



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

13. 165984

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-165984-00000-0000

Fecha: 2013-07-12 14:49:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPUESTOS ORGÁNICOS

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 413/04

71. SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DOMICILIO: BASEL, SUIZA

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-165984- -00000-0000 Fecha: 2013-07-12 14:49:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 53
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/052241 Fecha 09 de Febrero de 2012			
Publicación Internacional No. WO 2012/107533 A1 Fecha 16 de Agosto de 2012			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS ORGÁNICOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 413/04		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
NOVARTIS AG			TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Basel CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Suiza LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Suiza			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
GAUVRY, NANCHEN,		Noëlle Steve	Francés Suizo
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. Novartis Animal Health, Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058		Basel 4058,	Suiza
2. Novartis Animal Health, Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-		Basel 4058,	Suiza
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53 Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co
PAÍS Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Suiza		CH	00247/2011
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/02/10

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-063536// 13-045578	Fecha 27/06/2013 14/05/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CS			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 40		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. Y Sustitución	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 11		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaraciones 4.17	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

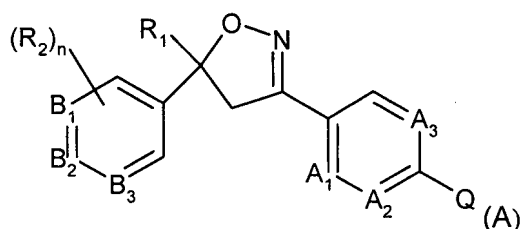
COMPUESTOS ORGÁNICOS

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

La publicación de patente PCT WO 2007/075459 divulga derivados de isoxazolina de fórmula (A) como insecticidas para plantas



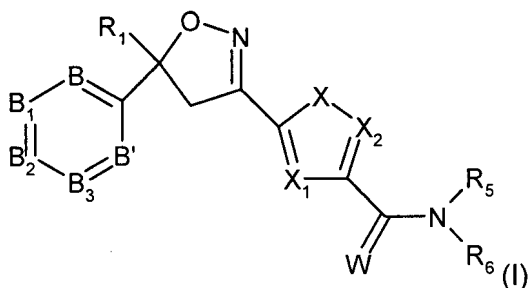
donde, entre otros, cada uno de A_1 , A_2 y B_1 - B_3 son $C(R_3)$, A_3 es N, R_1 es haloalquilo y Q es un radical heterociclilo.

Los compuestos se utilizan principalmente en el control de plagas invertebradas en ambientes agronómicos. Hay mucho productos comercialmente disponibles para estos propósitos, pero continúa una nueva necesidad de estos compuestos que sean más efectivos, menos costosos, menos tóxicos, más seguros ambientalmente o tengan diferentes modos de acción. Se ha encontrado ahora sorprendentemente que derivados novedosos con una cadena lateral heterocíclica modificada tienen propiedades superiores en el control de plagas.

Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula

000002



incluyendo todos los estereoisómeros geométricos, N-óxidos y sales del mismo, y composiciones que los contiene y su uso para controlar parásitos, donde

- 5 X, es S(O)_m, O o NR₄ y X₁ y X₂son cada uno independientemente del otro CR₃ o N, m es un entero de 0 a 2;
B y B' son cada uno independientemente un grupo CR₂';
B₁, B₂ y B₃son seleccionados independientemente cada uno del grupo consistente de CR₂' y N;
- 10 R₂' es H o R₂,
cada R₂es independientemente del otrohalógeno, C₁-C₆-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, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆ alcoxycarbonilo, ciano (-CN) o nitro (-NO₂);
- 15 R₁ es halógeno, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo o C₁-C₆-haloalcoxi;
cada R₃ es independientemente H, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-halocicloalquilo, hidroxí, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquil-sulfinilo, C₁-C₆-haloalquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-haloalquilsulfonilo, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, ,
- 20 C₁-C₆-alquil-, C₁-C₆-haloalquil-, hidroxí-, C₁-C₆-alcoxi-, C₁-C₆-haloalcoxi- ciano, nitro o no sustituido o halógeno-, amino-, ciano- o fenilo sustituido con nitro, piridilo o pirimidilo;
R₄ es H, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₄-C₇-alquilocicloalquilo, C₄-C₇-cicloalquilalquilo, C₂-C₈-alcoxialquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo o C₁-C₆-alcoxycarbonilo;
- 25 R₅ y R₆son cada uno independientemente del otro H, ciano, hidroxí, nitro, amino, aminocarbonilo, un grupo -N=CR₇R₈ o sulfonamido; o son C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₄-C₇-alquilocicloalquilo, C₄-C₇-cicloalquilalquilo, C₁-C₆-alcoxi, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, N-mono-
- 30 o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo o N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido que son cada uno no sustituidos o sonsustituidos en la unidad estructural alquilo, alquenilo o alquinilo porhalógeno, hidroxí, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-

000003

3

di-C₁-C₆-alquilamino, C₃-C₆-cicloalquilamino, COOH, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, un grupo -C(W')NR₇R₈ o un radical Q'; o son un radical Q;

o R₅ y R₆ juntos son un grupo =C-NR₇R₈ o =C-NR₇(OR₈); o

- 5 R₅ y R₆ juntos con el átomo de N al cual están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente de N, S y O, y cuyo anillo está adicionalmente no sustituido o mono o polisustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, hidroxí, halógeno, ciano o nitro;

- Q y Q' son cada uno independientemente a un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, un
10 sistema de anillo carbocíclico C₆-C₁₀ o un sistema de anillo heterobícíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros, siendo cada uno de ellos o no aromático, y siendo cada uno de ellos no sustituido o mono o polisustituido por halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-
15 C₁-C₆-alquilamino, C₃-C₆-cicloalquilamino, COOH, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, un grupo -C(W')NR₇R₈ o un radical Q'';

- Q'' es a un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros un sistema de anillo carbocíclico C₆-
20 C₁₀, siendo cada uno de ellos o no aromático, y siendo cada uno de ellos no sustituido o mono o polisustituido por halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-
25 alquilamino, C₃-C₆-cicloalquilamino, COOH, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido o un grupo -C(W')NR₇R₈;

- R₇ y R₈ son independientemente del otro H, ciano, hidroxí, amino, aminocarbonilo, sulfonamido o nitro; o son C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₄-C₇-alquilcicloalquilo o C₄-C₇-cicloalquilalquilo, C₁-C₆-alcoxi, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-
30 alquilamino, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo, o N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos en la unidad estructural alquilo, alquenilo o alquinilo por halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio,
35 C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₃-C₆-cicloalquilamino, COOH, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo,

000004

4

sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido o un radical Q"; y W y W' son cada uno independientemente del otro O o S.

Esta invención también proporciona una composición que comprende el compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo consistente de un surfactante, un diluyente sólido y un diluyente líquido.

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 la fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo consistente de un surfactante, un diluyente sólido y un diluyente líquido, comprendiendo adicionalmente de forma opcional dicha composición una cantidad biológicamente efectiva y al menos un compuesto o agente adicional biológicamente activos.

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

Esta invención proporciona adicionalmente un dispositivo de trampa para controlar parásitos, en particular ectoparásitos, que comprende dicha composición de cebo y un alojamiento adaptado para recibir dicha composición de cebo, donde el alojamiento tiene al menos una abertura dimensionada para permitir que los parásitos pasen a través de la abertura de forma que la plaga de invertebrados pueda obtener acceso a dicha composición de cebo desde una localización por fuera del alojamiento, y donde el alojamiento está adaptado adicionalmente para ser colocado en o cerca de una ubicación de actividad potencial o conocida para la plaga de parásitos.

La invención también proporciona un método para controlar parásitos que comprende poner en contacto los parásitos o su ambiente con una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo (por ejemplo, tal como una composición descrita aquí). Esta invención también se relaciona con tal método donde los parásitos o su ambiente son puestos en contacto con una composición que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal de los mismos, y al menos un componente adicional seleccionado del grupo consistente de un surfactante, un diluyente sólido y un diluyente líquido, comprendiendo adicionalmente de forma opcional dicha composición una cantidad biológicamente efectiva de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

Esta invención también proporciona una composición para proteger un animal de una plaga de parásitos que comprenden una cantidad efectiva, parasitada de un compuesto de una fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo, y al menos un vehículo.

000005

La presente invención proporciona adicionalmente una composición descrita anteriormente en forma de administración oral. Esta invención también proporciona un método para proteger un animal de una plaga de parásitos que comprende administrar al animal una cantidad efectiva como parasitida de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido o una sal del mismo.

Detalles de la invención

En las citaciones anteriores, 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 (alq) denota, por ejemplo, alquilenos C_1-C_6 de cadena recta o ramificada, por ejemplo, metileno, 1,1- o 1,2-etileno o propileno, butileno, pentileno o hexileno de cadena recta o ramificada. (alq) es preferiblemente un alquileno C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, más preferiblemente un alquileno C_1-C_2 , lo más preferiblemente metileno, o 1, 2-etileno y en particular metileno.

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

"Alquenilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo.

"Alquinilo" incluye alquinos de cadena recta o ramificada tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros de butinilo, pentinilo y hexinilo. "Alquinilo" también incluye unidades estructurales compuestas de múltiples enlaces triples tales como 2,5-hexadiinilo.

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

"Alquilsulfinilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Ejemplo de "alquilsulfinilo" incluyen $CH_3S(O)-$, $CH_3CH_2S(O)-$, $CH_3CH_2CH_2S(O)-$, $(CH_3)_2CHS(O)-$ y los diferentes isómeros de butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo.

Ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $CH_3S(O)_2-$, $CH_3CH_2S(O)_2-$, $CH_3CH_2CH_2S(O)_2-$, $(CH_3)_2CHS(O)_2-$, y los diferentes isómeros butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

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

"Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "alquilcicloalquilo" denota la sustitución alquilo sobre una unidad estructural cicloalquilo e incluye, por ejemplo, etilciclopropilo, i-propilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-

000006

X

metilciclohexilo. El término "cicloalquilalquilo" denota una sustitución cicloalquilo sobre una unidad estructural alquilo. Ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo y otras unidades estructurales cicloalquilo enlazadas a grupos alquilo de cadena recta o ramificada.

5 El término "halógeno" bien sea solo o en expresiones compuestas tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, cuando se utilizan en expresiones compuestas tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser los mismos o diferentes. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen $\text{F}_3\text{C}-$, ClCH_2- , CF_3CH_2- y CF_3CCl_2- . Los términos

10 "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" incluye $\text{CCl}_3\text{S}-$, $\text{CF}_3\text{S}-$, $\text{CCl}_3\text{H}_2\text{S}-$ y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$. Ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})-$. Ejemplo de "haloalquilsulfonilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2-$,

15 $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2-$.

"Alquilcarbonilo" denota una unidad estructural alquilo recta o ramificada enlazada a una unidad estructural $\text{C}(=\text{O})$. Ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})$. Ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})-$ y los diferentes isómeros de

20 butoxi- o pentoxycarbonilo, por ejemplo tert-butoxycarbonilo (Boc).

El número total de átomos de carbono de un grupo sustituyente está indicado por el prefijo " C_i-C_j " donde i y j son enteros. Por ejemplo el alquilsulfinilo C_1-C_4 designa metilsulfinilo hasta butilsulfinilo; C_2 -alcoxialquilo designa CH_3OCH_2 ; C_3 -alcoxialquilo 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 C_4 -alcoxialquilo

25 designa los diversos isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene un total de 4 átomos de carbono, incluyendo ejemplos $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$.

