteriormente, por ejemplo, al convertir a un acetal cíclico, luego introducir un radical Z adecuado que reemplaza Y mediante métodos conocidos de los libros de química orgánica, después desproteger el aldehído y convertirlo a un compuesto hidroximinio de fórmula III en una forma como se conoce de WO 2007/75459.

15

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención son notables por su amplio espectro de actividad y son ingredientes activos valiosos para uso en el control de plagas. Ellos son particularmente adecuados en el control de ectoparásitos y a un cierto grado también para controlar endoparásitos sobre y en animales y en el campo de la higiene, mientras que sean bien tolerados por los animales de sangre caliente.

20

Los animales en el contexto de la invención son conocidos por incluir animales de sangre caliente que incluyen animales de granja, tal como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como pollos, pavos, pintadas y gansos, animales portadores de pieles como el visón, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como también animales de compañía tales como hurones, conejillos de india, ratas, hámster, gatos y perros, y también humanos.

25

En el contexto de la presente invención, se conocen ectoparásitos, por ser en particular insectos, ácaros (ácaros y garrapatas), y crustáceos (piojos de mar). Estos incluyen insectos de las siguientes órdenes: Lepidóptera, Coleóptera, Homóptera, Hemíptera, Heteróptera, Díptera, Dictióptera, Tisanóptera, Ortóptera, Anoplura, Sifonáptera, Mallophaga, Tisanura, Isóptera, Psocóptera e himenópteras. Sin embargo, los ectoparásitos que se pueden mencionar, en particular, son aquellos que causan problemas a los seres humanos o animales y llevan patógenos, por ejemplo, moscas, como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*,

30

35

u1

Cochliomyia hominivorax, Gasterophilus intestinalis, Oestrus ovis, moscas picadoras tales como Haematobia irritans irritans, Haematobia irritans exigua, Stomoxys calcitrans, tábanos (Tabánidos) con las subfamilias de Tabanidae tal como Haematopota spp. (por ejemplo Pluvialis Haematopota) y Tabanus spp, (por ejemplo Tabanus nigrovittatus) y Chrysopsinae como Chrysops spp. (por ejemplo, Chrysops caecutiens); Hippoboscids tales como Melophagus ovinus (garrapata de la oveja) la mosca tsetse tales como Glossinia spp.; otros insectos picadores, tales como Ceratopogonidae (mosquitos picadores), Simuliidae (moscas negras), Psychodidae (flebotomo), pero también insectos chupadores de sangre, por ejemplo, mosquitos, como el Anopheles spp, Aedes spp y Culex spp, pulgas, tales como Ctenocephalides felis y Ctenocephalides canis (pulgatas de perro y gato), 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), como Bovicola (Damalinia) ovis, Bovicola (Damalinia) bovis y otros Bovicola spp.. Los ectoparásitos incluyen también miembros del orden Acarina, tales como ácaros (por ejemplo, Chorioptes bovis, Cheyletiella spp., Dermatyssus gallinae, Ornithonyssus spp., Demodex canis, Sarcoptes scabiei, Ovis Psoroptes y Psorergates spp. y garrapatas. Representantes de garrapatas conocidos, por ejemplo, Boophilus, Amblyomma, Anocentor, Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma, Ixodes, Rhipiceptor, Margaropus, Rhipicephalus, Argas, Otobius y Ornithodoros y similares, que preferentemente infestan los animales de sangre caliente que incluyen animales de granja, como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como pollos, pavos, pintada y ganso, animales portadores de pieles como el visón, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como también animales de compañía, tales como hurones, conejillos de indias, ratas, hámster, gatos y perros, pero también los seres humanos.

25

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención son también activos contra todos o etapas de desarrollo individual de las plagas de animales que muestran sensibilidad normal, así como también aquellos que muestran resistencia a parasiticidas ampliamente utilizados. Esto es especialmente cierto para los insectos resistentes y miembros del orden acarina. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención se puede manifestar directamente en sí mismo, es decir da muerte a las plagas inmediatamente o después de que ha transcurrido algún tiempo, por ejemplo cuando ocurre la muda, o al destruir sus huevos, o indirectamente, por ejemplo reduciendo el número de huevos puestos y/o el índice de incubación, la buena eficacia corresponde a un índice de pesticida (mortalidad) de por lo menos 50 a 60%.

35

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden utilizar contra plagas de higiene, especialmente del orden Díptera de las familias Muscidae, Sarcophagidae, Anofilidae y Culicidae; los órdenes Ortóptera, Dictióptera (por ejemplo la familia Blattidae (cucarachas), tal como

Blatella germanica, Blatta orientalis, Periplaneta americana) e Himenóptera (por ejemplo las familias Formicidae (hormigas) y Vespidae (avispas).

De forma sorprendente, los compuestos de fórmula (I) son también efectivos contra ectoparásitos de peces, especialmente la subclase de Copepoda (por ejemplo orden de Sifonostomatoida (piojo de mar), siendo a la vez bien tolerados por los peces.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden utilizar contra plagas de higiene, especialmente del orden Díptera de las familias Sarcophagidae, Anophilidae y Culicidae; los órdenes Ortóptera, Dictióptera (por ejemplo la familia Blattidae) e Himenóptera (por ejemplo la familia Formicidae).

Los compuestos de la fórmula (I) también tienen eficacia sostenible en ácaros parasíticos e insectos de plantas. En el caso de arañuelas del orden acarina, ellos son efectivos contra huevos, ninfas y adultos de Tetranychidae (Tetranychus spp. y Panonychus spp.).

Ellos tienen alta actividad contra insectos sucking del orden Homóptera, especialmente contra plagas de las familias Aphididae, Delphacidae, Cicadellidae, Psyllidae, Loccidae, Diaspididae y Eriophydidae (por ejemplo arador de la vid en frutos cítricos); los órdenes Hemíptera, Heteróptera y Tisanóptera, y en los insectos que se alimentan de plantas de los órdenes Lepidóptera, Coleóptera, Díptera y Ortóptera.

Ellos son similarmente adecuados como insecticidas para el suelo contra plagas en el suelo.

Los compuestos de fórmula (I) son por lo tanto efectivos contra todas las etapas de desarrollo de insectos chupadores e insectos que se alimentan en cultivos tales como cereales, algodón, arroz, maíz, soya, papas, vegetales, fruta, tabaco, lúpulos, cítricos, aguacates y otros cultivos.

Los compuestos de fórmula I también son efectivos contra nemátodos de planta de las especies Meloidogyne, Heterodera, Pratylenchus, Ditylenchus, Radopholus, Rizoglyphus etc. Ciertos compuestos de la fórmula (I) parece ser también efectivos contra ciertas especies de helmintos.

Los helmintos son comercialmente importantes debido a que ellos causan serias enfermedades en mamíferos y aves de corral, por ejemplo ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, asnos, camellos, perros, gatos, conejos, conejillos de indias, hámster, pollos, pavos, pintadas y otras aves de cría, así como de aves exóticas. Los nemátodos típicos son: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Charbertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria,

u3

Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris y Parascaris. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de Fasciolidae, especialmente Fasciola hepatica.

La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención corresponde a un índice de mortalidad de por lo menos 50-60% de las plagas mencionadas, más preferiblemente a un índice de mortalidad sobre el 90%, más preferiblemente a 95-100%. Los compuestos de fórmula (I) se emplean preferiblemente interna y externamente en forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes convencionalmente utilizados en la técnica de la formulación y se pueden procesar por lo tanto en una forma conocida para dar, por ejemplo, formulaciones líquidas (por ejemplo vertido en cruz, vertido en dorso, en aerosol, emulsiones, suspensiones, soluciones, concentrados emulsificables, concentrados en solución), formulaciones semisólidas (por ejemplo cremas, ungüentos, pastas, geles, preparaciones liposómicas) y preparaciones sólidas (por ejemplo comprimidos de aditivos de alimento que incluyen por ejemplo cápsulas, polvos que incluyen polvos solubles, gránulos, o incrustaciones del ingrediente activo en sustancias poliméricas, como implantes y micropartículas). Como con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos propuestos y las circunstancias que prevalecen.

La formulación, es decir preparaciones que contienen el ingrediente activo de fórmula (I), o combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos, y opcionalmente se produce un adyuvante sólido, semisólido o líquido, en una forma conocida per se, por ejemplo al mezclar íntimamente, amasar o dispersar los ingredientes activos con composiciones de excipientes, por lo cual la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación se deben tomar en consideración.

Los disolventes en cuestión pueden ser: alcoholes (alifático y aromático), tal como bencilalcohol, etanol, propanol, isopropanol o butanol, alcoholes grasos, tales como alcohol oleico y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol éter, etilenglicol, etilenglicol monometilo o -etil éter y butil dioxitol, carbonatos, tales como carbonato de propileno, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o diacetanol alcohol y polietilenoglicoles, tales como PEG 300. En adición, las composiciones pueden comprender disolventes polares fuertes, tales como N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, o agua, ésteres de ácido graso, tales como etil oleato o isopropilpalmitato, aceites vegetales, tales como aceite de colza, ricino, coco, o soya, mono-, di-, triglicéridos sintéticos similares por ejemplo gliceril monoestearato y triglicéridos de cadena media y también, si es apropiado, aceites de silicona. Los ingredientes mencionados también pueden servir como portadores para formas de aplicación particuladas.

Como ingredientes que construyen la estructura resp. a base de ungüento se pueden utilizar los siguientes excipientes: sustancias basadas en petróleo, tales como Vaselina o

u u

parafinas, bases hechas de lanolina, como por ejemplo lanolina o alcoholes de lanolina, polietilenoglicoles como por ejemplo macrogles y bases lípidas como por ejemplo fosfolípidos o triglicéridos, tales como aceites vegetales hidrogenados.

5 También se puede requerir el uso de emulsificantes, agentes de humectación y agentes de rociado, en general, lecitinas como lecitina de soya, sales de ácidos grasos con metales alcalinotéreos y alcalinos, sulfatos de alquilo como sulfato cetilestearil de sodio, colatos, alcoholes grasos como cetil alcohol, esteroides como colestesterol, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán como polisorbato 20, ésteres de ácido graso de sorbitán como mono
10 laureato de sorbitán, ésteres de ácido graso y alcohol éteres grasos de polioxietileno como poloxil oleil éter, copolímero de bloque de polioxietileno polioxipropileno como por ejemplo Pluronic™, ésteres de sacarosa como de sacarosa ésteres de ácido graso de poliglicerilo como oleato de poliglicerol y de ácido graso como por ejemplo oleato de etilo o isopropilmiristato.