Cuando un compuesto esta sustituido con un sustituyente que porta un subíndice que indica que el número de dicho sustituyentes puede exceder 1, dichos sustituyentes

30 (cuando exceden 1) se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, $(\text{R}_2)_n$, n es 1 o 2. "Aromático" indica que cada uno de los átomos del anillo está esencialmente en el mismo plano y tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, y en el cual $(4n + 2)$ electrones π , donde n es un entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir con la regla de Hückel.

35 Los términos "anillo heterocíclico" o "heterociclo" denotan un anillo en el cual al menos un átomo que forma el esqueleto 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. Al menos que se indique otra cosa, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado o completamente

000007

insaturado. Cuando un anillo heterocíclico completamente insaturado satisface la regla de Hückel, entonces dicho anillo se llama también un "anillo heteroaromático", "anillo aromático heterocíclico". A menos que se indique otra cosa, los anillos heterocíclicos y los sistemas de anillos pueden estar unidos a través de cualquier carbono o nitrógeno por reemplazo de un hidrógeno sobre dicho carbono o nitrógeno.

R_1 es preferiblemente C_1 - C_4 -haloalquilo o C_1 - C_4 -alcoxi, más preferiblemente C_1 - C_3 -haloalquilo, aún más preferiblemente C_1 - C_2 -alquilo sustituido con F, y en particular CF_3 .

Cada R_2 es independientemente uno de otro preferiblemente halógeno, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -haloalcoxi o ciano, más preferiblemente halógeno, CF_3 , OCF_3 o ciano, en especial halógeno, por ejemplo cloro o flúor, y en particular cloro.

B y B' son cada uno independientemente de forma preferible un radical CH o CR_2 , donde R_2 es halógeno, en particular cada uno es un radical CH.

B_1 , B_2 y B_3 son cada uno independiente del otro preferiblemente un grupo CR_2' , donde R_2' es H o R_2 , y para R_2 aplican los anteriores significados y referencias. Una realización preferida se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde uno de los radicales B_1 , B_2 y B_3 es CH y los otros dos son independientemente uno de otro un radical CR_2 , donde R_2 es halógeno, por ejemplo cloro o flúor, y en particular cloro; dentro de esta realización se prefiere particularmente que B_2 sea CH y B_1 y B_3 sean independientemente cada uno CCl o CF. Otra realización preferida se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde todos los tres radicales B_1 , B_2 y B_3 son independientemente un radical CR_2 , donde R_2 es halógeno, por ejemplo cloro o flúor y en particular cloro.

Cada R_3 es independientemente uno del otro y preferiblemente H, halógeno, hidroxilo, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -haloalcoxi, N-mono- o N,N-di- C_1 - C_6 -alquilamino, ciano o nitro, más preferiblemente H, halógeno, hidroxilo, C_1 - C_2 -alquilo, C_1 - C_2 -haloalquilo, ciclopropilo o C_1 - C_2 -alcoxi, aun más preferiblemente H, hidroxilo, C_1 - C_2 -alquilo o C_1 - C_2 -alcoxi, lo más preferiblemente H o C_1 - C_2 -alquilo, por ejemplo H o metilo, y especialmente metilo.

R_4 es preferiblemente H, C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_4 -alquenoilo, C_2 - C_4 -alquinoilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo o C_1 - C_4 -alquilcarbonilo, más preferiblemente H, C_1 - C_2 -alquilo, C_2 - C_3 -alquenoilo, C_2 - C_4 -alquinoilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_1 - C_2 -alcoxi- C_1 - C_2 -alquilo o C_1 - C_2 -alquilcarbonilo, y en particular H, C_1 - C_2 -alquilo, etenilo, etinoilo, ciclopropilo, C_1 - C_2 -alcoxi- C_1 - C_2 -alquilo, acetilo o propionilo.

La variable m es por ejemplo, 0, 1 o 2, en particular 0.

La variable X es preferiblemente S u O, por ejemplo S, y en particular O.

X_1 o X_2 son cada uno independientemente uno de otro preferiblemente un grupo CR_3 , donde para R_3 se aplican los anteriores significados y preferencias. X_1 es más preferiblemente el grupo CH. X_2 es lo más preferiblemente el grupo $C(CH_3)$.

000008

Preferiblemente X es S u O, y X_1 y X_2 son cada uno independientemente un radical CR_3 , donde para R_3 se aplican los significados y preferencias dados anteriormente. Más preferiblemente X es S u O, X_1 es CH, y X_2 es CR_3 , donde para R_3 se aplican los significados y preferencias dados anteriormente. En particular, X es O, X_1 es CH y X_2 es C(CH₃).

W y W' son cada uno independientemente del otro preferiblemente O.

R_5 es preferiblemente, H, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alcanoilcarbonilo o C_2 - C_6 -alcoxicarbonilo, más preferiblemente, H, C_1 - C_2 -alquilo, C_2 - C_4 -alcanoilcarbonilo o C_2 - C_4 -alcoxicarbonilo, y en particular H.

R_7 y R_8 son cada uno independientemente del otro preferiblemente H; C_2 - C_4 -alquenilo; C_2 - C_4 -alquinilo; C_3 - C_6 -cicloalquil; o C_1 - C_6 -alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_2 -alquiltio, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di- C_1 - C_4 -alquilamino, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, o piridilo, pirimidilo o tiazolilo los cuales son cada uno mono o disustituídos por halógeno, ciano, C_1 - C_2 -alquilo o C_1 - C_2 -haloalquilo. R_7 y R_8 son cada uno independientemente del otro especialmente preferiblemente H; C_1 - C_6 -alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C_1 - C_2 -alcoxi, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di- C_1 - C_2 -alquilamino, piridilo, pirimidilo o tiazolilo; C_2 - C_4 -alquenilo; C_2 - C_4 -alquinilo; o C_3 - C_6 -cicloalquilo.

R_7 es lo más preferiblemente H o C_1 - C_4 -alquilo, en particular H, metilo o etilo.

R_8 es lo más preferiblemente C_1 - C_4 -alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o piridilo, o es C_2 - C_4 -alquinilo o C_3 - C_4 -cicloalquilo. Significados particularmente preferidos de R_8 son ciclopropilo, C_2 - C_4 -alquinilo o C_1 - C_4 -alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno o ciano, especialmente ciclopropilo, C_1 - C_2 -alquilo, C_1 - C_2 -haloalquilo, C_1 - C_2 -cianoalquilo o propinilo.

De acuerdo con una realización de la invención, Q y Q' pueden ser cada uno un sistema de anillo carbocíclico C_6 - C_{10} , por ejemplo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, hidrindanilo o octahidropentaleno, en particular fenilo, donde cada uno es no sustituido o sustituido por uno o más o diferentes sustituyentes seleccionado del grupo de sustituyentes como se mencionó anteriormente. Q y Q' como radicales de anillo carbocíclico son cada uno preferiblemente fenilo el cual está sustituido de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 y en particular de 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, C_1 - C_4 -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, ciano, nitro, C_1 - C_4 -alcoxi-carbonilo, sulfonamido, C_2 - C_3 -alcanoilo y no sustituido o halógeno, C_1 - C_4 -alquil-, C_1 - C_4 -haloalquil-, C_1 - C_4 -alcoxi-, C_1 - C_4 -haloalcoxi-, ciano- o fenilo sustituido con nitro, bencilo, benzoilo y fenoxi. Q y Q' como radicales de anillo carbocíclico son cada uno más preferiblemente fenilo, el cual está sustituido por 1 a 3, en particular 1 o 2, sustituyentes

000009

iguales o diferentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, C₁-C₂-haloalquiltio, ciano, nitro, y no sustituido o halógeno-, C₁-C₂-alquil-, C₁-C₂-haloalquil-, C₁-C₂-alcoxi-, C₁-C₂-haloalcoxi-, fenilo y fenoxi sustituidos con ciano o nitro.

5 De acuerdo con otra realización de la invención, Q y Q' son cada uno un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, el cual puede ser saturado o preferiblemente insaturado, y el cual está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes que se definió más arriba.

Sustituyentes preferidos del anillo heterocíclico Q y Q', son, por ejemplo, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-alquilsulfinilo, C₁-C₄-alquilsulfonilo, ciano, nitro, C₁-C₄-alcoxycarbonilo, sulfonamido, N-mono- o N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, C₂-C₃-alcanoilo y no sustituido. Sustituyentes aun más preferidos del anillo heterocíclico Q y Q' son cada uno seleccionados del grupo consistente de halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano, nitro, y C₁-C₄-alcoxycarbonilo, en particular C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo y C₁-C₄-alcoxycarbonilo.

Un anillo heterocíclico Q y Q' 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 consistente de N, O y S, el cual está adicionalmente no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para Q y Q' incluyendo las preferencias dadas entonces. El radical Q y Q' heterocíclico está cada uno independientemente sustituido de forma preferible por 0 a 3, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes del grupo como se definió antes para Q y Q'.

Ejemplos de radicales Q y Q' de anillo heterocíclico aromático insaturado de 5 o 6 miembros son tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, donde cada uno está no sustituido o sustituido como se mencionó anteriormente incluyendo las preferencias.

Radicales Q y Q' de anillo heterocíclico aromático insaturado preferidos son 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1- o 4-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 1,2,4-triazol-3- o -4-ilo, 1,2,3-triazin-1- o 2-ilo, 2- 3- o 4-piridilo o 4- o 5-pirimidinilo, cada uno no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano, nitro, y C₁-C₄-alcoxycarbonilo.

Radicales Q y Q' de anillo heterocíclico aromático particularmente preferidos son 2-tiazolilo, 2- 3- o 4-piridilo o 4- o 5-pirimidinilo, cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo y C₁-C₄-alcoxycarbonilo.

Un grupo adicional de radicales Q y Q' heterocíclicas adecuados comprende, por ejemplo, un heteroalifático de 4, 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo consistente de N, O y S, que está adicionalmente no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes como se

000010

definió anteriormente para Q y Q' incluyendo las preferencias dadas para los mismos anteriormente.

Ejemplos de anillos heteroalifáticos Q y Q' incluyen tietanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,2- o 1,3-oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, 1,3- o 1,4-dioxanilo, los cuales pueden estar
5 sustituidos como se menciona anteriormente para Q y Q' incluyendo las preferencias.

Un radical Q y Q' de anillo heteroalifático preferido es tietanilo, o tetrahydrofuranilo, el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano, nitro, o C₁-C₄-alcoxycarbonilo.