15 Las formulaciones pueden también incluir agentes de gelificación y rigidización, como por ejemplo derivados de ácido poliacrílico, éteres de celulosa, polivinil alcoholes, polivinilpirrolidonas y dióxido de silicio disperso fino.

Como agentes poliméricos con propiedades de liberación controladas, se pueden aplicar
20 derivados hechos mediante por ejemplo ácido poliláctico, ácido coglicólico poliláctico, poliortoéster, carbonato de polietileno, poli anhídridos y almidón y matrices basadas en PVC.

Puede ser necesaria la adición de mejoradores de penetración como cetonas, sulfóxidos, amidas, ésteres de ácido graso y alcoholes grasos.

25 También se pueden agregar conservantes como ácido sórbico, bencil alcohol y parabenos, y antioxidantes como por ejemplo alfa tocoferol.

También se puede aplicar el ingrediente activo o combinaciones del ingrediente activo
30 en cápsulas, como cápsulas de gelatina dura o cápsulas blandas.

Los aglutinantes para comprimidos y bolo pueden ser sustancias naturales poliméricas modificadas que son solubles en agua o en alcohol, tal como almidón, celulosa o derivados de proteína (por ejemplo metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, proteínas tales
35 como zeína, gelatina y similares), así como también polímeros sintéticos, tales como polivinil alcohol, polivinil pirrolidona etc. Los comprimidos también contienen rellenos (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa etc.), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio), deslizantes (por ejemplo dióxido de sílice coloidal) y desintegrantes (por ejemplo derivado de celulosa) y recubrimientos resistentes a ácido, como por ejemplo ésteres de ácido
40 acrílico.

45

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden utilizar solos o en combinación con otros biocidas. Ellos se pueden combinar con pesticidas que tienen la misma esfera de actividad por ejemplo para incrementar actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad por ejemplo para ampliar el rango de actividad. Este también puede ser sensible al agregar los denominados repelentes. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de fórmula (I) que tiene una eficacia particular como adulticida, es decir que es efectivo en particular contra la etapa de adulto de los parásitos objetivo, puede ser muy ventajosa la adición de un pesticida que en cambio ataca las etapas juveniles de los parásitos, o viceversa. En esta forma, se cubrirá la mayor parte de estos parásitos que producen gran perjuicio económico. Más aún, esta acción contribuirá sustancialmente para evitar la formación de resistencia. También se pueden conducir muchas combinaciones para efectos sinérgicos, es decir se puede reducir la cantidad total de ingrediente activo, que es deseable desde un punto de vista biológico. Los grupos preferidos de socios de combinación y especialmente socios de combinación preferidos se denominan en lo siguiente, por lo cual las combinaciones pueden contener uno o más de estos socios en adición a un compuesto de fórmula (I).

Los socios adecuados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo que varía de actividad, que se nombra en los siguientes y se ha conocido por la persona experta en la técnica durante un largo tiempo, por ejemplo inhibidores de síntesis de quitina, reguladores de crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de amplia banda, acaricidas de amplia banda y nematocidas; y también los antihelmínticos bien conocidos y sustancias que disuaden insectos y/o ácaros, dichos repelentes o separadores. Ejemplos no limitantes de insecticidas y acaricidas adecuados se mencionan en la WO 2009/071500, compuestos Nos. 1-284 en las páginas 18-21. Ejemplos no limitantes de antihelmínticos adecuados se mencionan en la WO 2009/071500, compuestos (A1) - (A31) en la página 21. Ejemplos no limitantes de repelentes y separadores adecuados se mencionan en la WO 2009/071500, compuestos (R1) -(R3) en la página 21 y 22. Ejemplos no limitantes de sinérgicos adecuados se mencionan en la WO 2009/071500, compuestos (S1) -(S3) en la página 22.

Los dichos socios en la mezcla son mejor conocidos por los especialistas en este campo. La mayoría se describen en diferentes ediciones del Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, y otros en las varias ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA o en la bibliografía de patentes.

Como una consecuencia de los anteriores detalles, un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con una preparación combinación para el control de parásitos en animales de sangre caliente, caracterizada en que contiene, en adición a un compuesto de fórmula (I), por lo menos un ingrediente activo adicional que tiene la misma o diferente esfera de

u b

actividad y por lo menos un portador fisiológicamente aceptable. La presente invención no se restringe a combinaciones dobles.

Como una regla, las composiciones de insecticida y acaricida de acuerdo con la invención contienen 0.1 a 99 % en peso, especialmente 0.1 a 95 % en peso de uno o más ingredientes activos de fórmula (I), 99.9 a 1 % en peso, especialmente 99.8 a 5 % en peso de una mezcla sólida o líquida, que incluye 0 a 25 % en peso, especialmente 0.1 a 25 % en peso de un tensoactivo. La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales a ser tratados puede tener lugar tópicamente, peroralmente, parenteralmente o subcutáneamente, la composición que está presente, por ejemplo, en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, (empapados), polvos, comprimidos, bolos, cápsulas, pastillas masticables, collares, etiquetas de oreja y formulaciones de vertido. Se sabe que las formulaciones tópicas preferidas se refieren a una solución lista para uso en forma de una formulación para vertido en cruz, vertido en dorso o en aerosol que consiste frecuentemente de una dispersión o suspoemulsión o una combinación de ingrediente activo y auxiliares de aspersión. Se sabe que la expresión métodos para vertido en cruz o vertido en dorso se refiere a un concentrado listo para uso destinado a ser aplicado tópicamente y localmente sobre el animal. Esta clase de formulación está destinada a ser aplicada directamente a un área relativamente pequeña del animal, preferiblemente en el espalda y muslo del animal o en uno o varios puntos a lo largo de la línea de espalda y muslo. Se aplica a un bajo volumen de aproximadamente 0.05 a 1 ml per kg, preferiblemente aproximadamente 0.1 ml per kg, con un volumen total de 0.1 a 100 ml per animal, preferiblemente limitado a un máximo de aproximadamente 50 ml. Sin embargo, ni qué decir del volumen total a ser adaptado al animal que está en necesidad del tratamiento y que será claramente diferente, por ejemplo, en gatos jóvenes y en ganado. Esta formulación para vertido en dorso y vertido en cruz para rociar todo el animal dando protección o tratamiento a casi cualquier parte del animal. Aún se lleva a cabo de tal manera al aplicar un hisopo o rociado de la formulación para vertido en dorso o vertido en cruz a un área relativamente pequeña del pelo, uno observa que la sustancia activa se dispersa casi automáticamente sobre amplias áreas de la piel debido a la naturaleza de la propagación de los componentes en la formulación y ayudada por los movimientos del animal.

Las formulaciones para vertido en dorso o vertido en cruz adecuadas contienen portadores, que promueven la propagación rápida sobre la superficie de la piel o en el pelo del animal anfitrión, y son generalmente relacionados como aceites de propagación. Los portadores adecuados son por ejemplo soluciones aceitosas; soluciones alcohólicas e isopropanólicas tales como soluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleico; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oxalato de ácido laúrico, ácido oleico éster de oleilo, éster de decilo de ácido oleico, laurato de hexilo, oleato oleilo, oleato decilo, ésteres de ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de C₁₂-C₁₈ de longitud de cadena; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como ftalato dibutilo,

47

isofталato diisopropilo, éster dediisopropilo de ácido adípico, adipato de di-n-butilo o también soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso que este adicionalmente presente un agente de dispersión, tal como uno conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilenglicol y los éteres y ésteres de los mismos, propilenglicol o triglicéridos sintéticos.

Las soluciones aceitosas incluyen por ejemplo aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de pino, aceite de linaza o aceite de ricino. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en forma epoxidizada. También se pueden utilizar parafinas y aceites de silicona.

Una formulación para vertido en dorso o vertido en cruz generalmente contiene 1 a 98.9 % en peso de un compuesto de fórmula (I), 0.1 a 80 % en peso de agente de dispersión y 1 a 98.9 % en peso de disolvente. El método para vertido en dorso o vertido en cruz es especialmente ventajoso para uso en animales en manada tales como ganado, caballos, ovejas o cerdos, en el que es difícil o consume tiempo tratar a todos los animales oralmente o mediante inyección. Debido a su simplicidad, por supuesto también se puede utilizar este método para todos los otros animales, que incluyen animales domésticos individuales o mascotas, y es en gran medida favorecido por los poseedores de los animales, ya que se puede llevar a cabo a menudo sin la presencia del veterinario.

Aunque se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final a menudo utilizará formulaciones diluidas. Sin embargo, esto depende del modo de administración. Se pueden utilizar más a menudo productos administrados oralmente en forma diluida o como aditivos de para alimento, aunque las formulaciones vertido en dorso y vertido en cruz son normalmente concentrados listos para uso.

Tales composiciones pueden también contener aditivos adicionales, tales como estabilizadores, agentes antiespumación, reguladores de viscosidad, agentes aglutinantes o agentes de pegajosidad, así como también otros ingredientes activos, con el fin de lograr efectos especiales.

Las composiciones insecticidas y acaricidas de este tipo, que se utilizan por el usuario final, forman similarmente un constituyente de la presente invención.

En cada uno de los procesos de acuerdo con la invención para control de plagas o en cada una de las composiciones para controlar plagas de acuerdo con la invención, se pueden utilizar los ingredientes activos de fórmula (I) en todas sus configuraciones estéricas o en mezclas de las mismas.

48

La invención también incluye un método para proteger profilácticamente animales, especialmente ganado productivo, animales domésticos y mascotas, contra helmintos parasíticos, que se caracterizan porque los ingredientes activos de fórmula (I) o las formulaciones de ingrediente activo preparadas de estas se administran a los animales como un aditivo para el alimento, o para las bebidas o también en forma líquida o sólida, oralmente o mediante inyección o parenteralmente. La invención también incluye los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención para uso en uno de los dichos procesos.

Los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar la invención sin restringirla, el término ingrediente activo representa cualquier sustancia como se describe en los ejemplos de preparación.

En particular, las formulaciones preferidas se hacen como sigue:

(% = por ciento en peso)

Ejemplos de Formulación

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

El ingrediente activo se disuelve en cloruro de metileno, se rocía en el portador y el disolvente se concentra posteriormente mediante evaporación bajo vacío. Los granulado de esta clase se pueden mezclar con el alimento para animal.

(ii)	ingrediente activo	3 %
	polietilenglicol (mw 200)	3 %
	caolín	94 %
	(mw = peso molecular)	

El ingrediente activo molido finamente se aplica eventualmente en un mezclador con el caolín que se ha humedecido con polietilenglicol. En esta forma, se obtienen gránulos recubiertos libres de polvo.

2.	comprimidos o bolos	
I	ingrediente activo	33.00 %
	metilcelulosa	0.80 %

49

ácido silícico, altamente disperso	0.80 %
almidón de maíz	8.40 %

5	II	lactosa, crist.	22.50 %
		almidón de maíz	17.00 %
		celulosa microcrist.	16.50 %
		estearato de magnesio	1.00 %

I Se agita metilcelulosa en agua. Después que el material se ha hinchado, se agita ácido silícico en y la mezcla se suspende homogéneamente. Se mezclan el ingrediente activo y el almidón de maíz. La suspensión acuosa se trabaja en esta mezcla y amasar a una pasta. La masa resultante se granula a través de un tamiz de 12 M y se seca.

15 II Se mezclan todos los 4 excipientes a fondo.

III Las mezclas obtenidas preliminarmente de acuerdo con I y II se mezclan y se presionan en comprimidos o bolos.

20	3.	Inyectables	
	A.	Vehículo aceitoso (liberación lenta)	
	(i)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
		aceite de cacahuete	ad 100 ml
	(ii)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
		aceite de sésamo	ad 100 ml

25 Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del aceite mientras se agita y, si se requiere, con calentamiento gentil, luego después de enfriamiento se hace al volumen deseado y se filtra esteriliza a través de filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0.22 µm.

30	B	Disolvente miscible en agua (índice promedio de liberación)	
	(i)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
		4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	40 g
35		1,2-propanodiol	ad 100 ml
	(ii)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
		glicerol dimetil cetil	40 g
		1,2-propanodiol	ad 100 ml

40

50

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del disolvente mientras se agita, se hace al volumen deseado y se filtra esterilizando a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0.22 µm.

5 C. Solubilizado acuoso (liberación rápida)

	(i)	ingrediente activo	0,1-1,0 g
		aceite polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno)	10 g
		1,2-propanodiol	20 g
10		bencil alcohol	1 g
		agua ad. inject.	ad 100 ml
	(ii)	ingrediente activo	0.1-1.0 g
		monoleato de sorbitán polietoxilatado (20 unidades de óxido de etileno)	8 g
15		4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	20 g
		bencil alcohol	1 g
		agua ad. inject.	ad 100 ml

20 Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los disolventes y el tensoactivo, y se hace con agua al volumen deseado. La filtración estéril a través de un filtro de membrana apropiado de 0.22 µm de tamaño de poro.

4. Vertido dorsal

25	(i)	ingrediente activo	5 g
		miristato de isopropilo	10 g
		isopropanol	ad 100 ml
	(ii)	ingrediente activo	2 g
30		laurato de hexilo	5 g
		triglicérido de cadena media	15 g
		etanol	ad 100 ml
	(iii)	ingrediente activo	2 g
35		oleato oleilo	5 g
		N-metil-pirrolidona	40 g
		Isopropanol	ad 100 ml

5. Vertido en cruz

40

51

	(i)	ingrediente activo	0-15 g
		dietilenglicol monoetiléter	ad 100 ml
5	(ii)	ingrediente activo	10-15 g
		palmitato de octilo	10 g
		isopropanol	ad 100 ml
10	(iii)	ingrediente activo	10-15 g
		isopropanol	20 g
		bencil alcohol	ad 100 ml
	6.	en Aerosol	
15	(i)	ingrediente activo	1 g
		isopropanol	40 g
		carbonato de propileno	ad 100 ml
20	(ii)	ingrediente activo	1 g
		propilenglicol	10 g
		isopropanol	ad 100 ml

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

Las composiciones también pueden contener aditivos adicionales, tales como estabilizadores, por ejemplo aceites vegetales apropiadamente epoxidados (aceite de coco epoxidado, aceite de colza, o aceite de soya); antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de viscosidad, aglutinantes, agentes de pegajosidad, así como también fertilizantes u otros ingredientes activos para lograr efectos especiales.

Sustancias biológicamente activas adicionales o aditivos, que son neutrales hacia los compuestos de fórmula (I) y no tiene efecto dañino sobre el animal anfitrión a ser tratado, así como también se pueden agregar sales minerales o vitaminas, a las composiciones descritas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. La letra 'h' se establece para hora. Los materiales de partida son concocidos y disponibles parcial y comercialmente o se pueden producir en analogía a métodos conocidos per se.

El análisis de las muestras purificadas es en cada caso hecho done utilizando un sistema Waters Autopurification (HPLC/MS) con una columna de fase inversa (Daisogel SP-120-ODS-AP 5µm, 150X3mm) de Bischoff, Leonberg, Alemania. Se caracterizan las muestras

52

por m/z y tiempo de retención. Los tiempos de retención dados anteriormente se relacionan en cada caso con el uso de un sistema de disolvente que comprende dos disolventes diferentes, disolvente A: H₂O + 0.01% de HCOOH, y disolvente B: CH₃CN + 0.01% de HCOOH). Se emplean dichos dos disolventes A y B en una velocidad de flujo de 2.00 ml/min con un gradiente que depende del tiempo como se da en la Tabla:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0.5	10	90
1.0	26	74
1.5	40	60
2.0	53	47
2.5	64	36
3.0	74	26
3.5	81	19
4.0	87	13
4.25	90	10
4.5	92	8
4.75	93	7
5.0	94	6
5.5	95	5
6.5	95	5

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico. (Compuesto 1.8 en la Tabla 1)

Etapa A: 3,3,3-Trifluoropropeno (3.2 g), carbonato de potasio (4.6 g) y cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (0.2 g) se agrega a una solución de ácido 3,5-diclorofenilborónico en THF (20 ml) bajo nitrógeno. Después de 3 horas a reflujo, la reacción se apaga con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica luego se extrae con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo. El producto crudo se purifica sobre gel de sílice (35x45 mm) utilizando heptano (150 ml) como eluyente para proporcionar 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (2.7 g), como aceite incoloro. MS (HPLC/MS): sin ionización. Tiempo de retención: 5.10 min.

Etapa B: Se agrega etilenglicol (2.18 ml) y ácido p-toluenosulfónico (0.74 g) a una solución de 2-brom-3-metil-5-formiltiofeno (4.0 g) en tolueno (98 ml) en un aparato Dean-Stark. Después de 18 horas a reflujo, la reacción se apaga con agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se

53

secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica sobre un HPLC semipreparativo para proporcionar 2-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3]dioxolano (4.04 g) como un aceite amarillo. MS (HPLC/MS): 250 (MH^+). Tiempo de retención: 4.02 min.

5 Etapa C: Se agrega BuLi (5.78 ml, 2.5M en THF) a una solución de 2-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-[1,3]dioxolano (3.0 g) en THF (120 ml) a -78°C . Después de 1 hora a -78°C , se burbujea gentilmente CO_2 a la solución de reacción durante 1 hora. Luego se agrega una solución saturada de cloruro de amonio (48 ml) y la reacción se calienta lentamente hasta temperatura ambiente. Se agrega HCl (1N) hasta que se alcanza $\text{pH} = 1$ y la mezcla de
10 reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica sobre un HPLC semipreparativo para proporcionar ácido 5-[1,3]dioxolan-2-il-3-metil-tiofen-2-carboxílico (957 mg) como un sólido amarillento. MS (HPLC/MS): 215 (MH^+). Tiempo de retención: 2.28 min.

15 Etapa D: Se agrega Piridina (0.90 ml) y cloruro de tionilo (0.54 ml) a una solución de ácido 5-[1,3]dioxolan-2-il-3-metil-tiofen-2-carboxílico (400 mg) en THF (9 ml). Después de 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El producto crudo se disuelve en diclorometano (6 ml) y se agrega a una solución de 3,3,3-trifluoroetilamina (0.28 g) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina, 0.52 ml) en diclorometano (6 ml). Después de 1 hora a
20 temperatura ambiente, la reacción se apaga con una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla de reacción se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se extraen con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo para proporcionar (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 5-[1,3]dioxolan-2-il-3-metil-tiofen-2-carboxílico (491 mg) como un aceite marrón. El producto crudo obtenido se utiliza
25 sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 296 (MH^+). Tiempo de retención: 2.85 min.

Etapa E: Se agrega HCl (2N, 4 ml) a una solución de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 5-[1,3]dioxolan-2-il-3-metil-tiofen-2-carboxílico (450 mg) en acetona (10 ml). Después de 4 horas a 50°C y una noche a temperatura ambiente, la reacción se apaga con agua. La mezcla de
30 reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica sobre un HPLC semipreparativo para proporcionar (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 5-formil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (196 mg) como un aceite amarillento. MS (HPLC/MS): 252 (MH^+). Tiempo de retención: 2.54 min.

35 Etapa F: Se agrega acetato de sodio (90 mg) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (60 mg) y (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 5-formil-3-metil-tiofen-2-carboxílico (190 mg) en THF (5 ml), agua (1 ml) y DMSO (1 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con agua. La mezcla de reacción se extrae tres veces con
40 acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in

54

vacuo para proporcionar (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 5-(hidroxiimino-metil)-3-metil-tiofen-2-carboxílico. El producto crudo obtenido (206 mg, aceite amarillento) se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 267 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.56 min y 2.64 min (dos diaestereoisómeros).

5

Etapa G: Se premezclan Clorox (4%, 1.02 ml) y NaOH (1N, 0.1 ml) y luego se agrega a una solución de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 5-(hidroxiimino-metil)-3-metil-tiofen-2-carboxílico (200 mg) y 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (170 mg, ejemplo 1, Etapa A) en THF (3 ml) y éter de dietilo (3 ml) a 5° C. Luego se remueve el baño frío. Después de 21 horas, se agrega agua y la mezcla de reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica sobre un HPLC semipreparativo para proporcionar (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (56 mg) como aceite amarillo claro. MS (HPLC/MS): 505 (MH⁺). Tiempo de retención: 4.38 min.

15

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de 4-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-piridina. (Compuesto 1.45 en la Tabla 1)

20

Etapa A: Se agrega cloruro de acetilo (7.09 g) a una suspensión de AlCl₃ (11.53 g) en diclorometano (310 ml) a 0° C. Después de 45 minutos a 0° C, se agrega 2-bromo-3-metiltiofeno (5.0 g) en forma de gota. Después de 1 hora a 0° C, la reacción se apaga al agregar agua (100 ml). La mezcla se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (180 g) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano (1:6) para proporcionar 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-etanona (3.5 g) como un sólido marrón.