Radicales Q y Q' de anillos heteroalifáticos particularmente preferidos son tietan-3-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo y tetrahydrofuran-3-ilo.
10

De acuerdo con una realización preferida de la invención Q y Q' son cada uno 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1- o 4-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 1,2,4-triazol-3- o -4-ilo, 1,2,3-triazin-1- o 2-ilo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, tietanilo, o tetrahydrofuranilo, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido por halógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano, nitro, o C₁-C₄-alcoxycarbonilo.
15

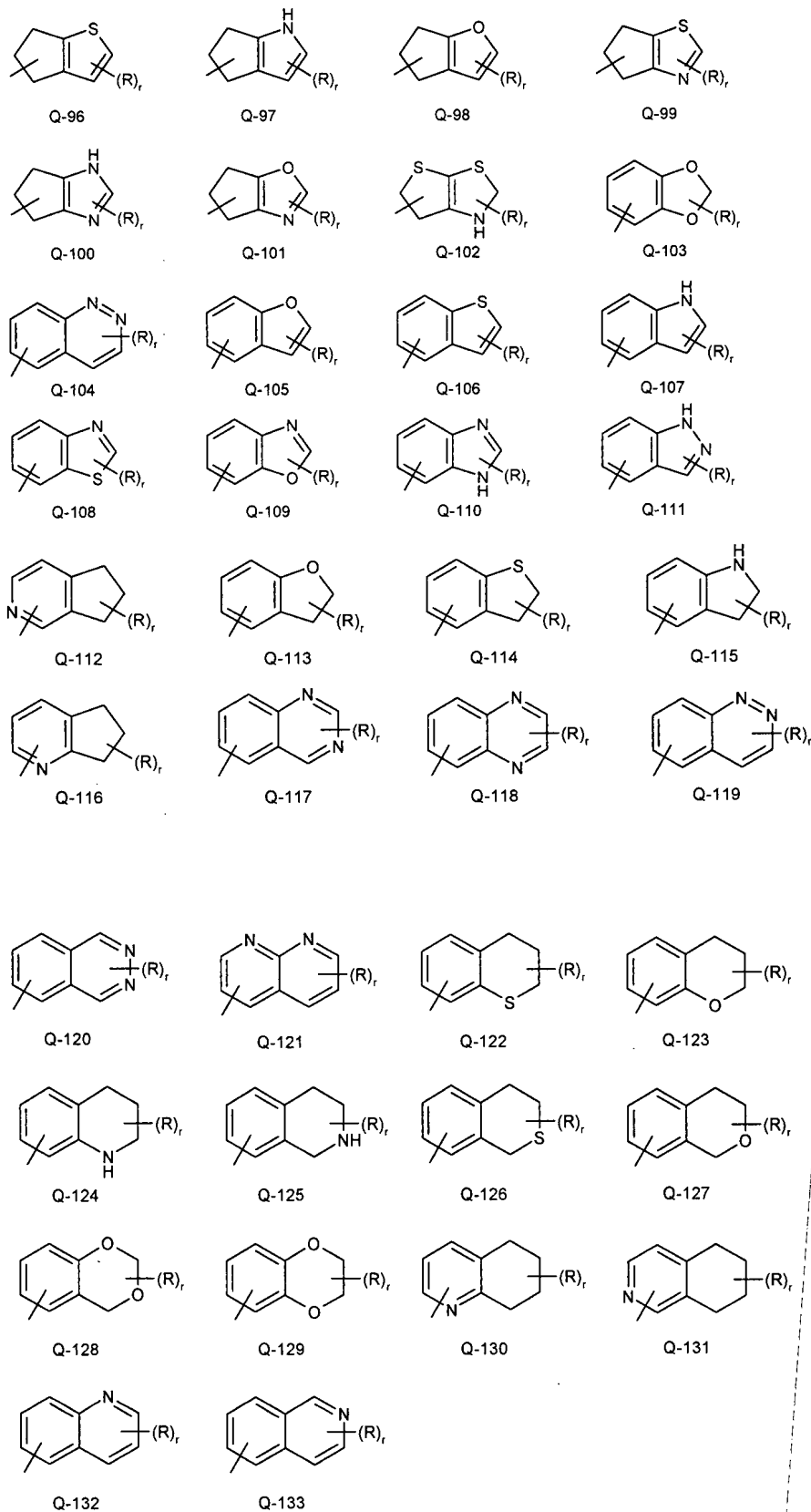
Un radical Q y Q' particularmente preferido es 2-tiazolo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, tietan-3-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo o tetrahydrofuran-3-ilo, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo y C₁-C₄-alcoxycarbonilo.
20

Un sistema de anillo hetero-bicíclico fusionado 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 consistente de N, O y S, al cual está unido un anillo fusionado; además dicho sistema bicíclico fusionado está no sustituido o sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para Q incluyendo las preferencias dadas. Esos anillos pueden ser anillos saturados o anillos insaturados.
25

Ejemplos de sistemas de anillos heterobicíclicos fusionados Q y Q' se ilustran en la imagen 3 a continuación.

Imagen 3
30

000011



5

10

donde R es cualquier sustituyente como se definió anteriormente para Q y Q' incluyendo las preferencias dadas, y r es un entero de 0 a 4, limitado por el número de posiciones disponibles sobre cada grupo Q. Además cuando el punto de unión entre (R)_r y el grupo Q se ilustra como flotante, (R)_r puede unirse a cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno disponible del grupo Q.

000012

Q" independientemente tiene el significado de Q' como anillo heterocíclico o sistema de anillo carbocíclico C₆-C₁₀, con la excepción de que Q" no está sustituido por otro radical Q", incluyendo las preferencias dadas anteriormente.

R es preferiblemente C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₄-C₇-alquilcicloalquilo o C₄-C₇-cicloalquilalquilo, los cuales son cada uno no sustituido o sonsustituidos en la unidad estructural alquilo, alquenilo o alquinilo porhalógeno, hidroxilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquiltio, ciano, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, COOH, C₁-C₄-alcoxycarbonilo, N-C₁-C₄-alquilcarbonilamino, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, un grupo -C(O)NR₇R₈ o un radical Q'; o es un radical Q; o R₆junto con R₅ es un grupo =C-NR₇R₈ o =C-NR₇(OR₈); donde R₇ es H o C₁-C₄-alquil; R₈ es H; C₂-C₄-alquenilo; C₂-C₄-alquinilo; C₃-C₆-cicloalquil; o C₁-C₆-alquilo el cual es no sustituido o sustituido porhalógeno, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-alquiltio, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, o piridilo, pirimidilo o tiazolilo los cuales son cada uno mono o disustituidos porhalógeno, ciano, C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-haloalquil; y Q y Q' son cada uno tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, tietanilo, o tetrahidrofuranilo, que son cada uno no sustituidos o sustituidos porhalógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano, nitro, o C₁-C₄-alcoxycarbonilo.

R₆ es aún más preferiblemente C₁-C₄-alquilo, los cuales son no sustituidos o son sustituidos en la unidad estructural alquilo porhalógeno, hidroxilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquiltio, ciano, COOH, C₁-C₄-alcoxycarbonilo, un grupo -C(O)NR₇R₈ o un radical Q'; o es un radical Q; o R₆junto con R₅ es un grupo =C-NR₇R₈ o =C-NR₇(OR₈), donde R₇ es H o C₁-C₂-alquil; R₈ es C₂-C₄-alquenilo; C₂-C₄-alquinilo; C₃-C₆-cicloalquil; o C₁-C₄-alquilo el cual es no sustituido o sustituido porhalógeno, ciano o piridilo; y Q y Q' son cada uno 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1- o 4-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 1,2,4-triazol-3- o -4-ilo, 1,2,3-triazin-1- o 2-ilo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, tietanilo, o tetrahidrofuranilo, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido porhalógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano, nitro, o C₁-C₄-alcoxycarbonilo.

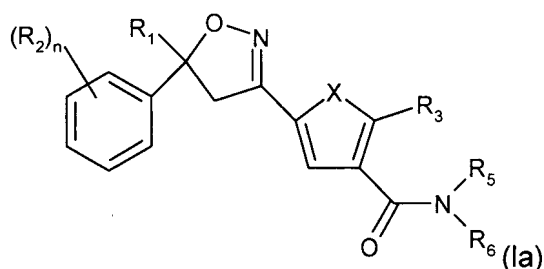
R₆ es lo más preferiblemente C₁-C₄-alquilo, los cuales son no sustituidos o son sustituidos en la unidad estructural alquilo porhalógeno, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-alquiltio, ciano, COOH, C₁-C₂-alcoxycarbonilo, un grupo -C(O)NR₇R₈ o un radical Q'; o es un radical Q; o R₆junto con R₅ es un grupo =C-N(C₁-C₂-alquil)₂ o =C-NH(OC₁-C₂alquil), donde R₇ es H, R₈ es C₂-C₄-alquinilo, C₃-C₄-cicloalquilo o C₁-C₄-alquilo el cual es no sustituido o sustituido porhalógeno o ciano, y Q y Q' son cada uno 2-tiazolilo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-

pirimidinilo, 3-tietanilo, o 2- o 3-tetrahidrofuranilo, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-haloalquilo.

Una realización preferida de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I) anterior, donde B y B' son cada uno CH, B₁ y B₃ cada uno independientemente CCl o CF, B₂ es CH, CCl o CF, R₁ es CF₃, X es O u S, en particular O, X₁ es CH, X₂ es C(CH₃) y para R₅ y R₆ se aplican cada uno de los significados y preferencias dados anteriormente.

Una realización preferida adicional de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I) anterior, donde B y B' son cada uno CH, B₁ y B₃ son cada uno independientemente CCl o CF, B₂ es CH, CCl o CF, R₁ es CF₃, X es O, X₁ es CH, X₂ es C(CH₃), R₅ es H, y R₆ es C₁-C₄-alquilo, los cuales son no sustituidos o son sustituidos en la unidad estructural alquilo por halógeno, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-alquiltio, ciano, COOH, C₁-C₂-alcoxycarbonilo, un grupo -C(O)NR₇R₈ o un radical Q'; o es un radical Q; o R₆ junto con R₅ es un grupo =C-N(C₁-C₂-alquil)₂ o =C-NH(OC₁-C₂alquil), donde R₇ es H, R₈ es C₂-C₄-alquinilo, C₃-C₄-cicloalquilo o C₁-C₄-alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno o ciano, y Q y Q' son cada uno 2-tiazolilo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, 3-tietanilo, o 2- o 3-tetrahidrofuranilo, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-haloalquilo.

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



incluyendo todos los isómeros geométricos y estereoisómeros, N-óxidos y sales de los mismos, donde para R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y X aplican cada uno de los anteriores significados y preferencias y n es un entero de 0 a 4, preferiblemente de 1 a 3, y en particular de 2 o 3. En particular, n es un entero de 1 a 3; R₁ es C₁-C₃-haloalquil; cada R₂ es independientemente seleccionados del grupo consistente de halógeno, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi y ciano; X es S o O; R₃ es H o C₁-C₂-alquil; R₅ es H o C₁-C₂-alquil; R₆ es C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₄-C₇-alquilcicloalquilo o C₄-C₇-cicloalquilalquilo, los cuales son cada uno no sustituido o son sustituidos en la unidad estructural alquilo, alquenilo o alquinilo por halógeno, hidroxilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquiltio, ciano, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, COOH, C₁-C₄-alcoxycarbonilo, N-C₁-C₄-alquilcarbonilamino, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, un grupo -C(O)NR₇R₈ o un radical Q'; o R₆ es un radical Q; o R₆ junto con R₅ es un grupo =C-NR₇R₈ o =C-NR₇(OR₈); R₇ es H o C₁-C₄-

alquil; R_8 es H; C_2-C_4 -alquenilo; C_2-C_4 -alquinilo; C_3-C_6 -cicloalquil; o C_1-C_6 -alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C_1-C_4 -alcoxi, C_1-C_2 -alquiltio, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di- C_1-C_4 -alquilamino, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, o piridilo, pirimidilo o tiazolilo los cuales son cada uno mono o disustituídos por halógeno, ciano, C_1-C_2 -alquilo o C_1-C_2 -haloalquil; y Q y Q' son cada uno tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, tietanilo, o tetrahidrofuranilo, que son cada uno no sustituidos o sustituidos por halógeno, C_1-C_2 -alquilo, C_1-C_2 -haloalquilo, C_1-C_2 -alcoxi, C_1-C_2 -haloalcoxi, ciano, nitro, o C_1-C_4 -alcoxi-carbonilo.

Una realización particularmente preferida de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (Ia) de más arriba, donde n es un entero de 2 o 3; R_1 es CF_3 ; cada R_2 es independientemente halógeno; X es S o O; R_3 es H o C_1-C_2 -alquil; R_5 es H; y R_6 es C_1-C_4 -alquilo, los cuales están no sustituidos o sustituidos en la unidad estructural alquilo por halógeno, hidroxilo, C_1-C_4 -alcoxi, C_1-C_4 -haloalcoxi, C_1-C_4 -alquiltio, C_1-C_4 -haloalquiltio, ciano, $COOH$, C_1-C_4 -alcoxycarbonilo, un grupo $-C(O)NR_7R_8$ o un radical Q'; o R_6 es un radical Q; o R_6 junto con R_5 es un grupo $=C-NR_7R_8$ o $=C-NR_7(OR_8)$; R_7 es H o C_1-C_2 -alquil; R_8 es C_2-C_4 -alquenilo, C_2-C_4 -alquinilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, o C_1-C_4 -alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o piridilo; y Q y Q' son cada uno 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1- o 4-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 1,2,4-triazol-3- o -4-ilo, 1,2,3-triazin-1- o 2-ilo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, tietanilo, o tetrahidrofuranilo, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido por halógeno, C_1-C_2 -alquilo, C_1-C_2 -haloalquilo, C_1-C_2 -alcoxi, C_1-C_2 -haloalcoxi, ciano, nitro, o C_1-C_4 -alcoxycarbonilo.

Una realización particularmente preferida adicional de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (Ia) de más arriba, donde n es un entero de 2 o 3; R_1 es CF_3 ; cada R_2 es independientemente halógeno; X es S o O; R_3 es H o C_1-C_2 -alquil; R_5 es H; R_6 es C_1-C_4 -alquilo, los cuales son no sustituidos o son sustituidos en la unidad estructural alquilo por halógeno, C_1-C_2 -alcoxi, C_1-C_2 -alquiltio, ciano, $COOH$, C_1-C_2 -alcoxycarbonilo, un grupo $-C(O)NR_7R_8$ o un radical Q'; o R_6 es un radical Q; o R_6 junto con R_5 es un grupo $=C-N(C_1-C_2\text{-alquil})_2$ o $=C-NH(OC_1-C_2\text{-alquil})$; R_7 es H; R_8 es C_2-C_4 -alquinilo, C_3-C_4 -cicloalquilo o C_1-C_4 -alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno o ciano; y Q y Q' son cada uno 2-tiazolilo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, 3-tietanilo, o 2- o 3-tetrahidrofuranilo, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido por C_1-C_2 -alquilo o C_1-C_2 -haloalquilo.

Aún una realización adicional preferida a la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (Ia) de más arriba, donde n es un entero de 2 o 3; R_1 es CF_3 ; cada R_2 es independientemente halógeno; X es O; R_3 es metilo; y para R_5 y R_6 se aplican cada uno de los significados y preferencias dados más arriba. Una realización particularmente preferida de la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia) anterior, donde n es un entero de 2 o 3; R_1 es CF_3 ; cada R_2 es independientemente halógeno; X es O; R_3

000015

es metilo; R_5 es H; R_6 es C_1 - C_4 -alquilo, los cuales son no sustituidos o son sustituidos en la unidad estructural alquilo por halógeno, C_1 - C_2 -alcoxi, C_1 - C_2 -alquiltio, ciano, $COOH$, C_1 - C_2 -alcoxycarbonilo, un grupo $-C(O)NR_7R_8$ o un radical Q' ; o R_6 es un radical Q ; o R_6 junto con R_5 es un grupo $=C-N(C_1-C_2\text{-alquil})_2$ o $=C-NH(OC_1-C_2\text{alquil})$; R_7 es H; R_8 es C_2 - C_4 -alquinilo, C_3 - C_4 -cicloalquilo o C_1 - C_4 -alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno o ciano; y Q y Q' son cada uno 2-tiazolilo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, 3-tietanilo, o 2- o 3-tetrahidrofurano, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido por C_1 - C_2 -alquilo o C_1 - C_2 -haloalquilo.

Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Una persona experimentada en la técnica notará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede exhibir efectos benéficos cuando se enriquece con respecto a los otros estereoisómeros o cuando se separa de los otros estereoisómeros. Adicionalmente, el técnico experimentado sabe como separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales o como una forma ópticamente activa.

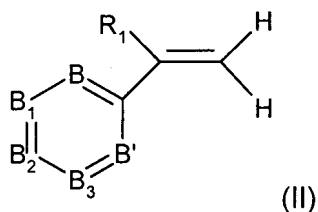
Una persona experimentada en la técnica notará que no todos los anillos que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos puesto que el nitrógeno requiere un par de electrones solitarios disponibles para oxidación al óxido; una persona experimentada en la técnica reconocerá aquellos anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno que pueden formar N-óxidos. Una persona experimentada 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 muy bien conocidos por una persona experimentada en la técnica incluyendo la oxidación de anillos heterocíclicos y aminas terciarias con peroxiácidos tales como ácido peracético y ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos dealquilo tales como hidroperóxido de t-butilo, perborato de sodio y dioxiranos tales como dimetilo dioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos han sido descritos y revisados extensamente en la literatura.

Una persona experimentada en la técnica reconoce que debido al ambiente y bajo condiciones de sales fisiológicas de los compuestos químicos están en equilibrio con sus correspondientes formas no salinas, las sales comparten la utilidad biológica de las formas no salinas. Así una amplia variedad de sales de los compuestos de la fórmula (I) son útiles para el control de plagas de invertebrados (esto es, son adecuados desde el punto de vista veterinario o agrícola). Las sales de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sales de adición ácida con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico o valérico.

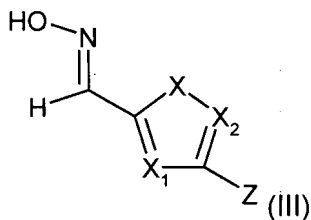
000016

Cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene una unidad estructural ácido tal como un ácido carboxílico o fenol, las sales incluyen también las que se forman con bases orgánicas o inorgánicas tales como piridina, trietilamina o amoniaco, o amidas, hidruros, hidróxidos o carbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o bario. De acuerdo con lo anterior, la presente invención comprende compuestos seleccionados de la fórmula (I), N-óxidos y sales adecuadas de los mismos aceptables desde el punto de vista veterinario y agrícola.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, en analogía con el proceso que se delinea en WO 2007/75459 en las páginas 29 – 31. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) pueden prepararse, por ejemplo, por cicloadición de un compuesto de fórmula



con un óxido de nitrilo derivado de una oxima de fórmula

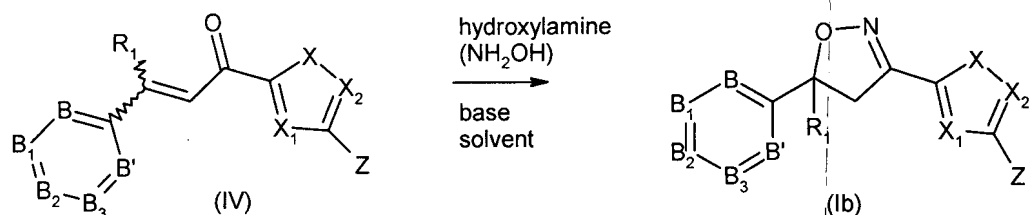


donde B, B', B₁-B₃, R₁, X, X₁ y X₂ tienen cada uno el significado dado anteriormente, Z es Br, I, COOH, COOC₁-C₆-alquilo o -C(W)- NR₅R₆, donde W, R₅ y R₆ tienen cada uno el significado dado anteriormente, y, si Z es Br, I, COOH o COOC₁-C₆-alquilo, se convierte dicho radical en un radical -C(W)- NR₅R₆.

La reacción transcurre típicamente a través de la intermediación de un cloruro de hidroxianilo generado in situ. En un procedimiento típico un reactivo clorante tal como hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida o cloramina-T se combina con la oxima en presencia de estireno. Dependiendo de las condiciones las bases aminas tales como piridina o trietilamina pueden ser necesarias. La reacción puede transcurrir en una amplia variedad de solventes incluyendo tetrahydrofurano, dietiléter, cloruro de metileno, dioxano y tolueno con temperaturas óptimas que varían desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente.

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

000017



donde B, B', B₁-B₃, R₁, X, X₁ y X₂ tienen cada uno el significado dado anteriormente, Z es Br, I, COOH, COOC₁-C₆-alquilo o -C(W)-NR₅R₆, donde W, R₅ y R₆ tienen cada uno el significado dado anteriormente, y, si Z es Br, I, COOH o COOC₁-C₆-alquilo, se convierte dicho radical en un radical -C(W)-NR₅R₆.

La reacción puede llevarse a cabo como se describe en WO2009/025983 en las páginas 29 – 31. Además, las rutas sintéticas para preparar el intermedio de fórmula (IV) están de la misma forma divulgadas en WO2009/025983 en las páginas 31 – 34.

Otro proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib) anterior, donde Z es COOH o COOC₁-C₆-alquilo, incluyen una transformación de grupos funcionales a partir de un compuesto correspondiente de la fórmula (Ib), donde Z es Br o I, lo cual es conocido en la técnica. Un método adecuado comprende intercambio halógeno-metal (siendo el metal, por ejemplo, Li o Mg) seguido por detención con CO₂ o (CN)CO₂(C₁-C₆-alquilo) respectivamente. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura baja, por ejemplo a una temperatura de -80°C a 0°C en un solvente tal como dietiléter o THF.

Otro proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ib), donde Z es un grupo COOH, es la hidrólisis o saponificación de un compuesto correspondiente de la fórmula (Ib), donde Z es COOC₁-C₆-alquilo o CN; este último compuesto es obtenible a partir de un compuesto correspondiente de la fórmula (Ib), donde Z es Br o I, por ejemplo con cianuro de zinc o cianuro de cobre con o sin catalizador de paladio.

Otro proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), donde Z es un grupo -C(W)-NR₅R₆, incluye transformaciones de grupos funcionales bien conocidas a partir de un compuesto correspondiente de la fórmula (Ib), donde Z es Br o I, tal como aminocarbonilación con un compuesto amino HNR₅R₆ y CO. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador de paladio bajo atmósfera de CO. Muchos catalizadores son útiles para este tipo de transformación siendo un catalizador típico el tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0). Son adecuados solventes tales como 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilacetamida o tolueno. El método puede llevarse a cabo en un amplio rango de temperaturas, por ejemplo, desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 150°C, especialmente desde 60 a 110°C.