25

Etapa B: Se agrega LiH (2.06 g) a una solución de 3',5'-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (48.0 g) y 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-etanona (30.3 g) en THF (1000 ml). Después de 2 horas a 60° C se agrega MTBE (300 ml) y la mezcla de reacción se vierte en agua (500 ml) a 0° C. La fase orgánica se extrae con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo para proporcionar 71.2 g de 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

35

Etapa C: Se agrega anhídrido trifluoroacético (27.1 ml) en forma de gota a una solución de 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona (63.9 g) y trietilamina (38.5 ml) en diclorometano (900 ml). Después de 2 horas a temperatura

40

SS

ambiente, la reacción se diluye con agua. La mezcla de reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una vez con una solución acuosa saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra in vacuo para proporcionar 72.3 g de (E/Z)-1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ona. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapa D: Se agregan NaOH (13.6 g) y clorhidrato de hidroxilamina (9.8 g) a una solución de (E/Z)-1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ona (62.7 g) en etanol (500 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra in vacuo. se agrega acetato de etilo al residuo. La fase orgánica se extrae con una solución acuosa saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (2000 g) eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (100:0 a 95:5) para proporcionar 3-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (41.6 g, compuesto 1.9 en la Tabla 1) como un sólido marrón.

Etapa E: Se agrega ácido piridina-4-borónico (30 mg) a una solución de 3-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (100 mg), K_2CO_3 (90 mg) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg) en una mezcla de THF y agua (0.4 ml, 9:1). Después de 22 horas a 70°C , la reacción se apaga con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica sobre un HPLC semipreparativo para proporcionar 4-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-piridina (40 mg) como aceite incoloro. MS (HPLC/MS): 457 (MH⁺). Tiempo de retención: 5.20 min.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la preparación de 1-benzil-4-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-1H-[1,2,3]triazol. (Compuesto 1.46 en la Tabla 1)

Etapa A: Se agrega trimetilsililacetileno (16 ml) a una solución de 1-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-etanona (16.9 g, ejemplo 1, etapa A), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3.78 g), CuI (1.46 g) y trietilamina (16 ml) en DMF (15 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante filtración sobre un tapón de gel de sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar 1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-etanona (18.2 g) como sólido amarillo. Se utiliza el compuesto sin purificación adicional.

Etapa B: Se agrega LiH (1.72 g) a una solución de 3',5'-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (26.6 g) y 1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-etanona (18.2 g) en THF (100 ml). Después de 30 minutos a 60° C se agrega MTBE (200 ml) y la mezcla de reacción se vierte en agua (30 ml) a 5° C. La fase orgánica se extrae con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se
 5 seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo para proporcionar 3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-butan-1-ona (20.7 g). El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapa C: Se agrega anhídrido trifluoroacético (8.46 ml) en forma de gota a una solución
 10 de 3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-butan-1-ona (20.7 g) y trietilamina (12.0 ml) en diclorometano (40 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluye con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran in vacuo para proporcionar (E/Z)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-1-(4-metil-5-
 15 trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-but-2-en-1-ona (17.6 g) como un aceite marrón. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapa D: Se agregan NaOH (3.66 g) y clorhidrato de hidroxilamina (2.65 g) a una solución de (E/Z)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-1-(4-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiofen-2-il)-but-
 20 2-en-1-ona (17.6 g) en etanol (120 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente la reacción se apaga con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica sobre un HPLC semipreparativo para proporcionar 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(5-etinil-4-metil-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (6.32 g) como un
 25 sólido rojo. Punto de fusión 105° C - 107° C.

Etapa E: Se agrega CuI (47 mg) a una solución de bencilazida (33 mg), DIPEA (1.05 ml) y 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(5-etinil-4-metil-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (100 mg) en DMF (2.0 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con una
 30 solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica sobre un HPLC semipreparativo para proporcionar 1-benzil-4-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-il}-1H-[1,2,3]triazol (34 mg) como una espuma amarillenta. MS (HPLC/MS): 537 (MH⁺). Tiempo de retención: 5.04 min.

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la preparación de [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico. (Compuesto 1.28 en la Tabla 1)

57

Etapa A: Se agrega DIPEA (15 ml) a una solución de N-(tert-butoxicarbonil)glicina (5.0 g), PYBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, 16.3 g) y 2,2,2-trifluoretilamina (2.47 ml) en diclorometano (48 ml). Después de 24 horas a temperatura ambiente, la reacción se apaga con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con HCl (2M), Na₂CO₃ (1M) y una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna (450 g) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (2:3 a 3:2) para proporcionar éster de terc-butilo de ácido [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-carbámico (3.89 g).

Etapa B: Se agrega ácido trifluoroacético (23.4 ml) en forma de gota a una solución de éster de terc-butilo de ácido [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-carbámico (3.89 g) en diclorometano (75 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. El aceite crudo se purifica mediante cristalización in dietiléter para proporcionar trifluoroacetato de (2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil-amonio (4.12 g) como un sólido blanco.

Etapa C: Se agrega cloruro de etilmagnesio (10.9 ml, 2M en THF) durante 30 minutos a una solución de 3-(5-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (10.0 g, Ejemplo 2, etapa D) en THF (15 ml) a 0° C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se agrega una solución de etilcianoformato (2.81 g) en THF (15 ml) a la mezcla de reacción. Después de 40 minutos, la reacción se apaga con una solución acuosa saturada de NH₄Cl en agua. La mezcla se extrae tres veces con MTBE. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica sobre un HPLC semipreparativo para proporcionar éster de etilo de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (5.6 g) como un aceite amarillento.

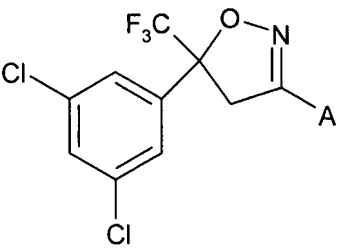
Etapa D: Se agrega LiOH (3.2 g) a una solución de éster de etilo de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (9.88 g) en una mezcla de THF y agua (240 ml, 9:1). Después de 16 horas a temperatura ambiente, se agrega LiOH (1.05 g) y THF (150 ml). La mezcla de reacción se calienta a 50° C durante 10 horas. Se agrega HCl (2N) a la mezcla de reacción hasta que se obtiene pH 1-2. La mezcla luego se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran in vacuo para proporcionar ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (9.3 g) como resina marrón. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapa E: Se agrega DIPEA (0.246 ml) a una solución de trifluoroacetato de (2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil-amonio (0.170 g, Ejemplo 4, etapa B), PYBOP (0.270 g), y ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (0.2 g)

58

en diclorometano (3 ml) a 0° C. Después de 30 minutos a temperatura ambiente la reacción se apaga con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica sobre un HPLC de fase inversa semipreparativo para proporcionar [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico (8.73 g) como una espuma beige. MS (HPLC/MS): 562 (MH⁺). Tiempo de retención: 3.94 min.

Las sustancias mencionadas en la siguiente Tabla 1 se preparan de forma análoga a los métodos anteriormente descritos. Los compuestos son de fórmula



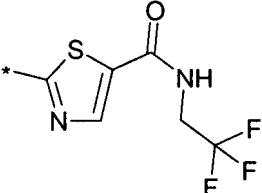
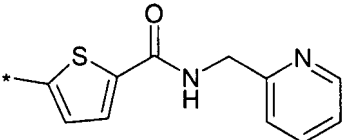
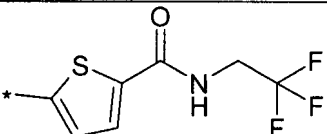
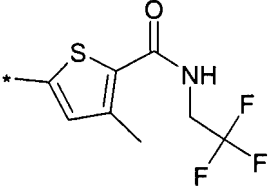
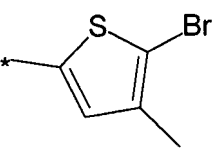
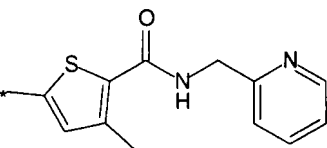
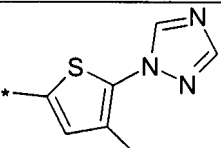
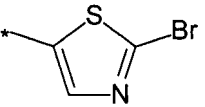
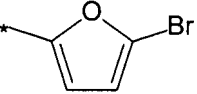
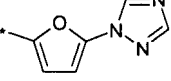
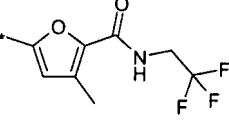
en donde el significado de A se da en la Tabla 1.

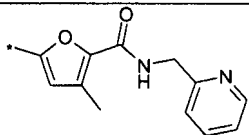
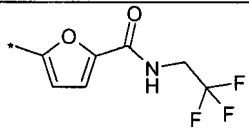
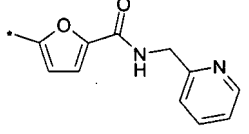
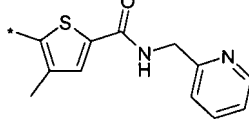
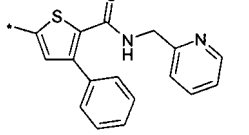
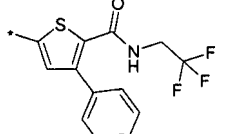
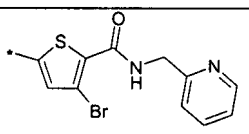
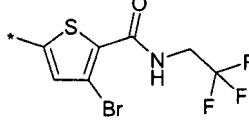
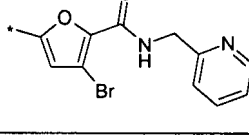
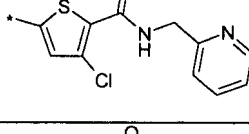
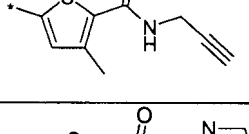
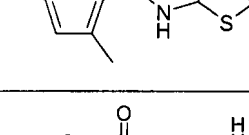
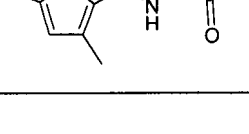
Los siguientes datos físicos se obtienen de acuerdo con el proceso de caracterización HPLC/MS descrito anteriormente. Los valores del punto de fusión se indican en ° C.