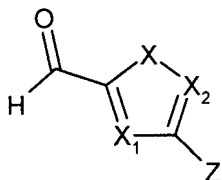
Otro proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), donde Z es un grupo -C(W)-NR₅R₆, incluye transformaciones de grupos funcionales bien conocidas a partir de un compuesto correspondiente de la fórmula (Ib), donde Z es COOH como amida en acoplamiento con reactivos bien conocidos (por ejemplo EDCI, HOBt, PyBOP, PyBrOP) con un compuesto amino HNR₅R₆ o activación de COOH a un haluro de

000018

acilo (Cl por ejemplo con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) y acoplamiento subsecuente con un compuesto amino HNR_5R_6 .

Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos, por ejemplo, a partir de WO 2006/49459 o pueden ser preparados en analogía con los métodos allí divulgados.

5 Los compuestos de la fórmula (III) pueden prepararse, por ejemplo, primero protegiendo el grupo aldehído de un compuesto de fórmula



IIIa,

10 donde X, X₁ y X₂ son cada uno como se describió anteriormente y Y es un grupo saliente, tal como halógeno, tosilato, triflato o nitro, por ejemplo, convirtiéndolo en un acetal cíclico introduciendo entonces un radical Z adecuado que reemplaza Y por métodos conocidos a partir de los textos de química orgánica, desprotegiendo después el aldehído y convirtiéndolo en un compuesto hidroxiimino de fórmula III en una manera conocida en 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 valiosos ingredientes activos para uso en control de plagas. Son particularmente adecuados en el control de ectoparásitos y hasta cierto grado también para controlar endoparásitos sobre y en animales en el campo higiénico, a la vez que son bien tolerados por los animales de sangre caliente.

20 Se entiende que los animales en el contexto de la invención incluyen animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como reses, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves tales como pollos, pavos, gallinas pintadas de Guinea y gansos, animales de piel tales como minks, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales de compañía tales como hurones, conejillos de indias, ratas, hámster, gatos y perros, y
25 también humanos.

En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros (gorgojos y garrapatas), y crustáceos (piojo de mar). Estos incluyen insectos de los siguientes ordenes: Lepidoptera, Coleoptera, Homoptera, Hemiptera, Heteroptera, Diptera, Dictyoptera, Thysanoptera, Orthoptera, Anoplura, Siphonaptera, Mallophaga, Thysanura, Isoptera, Psocoptera y Hymenoptera. Sin embargo, los ectoparásitos que pueden ser mencionados en particular son aquellos que generan problemas en humanos o animales y portan patógenos, por ejemplo moscas tales como Musca doméstica, Musca vetustissima, Musca autumnalis, Fannia canicularis, Sarcophaga carnaria, Lucilia cuprina, Lucilia sericata, Hypoderma bovis, Hypoderma lineatum, Chrysomya chloropyga, Dermatobia hominis, Cochliomyia hominivorax, Gasterophilus intestinalis, Oestrus ovis, moscas picadoras tales como Haematobia irritans
35

000019

irritans, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, mosca del caballo (Tabánidos) con las subfamilias Tabanidae tales como *Haematopota* spp. (e.g. *Haematopota pluvialis*) y *Tabanus* spp. (e.g. *Tabanus nigrovittatus*) y Chrysopsinae tales como *Chrysops* spp. (e.g. *Chrysops caecutiens*); Hippobóscidos tales como *Melophagus ovinus* (mosca-piojo ovina); moscas tsetse, tales como *Glossinia* spp.; otros insectos picadores tales como moscas de aguas, tales como Ceratopogonidae (moscas de aguas picadoras), Simuliidae (moscas negras), Psychodidae (moscas de la arena); pero también insectos chupadores de sangre, por ejemplo mosquitos, tales como *Anopheles* spp, *Aedes* spp y *Culex* spp, pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de gatos y perros), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, piojos chupadores de sangre (Anoplura) tales como *Linognathus* spp, *Haematopinus* spp, *Solenopotes* spp, *Pediculus humanis*; pero también piojos masticadores (Mallophaga) tales como *Bovicola* (*Damalinia*) *ovis*, *Bovicola* (*Damalinia*) *bovis* y otros *Bovicola* spp. . Ectoparásitos incluyen también miembros del orden Acarina, tales como garrapatas (e.g. *Chorioptes bovis*, *Cheyletiella* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus* spp., *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates* spp. y garrapatas. Representantes conocidos de garrapatas son, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, los cuales preferiblemente infestan animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como reses, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves tales como pollos, pavos, gallina pintada de Guinea y gansos, animales que portan piel tal como mink, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como animales de compañía tales como hurones, conejillos de indias, ratas, hámster, gatos y perros, pero también humanos.

Los compuestos de la formula (I) de acuerdo con la invención también son activos contra todas o las etapas individuales de desarrollo de las plagas animales que muestran una sensibilidad normal, así como a las que muestran resistencia a parasiticidas usados ampliamente. Esto es especialmente válido para insectos resistentes y miembros del orden Acarina. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención pueden manifestarse por si mismo directamente, esto es, matando las plagas bien sea inmediatamente o después de que ha transcurrido algún tiempo; por ejemplo cuando ocurre la muda, o destruyendo sus huevos, o indirectamente, por ejemplo, reduciendo el número de huevos puestos y/o la rata de eclosión, correspondiendo una buena eficacia a una rata pesticida (mortalidad) de al menos 50 a 60%. Los compuestos de la formula (I) también pueden utilizarse contra plagas que atentan contra la higiene, especialmente del orden díptera de las familias Muscidae, Sarcophagidae, Anophilidae y Culicidae; las órdenes Orthoptera, Dictyoptera (por ejemplo la familia Blattidae (cucarachas) tales como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) e Hymenoptera (por ejemplo las familias Formicidae (hormigas) y Vespidae (avispas).

000020

Sorprendentemente, los compuestos de la formula (I) también son activos contra ectoparásitos de peces, especialmente la subclase Copepoda (por ejemplo, el orden de las Siphonostomatoida (piojo de mar), mientras que son bien tolerados por los peces.

Los compuestos de la formula (I) también pueden utilizarse contra plagas que
5 atentan contra la higiene, especialmente del orden Diptera de las familias Sarcophagidae, Anophilidae y Culicidae; las ordenes Orthoptera, Dictyoptera (por ejemplo la familia Blattidae) e Hymenoptera (por ejemplo la familia Formicidae).

Los compuestos de la fórmula (I) también tienen eficacia sostenible contra gorgojos parasíticos e insectos de plantas. En el caso de gorgojos araña del orden
10 Acarina, son efectivos contra huevos, ninfas y adultos de Tetranychidae (Tetranychus spp. y Panonychus spp.).

Tienen alta actividad contra insectos succionadores del orden Homoptera, especialmente contra plagas de las familias Aphididae, Delphacidae, Cicadellidae, Psyllidae, Loccidae, Diaspididae y Eriophyidae (por ejemplo gorgojo raedor en frutos
15 cítricos); el orden Hemiptera, Heteroptera y Thysanoptera, e insectos que se alimentan sobre las plantas tales como Lepidoptera, Coleoptera, Diptera y Orthoptera.

También son de la misma forma adecuados como insecticidas de suelo contra plagas en el suelo.

Los compuestos de la formula (I) por lo tanto son efectivos contra todas las etapas
20 del desarrollo de insectos succionadores e insectos comedores sobre cultivos tales como cereales, algodón, arroz, maíz, soja, patatas, vegetales, frutas, tabaco, lúpulo, cítricos, aguacates y otros cultivos.

Los compuestos de la formula (I) también son efectivos contra nemátodos de plantas de las especies Meloidogyne, Heterodera, Pratylenchus, Ditylenchus, Radopholus,
25 Rizoglyphus etc.

Ciertos compuestos de la formula (I) también parecen ser efectivos contra ciertas especies de helmintos.

Los helmintos son comercialmente importantes porque causan enfermedades serias en mamíferos y aves, por ejemplo en ovejas, cerdos, cabras, reses, caballos,
30 asnos, camellos, perros, gatos, conejos, conejillos de indias, hámster, pollos, pavos, gallinas pintadas de Guinea y otras aves de granja, así como aves exóticas. Los nematodos típicos son: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Charbertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris,
35 Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris, Parascaris y Dirofilaria. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de Fasciolidae, especialmente Fasciola hepatica.

La buena actividad pesticida de los compuestos de la formula (I) de acuerdo con la invención corresponde con una rata de mortalidad de al menos 50 – 60% de las plagas mencionadas, más preferiblemente a una rata de mortalidad por encima de 90%, lo más

000021

preferiblemente a 95 – 100%. Los compuestos de formula (I) se emplean preferiblemente interna y externamente en forma no modificado preferiblemente junto con los adyuvantes utilizados convencionalmente en la técnica de formulación y por lo tanto pueden ser procesados de manera conocida para dar, por ejemplo, formulaciones líquidas (por ejemplo, por toque, vertimiento, aspersión, emulsiones, suspensiones, soluciones, concentrados emulsificables, concentrados en solución), formulaciones semisólidas (por ejemplo, cremas, ungüentos, pastas, geles, preparaciones liposómicas) y preparaciones sólidas (por ejemplo tabletas de aditivos para alimentos incluyendo, por ejemplo, cápsulas, polvos que incluyen polvos solubles, gránulos o embebimientos del ingrediente activo en sustancias poliméricas, tales como implantes y micropartículas). Así como sucede con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos buscados y las circunstancias prevalentes. La formulación, esto es preparaciones que contienen el ingrediente activo de la formula (I), o combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos, y opcionalmente un adyuvante sólido, semisólido o líquido, se producen de manera conocida perse, por ejemplo mezclando amasando o dispersando íntimamente los ingredientes activos con composiciones de excipientes, mediante lo cual debe tenerse en consideración la compatibilidad fisiológica de los excipientes de la formulación.

Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes (alifáticos y aromáticos) tales como alcohol bencílico, etanol, propanol, isopropanol o butanol, ácidos grasos, tales como alcoholes y glicoles de oleilo y sus éteres y ésteres, tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol éter, etilen glicol, etilen glicol monometilo o etilo éter y butilo dioxitol, carbonatos tales como carbonato de propileno, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforesina o diacetanol alcohol y polietilen glicoles, tales como PEG 300. Además, las composiciones pueden comprender solventes fuertemente polares, tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetilo sulfóxido o dimetilo formamida, o agua, ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o isopropilo palmitato, aceites vegetales tales como colza, castor, coco o aceite de soja, mono, di y triglicéridos sintéticos tales como por ejemplo monoestearato de glicerilo 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 en partículas.

Como base para ungüentos, respectivamente ingredientes para construcción de estructura, pueden usarse los siguientes excipientes: sustancias basadas en petróleo, tales como vaselina o parafinas, bases hechas a partir de grasa de lana tal como por ejemplo lanolina o alcoholes de lanolina, polietilenglicoles tales como macrogoles y bases lipídicas tales como por ejemplo fosfolípidos o triglicéridos, tales como aceites vegetales hidrogenados.

El uso de emulsificantes, agentes de humectación y agentes de dispersión también puede requerirse, en general, lecitinas tales como lecitina de soja, sales de ácidos grasos

000022

con metales alcalinos y alcalinotérreos, sulfatos de alquilo tales como sulfato de cetilestearilsodio, colatos, alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, esteroides tales como colesterol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilsorbitan tales como polisorbato 20, ésteres de ácidos grasos de sorbitan, tales como monolaureato de sorbitan, ésteres de ácidos grasos y éteres de alcoholes grasos de polioxietileno tales como poloxiloleiléter, copolímeros de bloque de polioxipropileno polioxietileno, tales como por ejemplo PluronicTM, ésteres de sacarosa tales como diestearato de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de poliglicerilo tales como oleato de poliglicerol y ésteres de ácidos grasos tales como por ejemplo oleato de etilo o miristato de isopropilo.

Las formulaciones también pueden incluir agentes gelificantes y agentes de rigidez, por ejemplo, derivados de ácido poliacrílico, éteres de celulosa, alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidonas y dióxido de silicio finamente disperso.

Como agentes poliméricos con propiedades de liberación controlada, pueden aplicarse derivados hechos por ejemplo por ácido poliláctico, ácido poliláctico coglicólico, poli ortoéster, carbonato de polietileno, polianhidridos y matrices basada en almidón y PVC.

La adición de potenciadores de la penetración tales como cetonas, sulfóxido, amidas, ésteres de ácidos grasos y alcoholes grasos puede ser necesario.

También pueden agregarse preservantes tales como ácido sórbico, alcohol bencílico y parabenos y antioxidantes tales como por ejemplo alfa tocoferol.

El ingrediente activo o combinaciones del ingrediente activo también puede aplicarse en cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura o cápsulas blandas.

Los aglomerantes para tabletas y bolus pueden ser sustancias naturales poliméricasquímicamente modificadas que son solubles en agua o en alcohol, tales como almidón, celulosa o derivados de proteína (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares) así como polímeros sintéticos, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, etc. Las tabletas también contienen agentes de relleno (por ejemplo, almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa, etc.), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio), agentes de deslizamiento (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal) y desintegrantes (por ejemplo, derivados de celulosa) y recubrimientos resistentes a ácidos, por ejemplo ésteres de ácido acrílico.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros biocidas. Pueden combinarse con pesticidas que tienen la misma esfera de actividad, por ejemplo incrementar la actividad, o con sustancias que tengan otra esfera de actividad, por ejemplo ampliar el rango de actividad. También puede ser sensible agregar los así llamados repelentes. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de la fórmula (I) que tiene una eficacia particular como adulticida, esto es, puesto que es efectivo en particular contra la etapa adulta de los parásitos objetivo, la

000023

adición de un pesticida que en vez de atacar las etapas juveniles de los parásitos puede ser muy ventajoso, o viceversa. De esta forma, la mayor parte de estos parásitos que producen gran daño económico esta la cubierta. Adicionalmente, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones pueden llevar también a efectos sinérgicos, esto es, la cantidad total de ingrediente activo puede ser reducida, lo que es deseable desde un punto de vista ecológico. Los grupos preferidos de asociados de combinación y asociados de combinación especialmente preferidos se nombran en lo que sigue, donde las combinaciones pueden contener uno o más de estos asociados además del compuesto de formula (I). Los asociados adecuados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo variable de actividad, que serán citados en lo que sigue y han sido conocidos para las personas experimentadas en la técnica durante largo tiempo, por ejemplo, inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores de crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de amplio espectro, acaricidas y nematocidas de amplio espectro; y también los bien conocidos antihelmínticos y sustancias que deterioran insectos y/o acáridos, dichos repelentes o desunificadores. Ejemplos no limitantes de insecticidas y acaricidas adecuados se mencionan en WO 2009/071500, compuestos 1-284 en las páginas 18 – 21. Ejemplos no limitantes de antihelmínticos adecuados se menciona en WO 2009/071500, compuestos (A1) – (A31) en la página 21. Ejemplos no limitantes de repelentes y desunificantes adecuados se mencionan en WO 2009/071500, compuestos (R1) – (R3) en páginas 21 y 22. Ejemplos no limitantes de sinérgicos adecuados se mencionan en WO 2009/071500, compuestos (S1) – (S3) en la página 22. Los dichos asociados en la mezcla son muy bien conocidos para los especialistas en este campo. La mayoría están descritos en diversas ediciones de Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, y en otras varias ediciones de The Merck Index & Co., Inc., Rahway, New Jersey, Estados Unidos o en la literatura de patentes

Como consecuencia de los detalles anteriores, un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con una preparación en combinación para el control de parásitos en animales de sangre caliente, caracterizada porque contiene, además de un compuesto de la formula (I), al menos un ingrediente activo adicional que tiene la misma o diferente esfera de actividad y al menos un vehículo fisiológicamente aceptable. La presente invención no está restringida a combinaciones dobles. Como regla, las composiciones insecticidas y acaricidas 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 formula (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 surfactante. La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales que se van a tratar puede tener lugar por vía tópica, perorar, parenteral o subcutánea, estando

000024

presente la composición, por ejemplo en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, (calados), polvos, tabletas, bolus, cápsulas, preparados masticables, collares, etiquetas de oreja y formulaciones de vertimiento.

Se entiende que las formulaciones tópicas referidas se refieren a una solución lista para el uso en forma de una formulación para aplicación, vertimiento o aspersión que consiste frecuentemente en una dispersión o suspoemulsión o una combinación de ingrediente activo y auxiliares de dispersión. La expresión método por aplicación o vertimiento se entiende que se refiere a un concentrado listo para el uso previsto para ser aplicado tópica y localmente sobre el animal. Esta clase de formulación se entiende que se aplica directamente a un área relativamente pequeña del animal, preferiblemente sobre las caderas del animal o en uno o varios puntos a lo largo de la línea del lomo y las caderas. Se aplica como un volumen bajo de aproximadamente 0.05 a 1 ml por Kg, preferiblemente aproximadamente 0.1 ml por kg, con un volumen total de 0.1 a 100 ml por animal, limitado preferiblemente a un máximo de aproximadamente 50 ml. Sin embargo, no sobra mencionar que el volumen total tiene que ser adaptado al animal que requiere el tratamiento y será claramente diferente, por ejemplo, en gatos jóvenes y en reses. Estas formulaciones para aplicación y vertimiento están diseñadas para esparcirse alrededor del animal dando protección o tratamiento a casi cualquier parte del animal. Aunque la administración se lleva a cabo aplicando un hisopo o aspersión de la formulación para vertimiento o aplicación a un área relativamente pequeña de la piel, se observa que la sustancia activa se dispersa casi automáticamente sobre áreas amplias de la piel obedeciendo la naturaleza de distribución de los componentes en la formulación y ayudada por los movimientos del animal.

Las formulaciones para vertimiento o aplicación contienen adecuadamente vehículos que promueven un dispersamiento rápido sobre la superficie de la piel o en la piel del animal huésped, y se ve generalmente como aceites de dispersión. Los vehículos adecuados son, por ejemplo, soluciones oleosas; soluciones alcohólicas e isopropanólicas tales como soluciones de 2-octildodecanol o alcohololeico; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oxalato de ácido láurico, éster de oleilo del ácido oleico, éster de decilo de ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, ésteres de ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena $C_{12}-C_{18}$; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos tales como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, diisopropil éster del ácido adípico, adipato de di-N-butilo, o también soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso que este presente un agente dispersante adicionalmente, tal como los conocidos en la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil) pirrolidona, acetona, polietilen glicol y los éteres y ésteres de los mismos, propilen glicol o triglicéridos sintéticos. Las soluciones oleosas incluyen por ejemplo aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete,

000025

aceite de sésamo, aceite de pino, aceite de linaza o aceite de castor. Los agentes vegetales también pueden estar presentes en forma epoxidizado. También pueden utilizarse parafinas y siliconas.

Una formulación para aplicación o vertimiento contiene generalmente de 1 a 98.9% en peso de un compuesto de la fórmula (I), 0.1 a 80% en peso de un agente dispersante y 1 a 98.99 % en peso del solvente. El método de vertimiento o aplicación es especialmente ventajoso para utilizarlo en animales de manada tales como reses, caballos, ovejas o cerdos, en los cuales es difícil muy dispendioso en tiempo tratar todos los animales oralmente o por inyección. Debido a su simplicidad, este método por supuesto puede usarse también para todos los otros animales, incluyendo animales domésticos o mascotas, y es grandemente apreciado por los cuidadores de los animales, puesto que puede ser llevado a cabo frecuentemente sin la presencia especialista del veterinario.

Puesto que se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final frecuentemente utilizará formulaciones diluidas. Sin embargo, esto depende del modo de administración. Los productos administrados oralmente se utilizan más frecuentemente en forma diluida o como aditivos para los alimentos, mientras que las formulaciones comerciales para vertimiento y aplicación son normalmente concentrados listos para el uso. Tales composiciones pueden contener también aditivos adicionales, tales como estabilizantes, agentes antiespumantes, reguladores de la viscosidad, agentes aglomerantes o de apilación, así como otros ingredientes activos con el fin de alcanzar efectos especiales.

Las composiciones insecticidas y acaricidas de este tipo, que son usadas por el usuario final, forman de la misma forma un constituyente de la presente invención.

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

La invención también incluye un método para proteger profilácticamente animales, especialmente ganado productivo, animales domésticos y plagas, contra helmintosparásitos, que se caracteriza porque los ingredientes activos de la fórmula (I) o las formulaciones del ingrediente activo preparadas a partir de los mismos se administra a los animales como un aditivo en la alimentación, o en las bebidas o también en forma sólida o líquida, oralmente o por inyección o parenteralmente. La invención también incluye los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención para uso en uno de los dicho procesos.

Los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar la invención sin restringirla, representando el término ingrediente activo cualquier sustancia como la que se describe en los ejemplos de preparación. En particular, las formulaciones preferidas se hacen como sigue:

000026

(% = porcentaje en peso)

Ejemplos de formulación

1. Granulado	a)	b)
(i) Ingrediente activo	5%	10%
Caolín 94%	-	
Ácido silícico altamente dispersado	1%	-
Atapulgita	-	90%

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

(ii) Ingrediente activo	3%
Polietilen glicol (pm 200)	3%
Caolín	94%
(pm = peso molecular)	

El ingrediente activo finamente triturado se aplica de forma homogénea en un mezclador al caolín el cual ha sido humedecido con polietilen glicol. De esta forma, se obtiene gránulos recubiertos libres de polvo.

2. Tabletas o bolus

I Ingrediente activo	33.00 %
Metilcelulosa	0.80 %
Ácido silícico, altamente dispersado	0.80 %
Almidón de maíz	8.40 %
II Lactosa cristalina	22.50 %
Almidón de maíz	17.00 %
Celulosa cristalina	16.50 %
Estearato de magnesio	1.00 %

I La metilcelulosa se agita en agua. Después de que el material se hincha, se incorpora con agitación ácido silícico y la mezcla se suspende de forma homogénea. El ingrediente activo y el almidón de maíz se mezclan. La solución acuosa se manipula en esta mezcla hasta obtener una masa. La masa resultante se granula a través de un tamiz 12 M y se seca.

II Todos los 4 excipientes se mezclan exhaustivamente.

III Las mezclas preliminares obtenidas de acuerdo con I y II se mezclan y comprimen en tabletas o bolus.

3. Inyectables

000027

A. Vehículo oleoso (liberación lenta)

(i) Ingrediente activo 0.1 – 1.0 g

Aceite de cacahuete hasta 100 ml

(ii) Ingrediente activo 0.1 – 1.0 g

Aceite de sésamo hasta 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del aceite con agitación, y si se requiere, con calentamiento suave, luego después de enfriar se lleva hasta el volumen deseado y se filtra hasta esterilidad a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0.22 μ m.