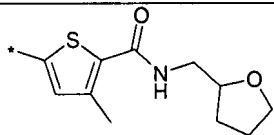
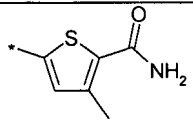
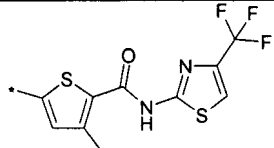
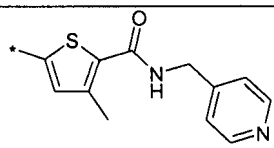
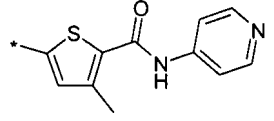
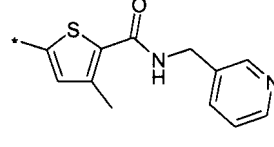
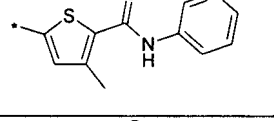
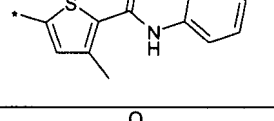
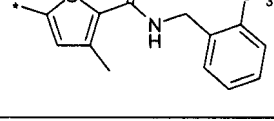
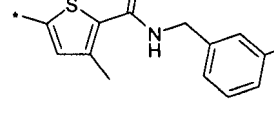
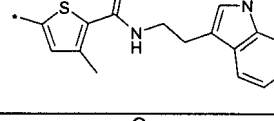
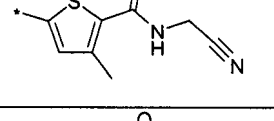
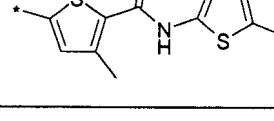
Tabla 1:

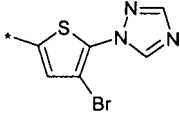
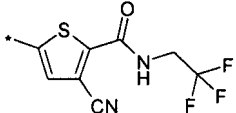
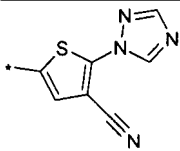
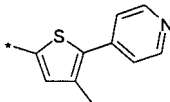
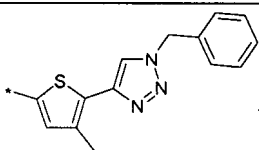
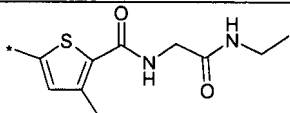
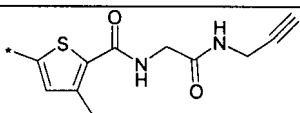
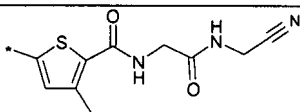
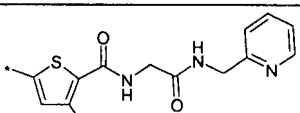
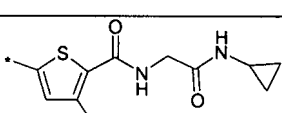
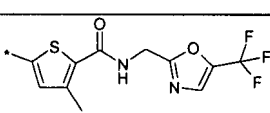
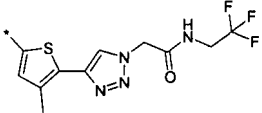
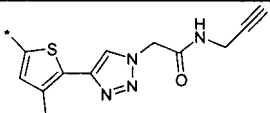
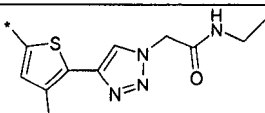
Compuesto No.	A	EM _{calc} d	m/z	R _t [min]	P.f. [° C]
1.1		443	-	5.85	aceite
1.2		432	433	4.17	178-180
1.3		505	506	5.17	-
1.4		433	434	5.04	-

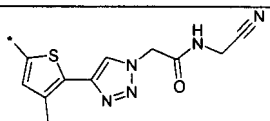
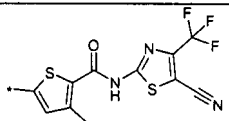
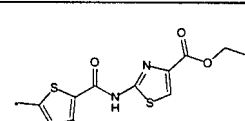
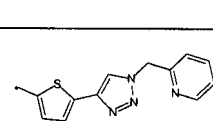
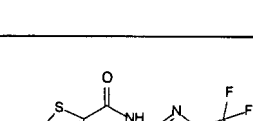
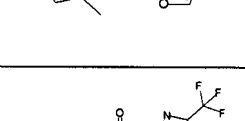
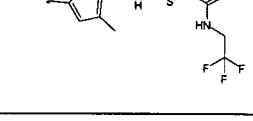
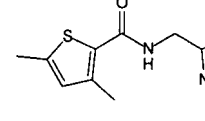
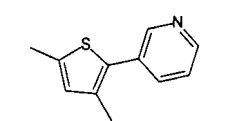
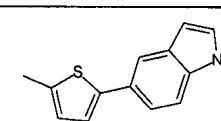
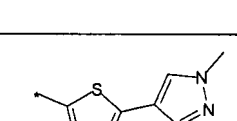
59

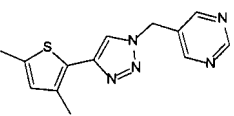
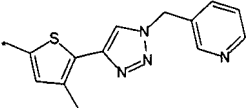
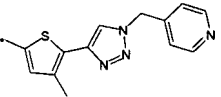
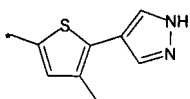
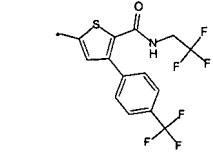
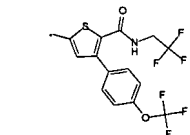
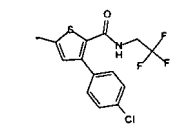
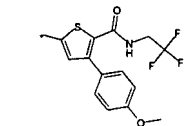
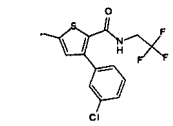
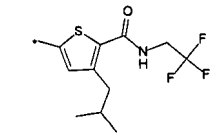
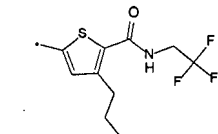
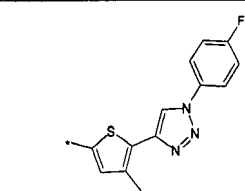
1.5		491	492	4.31	-
1.6		499	500	3.85	espuma
1.7		490	491	4.38	aceite
1.8		504	505	4.38	aceite
1.9		457	-	5.57	aceite
1.10		513	514	4.48	aceite
1.11		446	447	4.22	aceite
1.12		444	445	4.82	aceite
1.13		427	-	4.58	76-78
1.14		416	417	3.91	-
1.15		488	489	4.28	aceite

1.16		497	498	3.74	-
1.17		474	475	4.32	aceite
1.18		483	484	3.72	-
1.19		513	514	4.41	resina
1.20		575	576	4.51	aceite
1.21		566	-	4.72	aceite
1.22		577	578	4.50	aceite
1.23		568	569	4.49	aceite
1.24		561	562	4.13	-
1.25		533	534	4.27	-
1.26		460	461	4.11	187-190
1.27		505	506	4.38	resina
1.28		561	562	3.94	resina

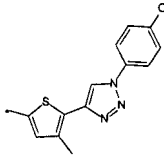
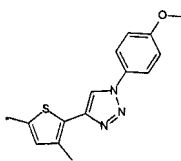
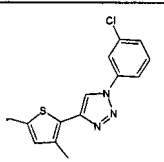
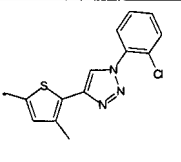
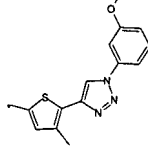
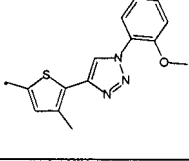
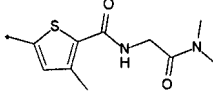
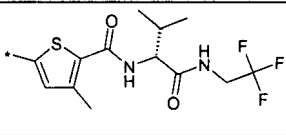
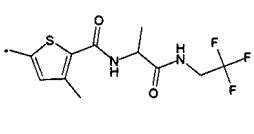
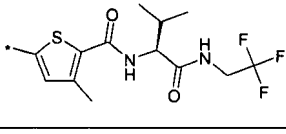
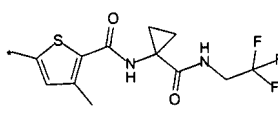
1.29		506	507	4.19	espuma
1.30		422	423	3.74	174-178
1.31		573	574	4.96	espuma
1.32		513	-	2.83	espuma
1.33		499	500	4.18	espuma
1.34		513	514	4.16	espuma
1.35		499	500	6.57	espuma
1.36		499	500	4.63	espuma
1.37		580	581	5.12	espuma
1.38		580	581	5.10	espuma
1.39		565	566	4.80	espuma
1.40		461	462	4.06	espuma
1.41		539	540	2.09	espuma

1.42		510	511	4.90	aceite
1.43		515	516	4.33	aceite
1.44		457	458	4.60	aceite
1.45		456	457	5.20	aceite
1.46		536	537	5.04	aceite
1.47		507	-	3.66	aceite
1.48		517	518	3.73	espuma
1.49		518	519	3.64	aceite
1.50		570	571	3.50	160-162
1.51		519	520	3.30	-
1.52		573	574	4.16	espuma
1.53		585	586	4.21	243-244
1.54		541	542	3.96	200-202
1.55		531	532	4.18	aceite

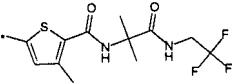
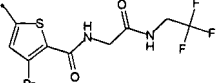
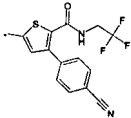
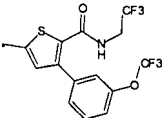
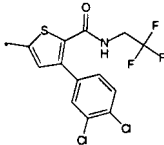
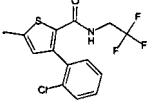
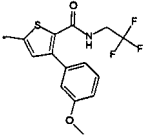
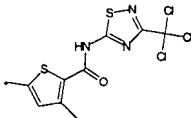
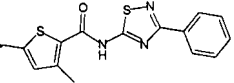
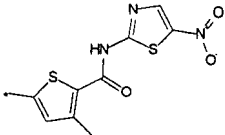
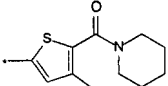
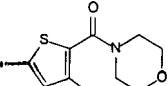
1.56		542	543	3.92	288-289
1.57		598	-	6.25	espuma
1.58		577	578	5.73	aceite
1.59		537	538	4.47	aceite
1.60		557	-	4.43	aceite
1.61		698	699	4.93	aceite
1.62		519	520	4.01	aceite
1.63		456	457	6.13	espuma
1.64		494	495	5.45	espuma
1.65		459	460	4.63	-
1.66		527	-	5.25	espuma
1.67		487	488	4.78	espuma