B Solvente miscible en agua (velocidad promedio de liberación)

(i) Ingrediente activo 0.1 - 1.0 g

4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal) 40 g

1,2-propanodiol hasta 100 ml

(ii) Ingrediente activo 0.1 - 1.0 g

Glicerol dimetilo cetil 40 g

1,2-propanodiol hasta 100 ml

Preparación: el ingrediente activo se disuelve en parte del solvente con agitación, se lleva hasta el volumen deseado y se filtra hasta esterilización a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0.22 μ m.

C. Solubilizado acuoso (liberación rápida)

(i) Ingrediente activo 0.1 - 1.0 g

Aceite de castor polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno) 10 g

1,2-propanodiol 20 g

Alcohol bencílico 1 g

Agua para inyección hasta 100 ml

(ii) Ingrediente activo 0.1 - 1.0 g

Monooleato de sorbitano polietoxilado (20 unidades de óxido de etileno) 8 g

4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal) 20 g

Alcohol bencílico 1 g

Agua para inyección hasta 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los solventes y el surfactante, y se lleva con agua hasta el volumen deseado. La filtración para esterilización se realiza a través de una membrana de filtro apropiada de 0.22 μ m de tamaño de poro.

000028

4. Para vertimiento

(i) Ingrediente activo 5 g

Miristato de isopropilo 10 g

Isopropanol hasta 100 ml

5 (ii) Ingrediente activo 2 g

Laurato de hexilo 5 g

Triglicérido de cadena media 15 g

Etanol hasta 100 ml

(iii) Ingrediente activo 2 g

10 Oleato de oleilo 5 g

N-metil-pirrolidona 40 g

Isopropanol hasta 100 ml

5. Para aplicación

15 (i) Ingrediente activo 0 – 15 g

Dietilenglicol monoetiléter hasta 100 ml

(ii) Ingrediente activo 10 – 15 g

Palmitato de octilo 10 g

Isopropanol hasta 100 ml

20 (iii) Ingrediente activo 10 - 15 g

Isopropanol 20 g

Alcohol bencílico hasta 100 ml

6. Para aspersión

25 (i) Ingrediente activo 1 g

Isopropanol 40 g

Carbonato de propileno hasta 100 ml

(ii) Ingrediente active 1 g

Propilen glicol 10 g

30 Isopropanol hasta 100 ml

Los sistemas acuosos también pueden utilizarse preferiblemente para aplicación oral y/o intrarruminal. Las composiciones pueden también contener aditivos adicionales, tales como estabilizantes, por ejemplo donde existen aceites vegetales epoxidizados apropiados (aceite de coco epoxidizado, aceite de semilla de colza o aceite de soja); antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglomerantes, apiladores, así como fertilizantes u otros ingredientes activos para alcanzar efectos especiales.

000029

También pueden agregarse a las composiciones descritas sustancias o aditivos biológicamente activos adicionales que son neutros hacia los compuestos de la fórmula (I) y no tienen un efecto nocivo sobre el animal huésped que va a ser tratado, así como sales minerales o vitaminas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. La letra "h" representa hora. Los materiales de partida son conocidos y parcialmente son disponibles comercialmente o pueden producirse en analogía a métodos conocidos per se.

El análisis de las muestras purificadas en cada caso se hizo utilizando un sistema Waters Autopurification (HPLC/MS) con una columna de fase reversa (Daisogel SP-120-ODS-AP 5 μ m, 150x3mm) de Bischoff, Leonberg, Alemania. Las muestras se caracterizan por m/z si hay tiempo de retención. Los tiempos de retención dados arriba se relacionan en cada caso con el uso de un sistema de solventes que comprende dos solventes diferentes, solvente A: H₂O + 0.01% de HCOOH, y solvente B: CH₃CN + 0.01% de HCOOH). Dichos dos solventes A y B se emplean a una rata de flujo de 2.00 ml/min con un gradiente dependiente del tiempo como se da en la Tabla:

Método A: columna Daisogel SP-120-ODS-AP 5 μ m, 150X3 mm) de Bischoff, Leonberg, Alemania, velocidad de flujo de 2.00 ml/min con un gradiente dependiente del tiempo como se da en la Tabla:

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

Método B: columna Waters XTerra MS C 18 5 μ m, 50X4.6 mm (Waters). Rata de flujo de 3.00 mL/min con un gradiente dependiente del tiempo como se da en la Tabla:

000030

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
0.5	90	10
2.5	5	95
2.8	5	95
2.9	90	10
3.0	90	10

Ejemplo 1

El ejemplo ilustra la preparación de *N*-(2-((cianometil)amino)-2-oxoetil)-5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metiltiofen-3-carboxamida. (Compuesto 1.32 en Tabla 1)

EtapA A: Se agregan DIPEA (80 mL) y clorhidrato de amino acetonitrilo (11.6 g) a una solución de *N*-(tert-butoxicarbonil) glicina (20.0 g) y TBTU (40.3 g) en diclorometano (350 mL) a 0 °C. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel (acetato de etilo/heptano, 3 : 2 luego 2 : 1) para producir tert-butilo (2-((cianometil)-2-oxoetil) carbamato (22.2 g).

EtapA B: ácido metanosulfónico (2.9 mL) se agrega gota a gota a una solución de tert-butilo (2-((cianometil)amino)-2-oxoetil)carbamato (8.73 g) en diclorometano (360 mL) y THF (90 mL). Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El sólido crudo se suspende en dietilo éter y se filtra para producir sal de metanosulfonato 2-amino-*N*-(cianometil)acetamida (7.9 g) en forma de un sólido blanco.

EtapA C: Se agrega bromo (9.7 mL) gota a gota a una solución de 1-(5-metiltiopen-2-il)etanona (26.6 g) y acetato de sodio (17.2 g) en agua (100 mL). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se detiene con tiosulfato de sodio (1M) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo* para producir 1-(4-bromo-5-metiltiopen-2-il)etanona (41.3 g) en forma de un aceite color pardo. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

EtapA D: Se agrega LiH (3.20 g) a una solución de 3',5'-dicloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (56.0 g) y 1-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)etanona (41.0 g) en THF (500 mL). Después de 5 horas a 60 °C se agrega MTBE (500 mL) y la mezcla de reacción se

000031

vierte lentamente sobre agua (500 mL) a 0 °C. Las fases se separan y se extrae la fase acuosa dos veces con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *invacuo* para producir 110 g de 1-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butano-1-ona. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapla E: Se agrega anhídrido trifluoroacético (38.0 mL) gota a gota a una solución de 1-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butano-1-ona (87.0 g) y trietilamina (53.0 mL) en diclorometano (1000 mL) a 0 °C. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluye con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo* para producir (E/Z)-1-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona (95.0 g) en forma de un aceite color pardo. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapla F: Se agregan NaOH (18.0 g) y clorhidrato de hidroxilamina (13.0 g) a una solución de (E/Z)-1-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona (84.0 g) en etanol (1000 mL). Después de 18 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y se agregan dietilo éter y agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con dietilo éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo es purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel (diclorometano/heptano, 1 : 9, 1 : 4) para producir 3-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (47.0 g) en forma de un sólido color beige. P.f.: 110-112°C.

Etapla G: Se agrega cianuro de zinc (1.2 g) a Pd(PPh₃)₄ (1.2 g) y 3-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol (4.6 g) en DMF (12 mL).

La mezcla de reacción se calienta a 120 °C en un tubo sellado en un horno microondas durante 1 hora y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregan agua y acetato de etilo y la suspensión se filtra a través de un lecho de celite. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica por HPLC semipreparativo para producir 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metiltiofen-3-carbonitrilo (2.2 g) en forma de un sólido beige.

Etapla H: Se agrega KOH 8 M (4.1 mL) a una solución de 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metiltiofen-3-carbonitrilo (2.2 g) en etilen glicol (14 mL). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C en un tubo sellado en un horno microondas durante una hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se diluye con agua y se agrega HCl 2 M (20 mL) cuidadosamente. La mezcla se extrae

000032

tres veces con el acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada acuosa de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica por cromatografía de columnas sobre sílica gel (acetato de etilo) y luego se cristaliza con diisopropilo éter para producir ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metiltiofen-3-carboxílico (1.7 g) en forma de un sólido beige.

Etapa I: Se agrega cloruro de tionilo (0.1 mL) a una solución de ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metiltiofen-3-carboxílico (170 mg) en tolueno (1.7 mL). Después de 30 minutos en reflujo, la mezcla de reacción se enfría y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se disuelve en diclorometano (3 mL) y se agregan sal de metanosulfonato de 2-amino-*N*-(cianometil)acetamida (100 mg) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina, 0.2 mL). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con una solución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El residuo se cristaliza con acetato de etilo para producir *N*-(2-((cianometil)amino)-2-oxoetil)-5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metiltiofen-3-carboxamida (130 mg) en forma de un sólido incoloro. MS (HPLC/MS): 519 (MH⁺). Tiempo de retención: 1.81 minutos. P.f.: 158 – 161 °C.

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)furan-3-carboxamida. (Compuesto 1.19 en Tabla 1)

Etapa A: Se agrega DIPEA (15 ml) a una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (5.0 g), PYBOP (benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato, 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 detiene con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas son lavadas con HCl (2 M), Na₂CO₃ (1 M) y una solución acuosa saturada de NaCl se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (450 g) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (2 : 3 a 3 : 2) para producir ácido [(2,2,2-trifluoro-etilcarbomil)-metil]-carbámico *tert*-butil éster (3.89 g).

Etapa B: Se agrega ácido trifluoracético (23.4 ml) gota a gota a una solución de ácido [(2,2,2-trifluoro-etilcarbomil)-metil]-carbámico *tert*-butil éster (3.89 g) en diclorometano (75 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El aceite es purificado por cristalización en dietilo éter para producir (2,2,2-trifluoro-etilcarbomil)-metil-amonio trifluoroacetato (4.12 g) en forma de un sólido blanco.

000033

Etapa C: Se agrega hidroxilamina (50% en H₂O, 1.82 mL) a una solución de metilo 5-formil-2-metilfuran-3-carboxilato (5.0 g) en metanol (75 mL). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se concentra *in vacuo*. El residuo se somete a partición entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo.

5 Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y con una solución saturada acuosa de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo* para producir metilo 5-((hidroxiimino)metil)-2-metilfuran-3-carboxilato. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapa D: Una solución de metilo 5-((hidroxiimino)metil)-2-metilfuran-3-carboxilato

10 (3.0 g) en diclorometano (18 mL) se agrega a una solución de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil) (3.95 g), clorox (4%, 44 mL) y trietilamina (0.23 mL) en diclorometano (70 mL) a 0 °C. Después de 2 horas la mezcla de reacción se filtra y se agrega agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. El producto

15 crudo se purifica por HPLC semipreparativa para producir metilo 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfuran-3-carboxilato (3.13 g) en forma de un sólido amarillo claro. MS (HPLC/MS): 422 (MH⁺). Tiempo de retención: 2.19 min.