1.68		538	539	4.19	aceite
1.69		537	538	3.91	aceite
1.70		537	538	3.66	aceite
1.71		445	446	4.20	resina
1.72		634	635	4.96	-
1.73		650	651	5.01	aceite
1.74		600	601	4.94	-
1.75		596	597	4.74	aceite
1.76		600	-	-	aceite
1.77		546	-	4.85	aceite
1.78		532	533	4.71	aceite
1.79		540	541	5.09	203-206

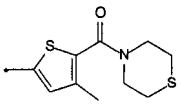
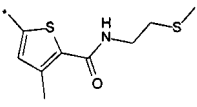
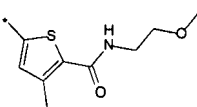
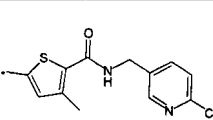
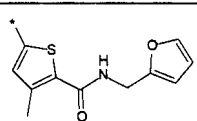
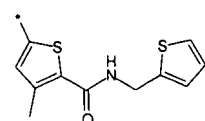
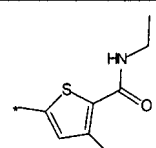
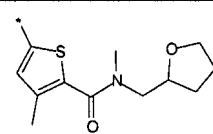
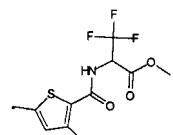
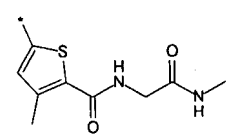
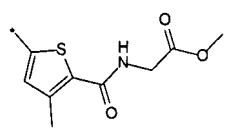
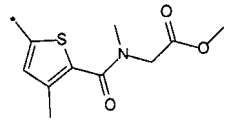
65

1.80		556	557	5.45	240-243
1.81		552	553	5.08	185-189
1.82		556	557	5.49	189-193
1.83		556	557	5.09	139-142
1.84		552	553	5.17	172-175
1.85		552	553	5.01	162-165
1.86		507	508	3.82	aceite
1.87		603	-	4.40	espuma
1.88		575	-	4.08	aceite
1.89		603	-	4.38	aceite
1.90		587	-	4.09	aceite

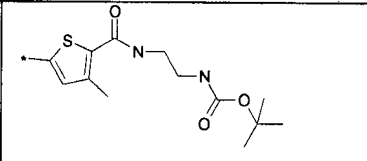
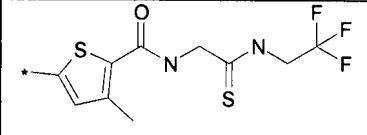
66

1.91		589	-	4.17	aceite
1.92		625	-	4.24	-
1.93		591	-	4.50	aceite
1.94		650	-	4.96	aceite
1.95		634	-	4.96	aceite
1.96		600	601	4.76	aceite
1.97		596	597	4.72	aceite
1.98		622	623	5.31	129-130
1.99		582	583	5.32	aceite
1.100		550	-	4.69	aceite
1.101		490	491	4.66	espuma
1.102		492	493	4.03	-

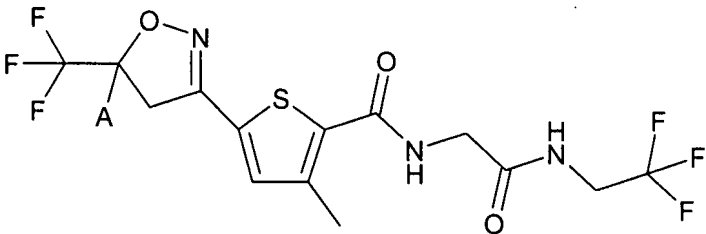
67

1.103		508	509	4.44	espuma
1.104		496	497	4.31	aceite
1.105		480	481	4.02	aceite
1.106		547	548	4.31	aceite
1.107		502	503	4.28	aceite
1.108		518	519	4.45	aceite
1.109		450	-	-	espuma
1.110		520	521	4.33	espuma
1.111		562	-	5.03	espuma
1.112		493	494	3.51	espuma
1.113		494	-	3.99	aceite
1.114		508	509	4.12	aceite

68

1.116		566	567	4.30	-
1.117		577	578	4.36	-

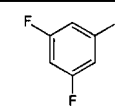
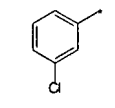
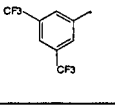
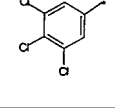
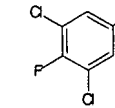
Las sustancias mencionadas en la siguiente Tabla 2 se preparan de forma análoga a los métodos anteriormente descritos. Los compuestos son de fórmula



en donde el significado de A se da Tabla 2.

Los siguientes datos físicos se obtienen de acuerdo con el proceso de caracterización HPLC/MS descrito anteriormente. Los valores del punto de fusión se indican en ° C.

Tabla 2:

Compuesto No.	A	EM _{calcd}	m/z	R _t [min]	P.f. [° C]
2.1		529	530	3.49	espuma
2.2		527	528	3.59	espuma
2.3		629	-	5.17	espuma
2.4		595	596	4.23	espuma
2.5		579	580	3.99	espuma

ejemplos biológicos:

1. actividad in vitro contra Ctenocephalides felis (Pulga de gato).

69

Una población mezclada de pulgas se coloca en una placa de 96 pozos formateada adecuadamente que permite a las pulgas tener acceso y alimentarse en sangre tratada por vía de un sistema de alimentación artificial. Se alimentan las pulgas en sangre tratada durante 24 horas, después de lo cual se registra el efecto del compuesto. Se determina la actividad insecticida sobre la base del número de pulgas muertas recuperadas del sistema de alimentación.

Compuesto 1.1, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.13, 1.14, 1.19, 1.20, 1.21, 1.23, 1.25, 1.26, 1.27, 1.28, 1.29, 1.30, 1.31, 1.32, 1.33, 1.35, 1.47, 1.48, 1.49, 1.50, 1.52, 1.54, 1.57, 1.58, 1.59, 1.60, 1.61, 1.62, 1.68, 1.69, 1.70, 1.76, 1.78, 1.84, 1.86, 1.87, 1.88, 1.89, 1.90, 1.91, 1.92, 1.93, 1.99, 1.102, 1.104, 1.105, 1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.110, 1.112, 1.113, 1.114, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 y 2.5 muestra más de 80% (EC_{80}) de eficacia a 100ppm.

15 2. Actividad in vitro contra *Rhipicephalus sanguineus* (Garrapata del perro).

Una población de garrapatas adultas limpia se utiliza para sembrar una placa de 96 pozos formateada adecuadamente que contiene las sustancias de prueba a ser evaluadas para una actividad antiparasítica. Cada compuesto se prueba mediante dilución en serie con el fin de determinar su mínima dosis efectiva (MED). Las garrapatas se dejan en contacto con el compuesto de prueba durante 10 minutos y luego se incuban a 28° C y 80% de humedad relativa durante 7 días, durante los cuales se monitorea el efecto del compuesto de prueba. Se confirma la actividad acaricida si se mueren las garrapatas adultos.

En esta prueba los siguientes ejemplos muestran más de 80% (EC_{80}) de eficacia a 640 ppm: 1.1, 1.8, 1.13, 1.14, 1.19, 1.21, 1.23, 1.27, 1.28, 1.29, 1.30, 1.31, 1.32, 1.33, 1.35, 1.47, 1.48, 1.49, 1.58, 1.59, 1.60, 1.62, 1.63, 1.72, 1.75, 1.85, 1.90, 1.104, 1.108, 1.109, 1.112, 2.2, 2.3, 2.4 y 2.5.

30 3. Actividad in vivo contra ninfas *Rhipicephalus sanguineus* en jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (aplicación de rociado)

En el día 0, los jerbos se tratan con el compuesto de prueba a una dosis dada mediante aplicación de rociado. En el día +1 (+2), se infestan los animales con ninfas de *R. sanguineus*. Las garrapatas se dejan en los animales hasta repleción completa. Siete días después de infestación se recolectan las ninfas caen totalmente congestionadas y se cuentan. Se expresa la eficacia en la muerte como una reducción del número de garrapata en comparación con un grupo tratado placebo, utilizando la fórmula Abbot.

78

En esta prueba los siguientes ejemplos muestran más de 80% (EC₈₀) de eficacia a la dosis indicada en la tabla 3.

Tabla 3:

Compuesto No.	Dosis mg/kg	% de Eficacia en muerte
1.8	32	80
1.21	32	98
1.28	10	96
1.29	100	92
1.31	32	100
1.32	100	84
1.35	10	82
1.48	10	95
1.49	3.2	85
2.4	10	90
2.5	10	90

4. Actividad in vivo contra ninfas Rhipicephalus sanguineus en jerbos de Mongolia (Meriones unguiculatus) (por aplicación oral)

Un día antes de tratamiento, se infestan jerbos con ninfas de R.sanguineus. En el día 0, los animales se tratan oralmente mediante alimentación forzada con el compuesto de prueba formulado en una dosis dada. Las garrapatas se dejan en los animales hasta repleción completa. Siete días después de infestación se recolectan ninfas caen totalmente congestionadas y se cuentan. Se expresa la eficacia en la muerte como una reducción del número de garrapata en comparación con un grupo tratado placebo, utilizando la fórmula Abbot.

En esta prueba los siguientes ejemplos muestran más de 90% (EC₉₀) de eficacia a 100 mg/kg: 1.28, 1.31, 1.48, 1.49, 1.58, 2.3, 2.4 y 2.5.

5. Actividad in vivo contra Ctenocephalides felis (pulga de gato) en jerbos de Mongolia (Meriones unguiculatus) (por aplicación oral)

En el día 0, se tratan oralmente jerbos mediante alimentación forzada con el compuesto de prueba formulado en una dosis dada. Inmediatamente después de tratamiento, ellos se infestan con una población mezclada de pulga de gatos. Se desarrolla la evaluación de eficacia 48h de infestación al contar los números de pulgas vivas recuperadas de los jerbos. La eficacia se expresa como comparación con un grupo tratado placebo utilizando la fórmula Abbot.

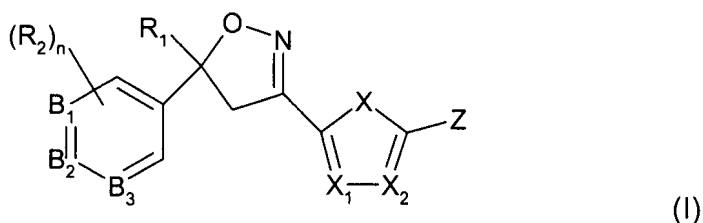
21

En esta prueba los siguientes ejemplos muestran más de 90% (EC_{90}) de eficacia a 100 mg/kg: 1.28, 1.31, 1.48, 1.49, 2.3 y 2.4.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es

- 5 1. Un compuesto de fórmula



que incluye todos los geométricos y estereoisómeros, N-óxidos, y sales de los mismos,
 10 en donde

X, es $S(O)_m$, O o NR_5' y X_1 y X_2 son cada uno independientemente del otro CR_3' o N,

n es un entero de 0 a 4; m es un entero de 0 a 2;

15 B_1 , B_2 y B_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR_2' y N;

cada R_2' es independientemente del otro H o R_2 ;

20 cada R_3' es independientemente del otro H o R_3 ;

25 R_1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilocicloalquilo C_4-C_7 o cicloalquilalquilo C_4-C_7 , cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R_4 ;

R_4 es halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , ciano o nitro;

30 cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 , ciano (-CN) o nitro (-NO₂);

35 cada R_3 es independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 ,

73

alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 , ciano, nitro o no sustituido o halógeno-, alquilo C_1-C_6 -, haloalquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, amino-, ciano- o fenilo sustituido con nitro, piridilo o pirimidilo;

5

Z es halógeno, un radical Q o un grupo $-C(W)-NR_5R_6$;

Q es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema de anillo carbocíclico C_6-C_{10} o un sistema de anillo hetero-bicíclico fusionado de 8, 9 o 10-miembros, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_4 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 , sulfonamido, N-mono- o N,N, di-alquilsulfonamino C_1-C_4 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_6 , un grupo $-(alqu)-C(W'')NR_5''R_7$, fenilo, bencilo, benzoilo, fenoxi, piridilo, piridil-(alqu)-, pirimidilo y pirimidil-(alqu)-, en donde the fenilo, bencilo, benzoilo, fenoxi, piridilo y pirimidilo son cada uno no sustituido o sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , ciano, nitro o amino;

10

15

20

(alqu) es alquileo C_1-C_6 de cadena recta o ramificada,

25

W y W' son cada uno independientemente del otro O o S,

R_5 , R_5' y R_5'' son cada uno independientemente del otro H, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilocicloalquilo C_4-C_7 , cicloalquilalquilo C_4-C_7 , alquilcarbonilo C_1-C_6 o alcóxicarbonilo C_1-C_6 ;

30

R_6 es H; Q', en donde Q' tiene independientemente el mismo significado de Q; o es alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilocicloalquilo C_4-C_7 o cicloalquilalquilo C_4-C_7 , cada uno no sustituido o sustituido por halógeno alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilamino C_3-C_6 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , un grupo $-C(W'')NR_5''R_7$ o un radical Q'', en donde Q'' independientemente tiene el mismo significado de Q; o

35

R_5 y R_6 junto con el átomo de N al cual ellos se adhieren, forman un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste de N, S y O, y cuyo anillo es adicionalmente no sustituido o sustituido por alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , halógeno, ciano o nitro; y

R_7 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilocicloalquilo C_4-C_7 o cicloalquilalquilo C_4-C_7 , que es cada uno no sustituido o sustituido por halógeno alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , piridilo, pirimidilo o tiazolilo, o por piridilo, pirimidilo o tiazolilo que es mono- o disustituido por halógeno, ciano, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 .

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

X es $S(O)_m$, O o NR_5' y X_1 y X_2 son cada uno independientemente del otro CR_3' o N,

n es un entero de 0 a 4; m es un entero de 0 a 2;

B_1 , B_2 y B_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR_2' y N;

cada R_2' es independientemente del otro H o R_2 ;

cada R_3' es independientemente del otro H o R_3 ;

R_1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilocicloalquilo C_4-C_7 o cicloalquilalquilo C_4-C_7 , cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R_4 ;

R_4 es halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , ciano o nitro;

cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_2-C_6 , ciano (-CN) o nitro (-NO₂);

cada R_3 es independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio

75

C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₂-C₆, ciano o nitro;

5 Z es halógeno, un radical Q o un grupo -C(W)-NR₅R₆;

10 Q es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillo carbocíclico C₆-C₁₀ o un sistema de anillo hetero-bicíclico fusionado de a 8, 9 o 10-miembros, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-
15 alquil sulfonamido C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alcanóilo C₂-C₆ y no sustituido o halógeno-, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxí C₁-C₆-, ciano- o fenilo sustituido con nitro, bencilo, benzoilo o fenoxi;

20 W es O o S,

R₅ y R₅' son cada uno independientemente del otro H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇, cicloalquilalquilo C₄-C₇, alquilcarbonilo C₂-C₆ o alcóxicarbonilo C₂-C₆;

25 R₆ es H; Q', en donde Q' independientemente tiene el mismo significado de Q; o es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilocicloalquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno no sustituido o sustituido por halógeno alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, nitro,
30 amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₄, cicloalquilamino C₃-C₆, alcóxicarbonilo C₂-C₆, alcanóilo C₂-C₆, alquilcarbonilamino C₂-C₆, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆ o un radical Q'', en donde Q'' independientemente tiene el mismo significado de Q; o

35 R₅ y R₆ junto con el átomo de N al cual ellos se adhieren, forman un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste de N, S y O, y cuyo anillo es adicionalmente no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, halógeno, ciano o nitro.

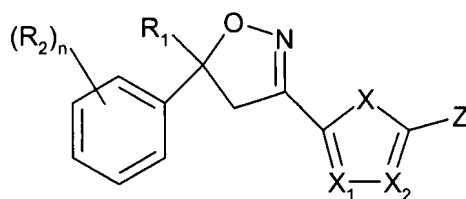
76

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde B_1 , B_2 y B_3 son cada uno CR_2' .

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es $S(O)_m$, O o NR_5' , uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente CR_3' , en donde R_3' es cada uno independientemente H o alquilo C_1 - C_2 , R_5' es H o alquilo C_1 - C_2 , y m es un entero de 0 a 2.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_1 es haloalquilo $-C_1$ - C_3 , en particular CF_3 .

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 de fórmula



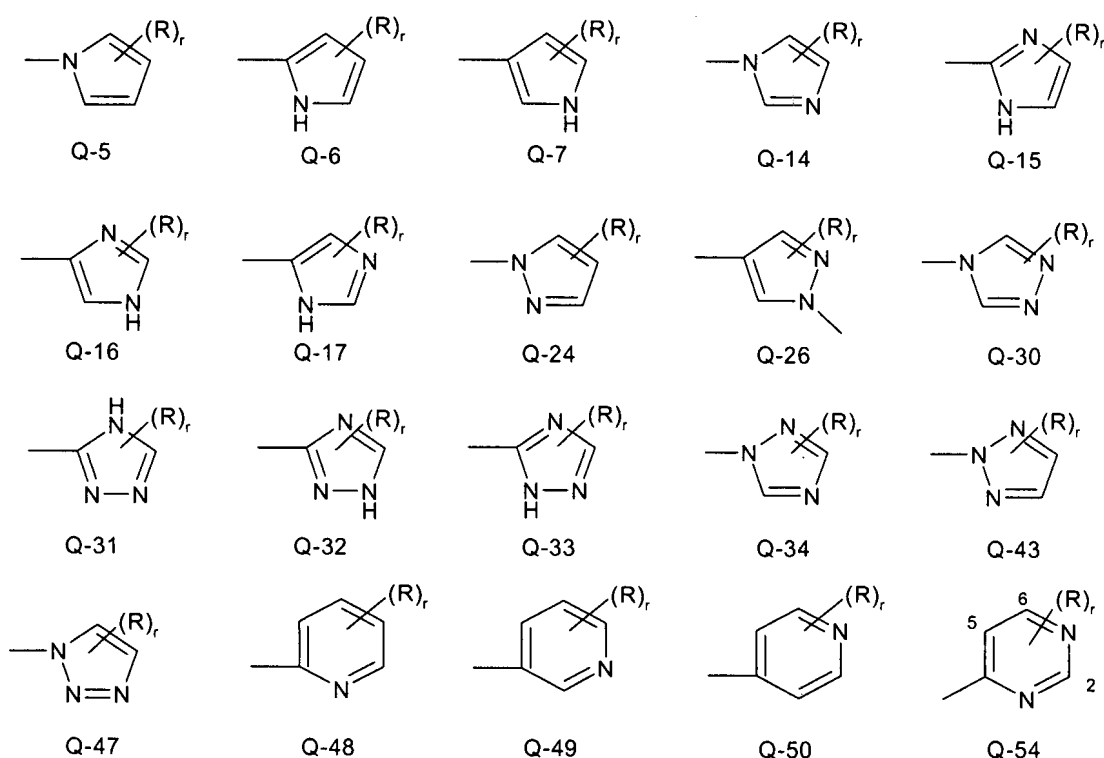
(Ia)

en donde R_1 , R_2 , X, X_1 , X_2 , Z y n son como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Z es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, que es adicionalmente no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , haloalcoxi C_1 - C_4 , alquiltio C_1 - C_4 , haloalquiltio C_1 - C_4 , alquilsulfinilo C_1 - C_4 , haloalquil sulfinilo C_1 - C_4 , alquilsulfonilo C_1 - C_4 , haloalquilsulfonilo C_1 - C_4 , ciano, nitro, alcoxicarbonilo C_1 - C_4 , sulfonamido, N-mono- o N,N-di-alquilcarbonilamino C_1 - C_4 , alcanoilo C_2 - C_3 y no sustituido o halógeno- o fenilo sustituido con alquilo C_1 - C_4 , bencilo, benzoilo y fenoxi.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde Z es un radical Q de fórmula

27



en donde $(R)_r$ es 0 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , -haloalcoxi C_1-C_2 , haloalquiltio C_1-C_2 , ciano, nitro, y alcoxicarbonilo C_1-C_4 .

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde Z es el radical Q-34, en donde r es 0.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Z es un grupo $-C(O)-NR_5R_6$, en donde R_5 es H, alquilo C_1-C_2 , alquilcarbonilo C_2-C_4 o alcoxicarbonilo C_2-C_4 y R_6 es alquilo C_1-C_4 que se sustituye por halógeno, ciano, nitro o un radical Q' en donde Q' tiene el significado de Q como se da en la reivindicación 7.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R_5 es H y R_6 es alquilo C_1-C_4 que se sustituye por halógeno o por un radical Q-34 o Q-48 dado en la reivindicación 7, en donde r es 0.

12. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

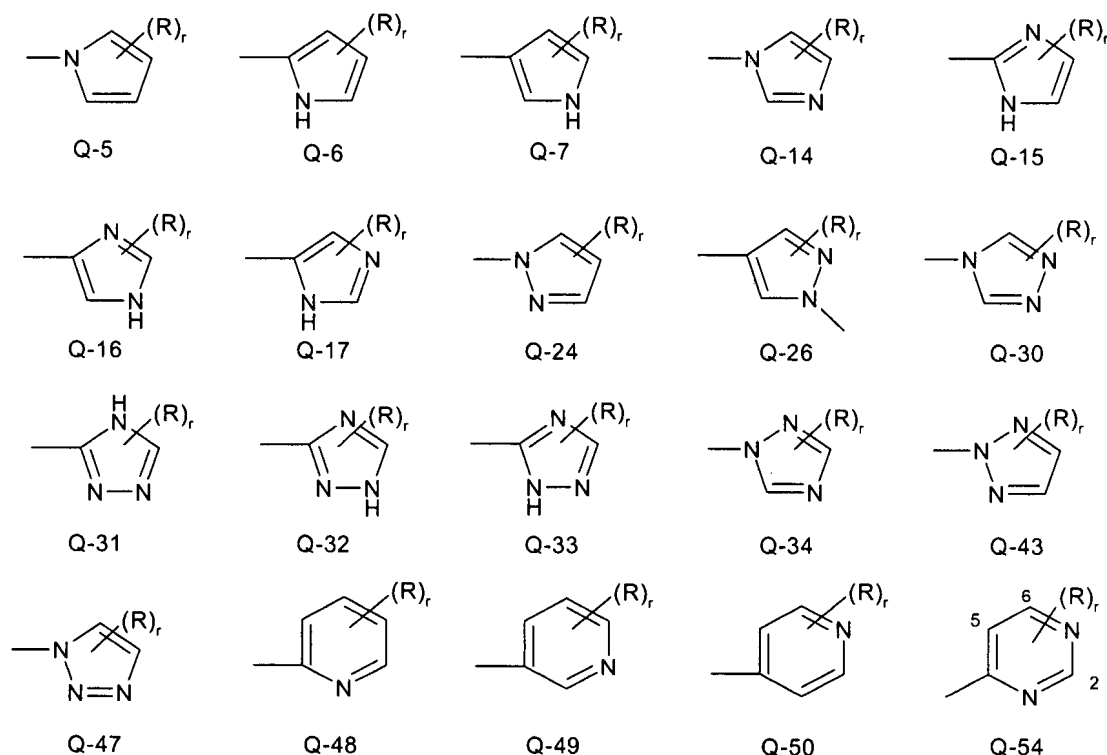
n es un entero de 1 a 3, R_1 es alquilo C_1-C_3 sustituido con halógeno, cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y ciano,

78

X es $S(O)_m$, O o NR_5' , m es un entero de 0 a 2, R_5' es H o alquilo C_1-C_2 , uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente CR_3' , en donde R_3' es cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_2 , y Z es cualquier

5 (i) halógeno, o

(ii) un radical Q de fórmula



10

en donde $(R)_r$ es 0 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , haloalquiltio C_1-C_2 , -ciano, nitro, y alcoxicarbonilo C_1-C_4 , o es

15 (iii) un grupo $-C(O)-NR_5R_6$, en donde R_5 es H, alquilo C_1-C_2 , alquilcarbonilo C_2-C_4 o alcoxicarbonilo C_2-C_4 y R_6 es alquilo C_1-C_4 que se sustituye por halógeno, ciano, nitro o un radical Q-34, Q-48, Q-49 o Q-50 anterior, en donde R y r son como se definió.

20 13. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

n es un entero de 1 a 3, R_1 es CF_3 , cada R_2 es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y ciano, X es $S(O)_m$, en donde m es un entero de 0 a 2, en particular 0, uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente CR_3' , en donde R_3' es cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_2 , y Z es cualquier

25

20

(ii) el radical Q-34 dado en la reivindicación 7, en donde r es 0; o

(iii) un grupo $-C(O)-NR_5R_6$, en donde R_5 es H y R_6 es alquilo C_1-C_4 que se sustituye por halógeno o por un radical Q-34 o Q-48 dado en la reivindicación 7, en donde r es 0.

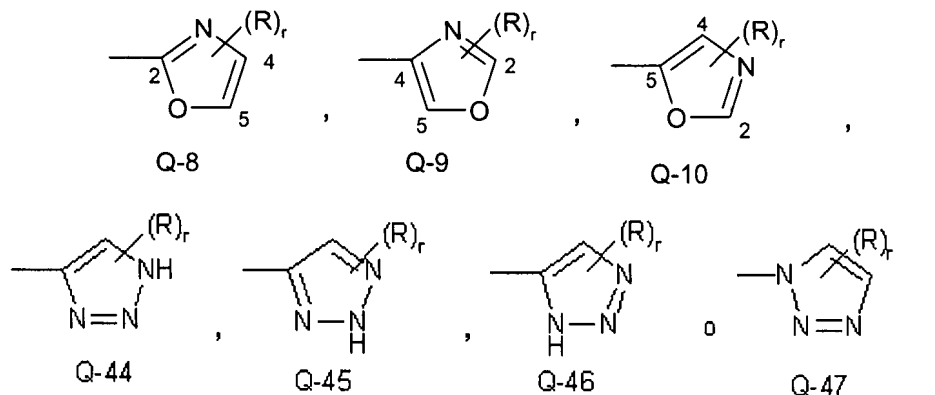
14. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 6, en donde Z es un radical

$-C(W)-NR_5R_6$, R_6 es un radical $-(alqu)-C(W')-NR_5''R_7$, W y W' son cada uno independientemente O o S, (alqu) alquileo C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, y R_5 , R_5'' y R_7 son cada uno como se define en la reivindicación 1.

15. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Z es un radical

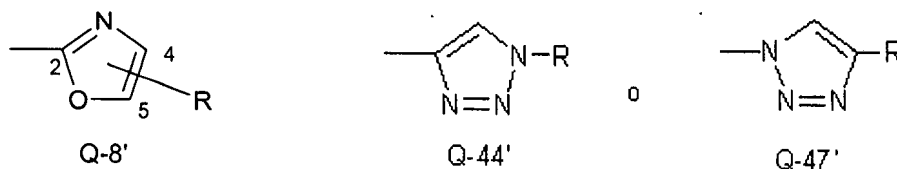
$-C(O)-NR_5R_6$, en donde R_5 es H, R_6 es un radical $-(alqu)-C(O)-NR_5''R_7$, (alqu) es metileno o 1,2-etileno, en particular metileno, R_5'' es H, y R_7 es alquilo C_1-C_6 , que es no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o piridilo, o es alquínilo C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 .

16. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 6, en donde Z es un radical Q, Q es un radical de fórmula



r es 1, R es un radical $-(alqu)-C(W')-NR_5''R_7$, (alqu) es alquileo C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, W' es O o S, y R_5'' y R_7 son cada uno como se define en la reivindicación 1.

17. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Z es un radical Q, Q es un radical de fórmula



R es un radical $-(\text{alqu})-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}_7$, (alqu) es metilen o 1,2-etileno, en particular metileno, y R_7 es alquilo C_1-C_6 , que es no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o piridilo, o es alquinilo C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4 .

5

18. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es

[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

10

(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

etilcarbamoilmetil-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

15

prop-2-inilcarbamoilmetil-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

[(cianometil-carbamoil)-metil]-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

[(2,2,2-trifluoro-etiltiocarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

20

[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico; o

25

[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-tiofen-2-carboxílico.

19. Composición para el control de parásitos, que comprende como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en adición a un portador y/o un dispersante.

30

20. Método para controlar parásitos en y sobre animales de sangre caliente, que comprende aplicar a los animales una cantidad efectiva farmacéutica de por lo menos un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

35

21. Uso de un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en el control de parásitos.

22. Uso de un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 in un proceso para controlar parásitos en y sobre animales de sangre caliente.

40

81

23. Uso de un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en la preparación de una composición farmacéutica contra parásitos en y sobre animales de sangre caliente.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 June 2010 (24.06.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/070068 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 413/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A01N 43/80 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/067450

(22) International Filing Date:
17 December 2009 (17.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08172398.3 19 December 2008 (19.12.2008) EP
01184/09 27 July 2009 (27.07.2009) CH

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): NANCHEN, Steve [CH/CH]; Zur Gempenfluh 36, 4059 Basel (CH). GAUVRY, Noëlle [FR/FR]; 32 rue du noyer, F-68680 Kembs (FR). GOEBEL, Thomas [DE/DE]; Lettenweg 28B, 79539 Lörrach (DE).

(74) Agent: LIPHARDT, Bernd; Novartis Animal Health Inc., Patent and Trademark Group, Werk Rosental, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

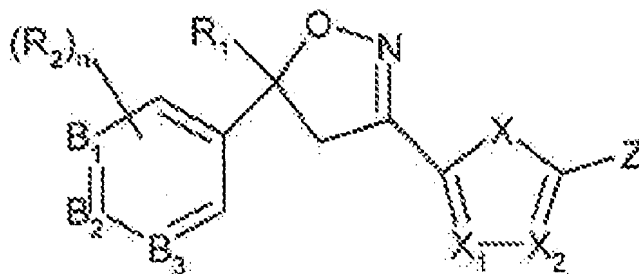
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS



(57) Abstract: The invention relates to new isoxazoline compounds of formula (I), wherein the variables have the meaning as indicated in the claims; in free form and in salt form; and optionally the enantiomers and geometrical isomers thereof. The compounds of formula (I) are useful in the control of parasites, in particular ectoparasites, in and on warmblooded animals.

WO 2010/070068 A2

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LIPHARDT, Bernd
Novartis Animal Health Inc.
Patent and Trademark Group
Werk Rosental
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)

28 January 2010 (28.01.2010)

Applicant's or agent's file reference

53203-WO-PCT

International application No.

PCT/EP2009/067450

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

17 December 2009 (17.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NANCHEN, Steve
Colmarerstrasse 31
CH-4055 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NANCHEN, Steve
Zur Gempenfluh 36
4059 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Brahmi Khemais

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/ECDM4JIB0

84



No. 11-067380- -00000-0000

Fecha: 2011-05-31 15:34:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