Etapa E: Se agrega LiOH (1.06 g) a una solución de metilo 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfuran-3-carboxilato (3.1 g) en una mezcla de

20 THF y agua (75 mL, 1 : 1). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se agregan agua y HCl (2N) a la mezcla de reacción hasta que se obtiene un pH de 1 – 2. La mezcla se extrae entonces tres veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución saturada acuosa de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo* para producir ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-

25 dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfuran-3-carboxílico (2.8 g) en forma de un sólido amarillo. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

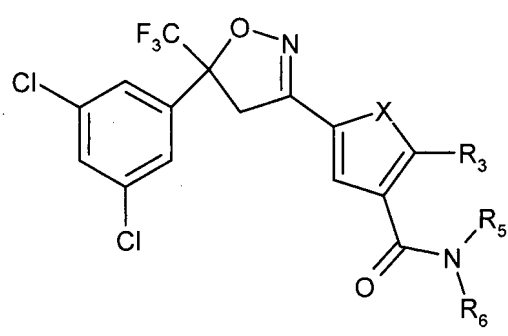
Etapa F: Se agrega DIPEA (0.12 mL) a una solución de (2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-metil-amonio trifluoroacetato (100 mg, de la etapa B anterior), PYBOP (150 mg) y ácido 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfuran-3-

30 carboxílico (100 mg) en diclorometano (2 mL) a 0 °C. Después de 18 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica por HPLC semipreparativa en fase reversa para producir 5-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-(2-oxo-2-((2,2,2-

35 (trifluoroetil)amino)etil)furan-3-carboxamida (63 mg) en forma de un sólido beige. MS (HPLC/MS): 546 (MH⁺). Tiempo de retención: 1.84 minutos. P.f. 172 – 174 °C.

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

000034

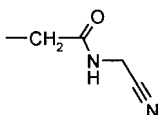
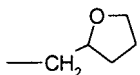
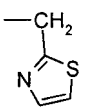
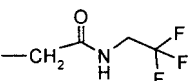
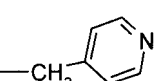
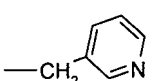
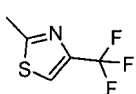


donde los significados de X, R₃, R₅ y R₆ se dan en la Tabla 1.

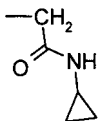
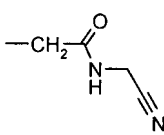
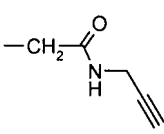
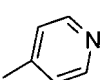
5 Tabla 1:

Comp. No.	X	R ₃	R ₅	R ₆	Método Analítico	EM _{calc}	m/z	R _t [min]	P. f. [°C]
1.1	S	Me	H		A	561	562	4.04	197-199
1.2	S	Me	H		A	506	507	2.26	aceite
1.3	S	Me	H		A	573	572	5.17	aceite
1.4	S	Me	H		A	499	500	3.63	166-168
1.5	S	Me	H		A	513	514	3.60	212-214
1.6	S	Me	H		A	534	535	4.13	aceite
1.7	S	Me	H	H	A	422	423	2.79	aceite
1.8	S	Me	-	=C-N(Me)2	A	477	478	4.15	aceite
1.9	S	Me	-	=C-NH(OMe)	A	479	478	4.61	aceite
1.10	O	Me	H	-CH ₂ CF ₃	A	488	489	4.26	aceite
1.11	O	Me	H		A	497	498	3.83	171-173
1.12	O	Me	H		B	501	502	1.74	148-150

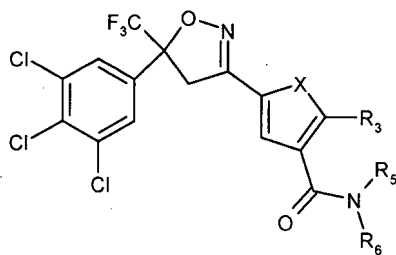
000035

1.13	O	Me	H		B	502	5.3	1.71	98-100
1.14	O	Me	H		B	490	-	1.02	resina
1.15	O	Me	H		B	483	484	1.03	resina
1.16	O	Me	H		B	503	504	1.87	espu ma
1.17	O	Me	H		B	476	477	1.83	130-132
1.18	O	Me	H		B	483	484	1.35	resina
1.19	O	Me	H		B	545	546	1.84	172-174
1.20	O	Me	H	Me	B	420	421	2.25	aceite
1.21	O	Me	H		B	478	479	2.02	espu ma
1.22	O	Me	H		B	497	498	1.33	resina
1.23	O	Me	H	CH ₂ CO ₂ Me	B	478	479	1.85	resina
1.24	O	Me	H		B	484	485	1.84	resina
1.25	O	Me	H		B	497	498	1.42	resina
1.26	O	Me	H	-CH ₂ CO ₂ H	B	464	463	1.69	espu ma
1.27	O	Me	H		B	557	558	1.90	resina
1.28	O	Me	H	-CH ₂ CH ₂ SMe	B	480	481	1.98	resina

000036

1.29	O	Me	H	$-\text{CH}_2\text{CONHEt}$	B	491	492	1.71	resina
1.30	O	Me	H	$-\text{CH}_2\text{CONHMe}$	B	477	478	1.63	resina
1.31	O	Me	H		B	503	504	1.71	espu ma
1.32	S	Me	H		B	518	519	1.81	158- 161
1.33	S	Me	H		B	517	518	1.85	170- 172
1.34	S	Me	H		B	492	493	1.96	161- 166
1.35	S	Me	H	$-\text{CH}_3$	B	436	437	1.93	143- 145
1.36	S	Me	H		B	499	500	1.44	espu ma
1.37	S	Me	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$	B	496	497	2.12	134- 136
1.38	S	Me	H		B	494	495	2.15	resina
1.39	S	Me	H	$-\text{CH}_2\text{CONHEt}$		507			
1.40	S	Me	H	$-\text{CH}_2\text{CONHMe}$		493			

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



5 donde los significados de X, R₃, R₅ y R₆ se dan en la Tabla 2.

000037

Tabla 2:

Comp No.	X	R ₃	R ₅	R ₆	Método análogo	EM _{calc}	m/z	R _t [min]	P.f. [°C]
2.1	S	Me	H		A	551	552	3.96	
2.2	S	Me	H			595			
2.3	S	Me	H			552			
2.4	S	Me	H	-CH ₂ CONHEt		541			
2.5	O	Me	H	-CH ₂ CONHMe		527			
2.6	O	Me	H		B	535	536	1.87	117-122
2.7	O	Me	H		B	579	580	1.96	122-128
2.8	O	Me	H		B	536	537	1.82	117-122
2.9	O	Me	H	-CH ₂ CONHEt	B	525	526	1.82	n/d
2.10	O	Me	H	-CH ₂ CONHMe		511			
2.11	O	Me	H	-OH	B	456	457	1.78	espu ma
2.12	O	Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		B	494	495	2.09	espu ma
2.13	O	Me	-CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ - 2°		B	523	524	1.40	espu ma
2.14	O	Me	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		B	510	511	1.97	aceite
2.15	O	Me	H	-NHCOO ^t Bu	B	555	556	2.06	n/d
2.16	O	Me	H			619	620	4.60	espu ma

000038

2.17	O	Me	H	-OMe	B	470	471	1.95	espu ma
2.18	O	Me	H	-OCH ₂ CHCH ₂	B	496	497	2.06	espu ma

Ejemplos biológicos:

1. Actividad *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* (pulga de gatos).

5 Se coloca una población mixta adulta de pulgas en una placa de 96 pozos formateada de manera adecuada que permita que las pulgas accedan y se alimenten con sangre tratada a través de un sistema de alimentación artificial. Las pulgas se alimentan con sangre tratada durante 24 horas, después de las cuales se registra el efecto del compuesto. La actividad insecticida se determina sobre la base del número de pulgas
10 muertas recuperadas del sistema de alimentación.

Los compuestos 1.1, 1.2, 1.7, 1.10-1.14, 1.16-1.22, 1.24, 1.25, 1.28, 1.34, 1.37, 2.6 – 2.9, 2.12, 2.15, 2.16, 2.18 mostraron más de 80% (EC₈₀) de eficacia a 10 ppm.

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

15 Se utiliza una población adulta de garrapatas limpia para sembrar sobre una placa de formato adecuado de 96 pozos que contienen las sustancias de prueba que se van a evaluar en cuanto a la actividad antiparasítica. Cada compuesto se prueba mediante diluciones seriadas con el fin de determinar su dosis efectiva mínima (MED). Las garrapatas se ponen en contacto con el compuesto de prueba durante 10 minutos y luego
20 se incuban a 28 °C y 80% de humedad relativa durante 7 días, durante los cuales se monitoriza el efecto del compuesto de prueba. La actividad acaricida se confirma si se mueren las garrapatas adultas.

En está prueba los siguientes ejemplos mostraron más de 80% de eficacia (EC₈₀) a 640 ppm: 1.2, 1.11-1.15, 1.17, 1.19-1.22, 1.24, 1.25, 1.27-1.30, 1.32, 1.35, 1.37, 2.6-2.9,
25 2.12, 2.14 y 2.16.

3. Actividad *in vivo* contra ninfas de *Rhipicephalus sanguineus* sobre el jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (aplicación por aspersión)

En el día 0, los jerbos son tratados con el compuesto de prueba a una dosis dada por aplicación con aspersión. En el día +1 (+2), los animales se infestan con ninfas de *R. sanguineus*. Las garrapatas se dejan sobre los animales hasta que se llenan completamente. Después de siete días de la infestación las ninfas se desprenden llenas y se recogen y cuentan. La eficacia en la mortandad se expresa como la reducción del número de garrapatas en comparación con un grupo tratado con placebo, utilizando la fórmula de Abbot.
30

000039

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

Tabla 3:

Compuesto No.	Dosis mg/kg	Eficacia en mortandad %
1.12	3.2	97
1.13	3.2	94
1.19	10	100
1.29	3.2	91
1.30	3.2	92
1.32	100	85
2.6	3.2	99
2.7	3.2	90
2.8	3.2	99

4. Actividad *in vivo* contra *Ctenocephalides felis* (pulga de gato) sobre el jerbo de Mongolia (*merionis unguiculatus*) (por aplicación oral)

En el día 0, los jerbos se tratan oralmente haciéndoles tragar el compuesto de prueba formulado a una dosis dada. Inmediatamente después del tratamiento se infestan con una población adulta mixta de pulgas de gato. La evaluación de la eficacia se lleva a cabo a las 48 horas de la infestación contando los números de pulgas vivas recuperadas de los jerbos. La eficacia se expresa como comparación con un grupo tratado con placebo utilizando la fórmula de Abbot.

En está prueba los siguientes ejemplos mostraron más de 80% de eficacia (EC₈₀) a la dosis indicada en la Tabla 4.

Tabla 4:

Compuesto No.	Dosis mg/kg	Eficacia en mortandad %
1.1	32	100
1.12	1.0	98
1.19	3.2	99

5. Actividad *in vivo* contra *Ctenocephalides felis* (pulga de gato) sobre jerbos de Mongolia (*merionis unguiculatus*) (aplicación por aspersión)

En el día 0, los jerbos son tratados con el compuesto de prueba a una dosis dada por aplicación por aspersión. El día +1, los animales son infestados con una población adulta mixta de pulgas de gato. La evaluación de la eficacia se lleva a cabo a las 24 horas

000040

y a las 48 horas de la infestación contando el número de pulgas vivas recuperadas de los
jerbos. La eficacia se expresa como comparación con un grupo tratado con placebo
utilizando la fórmula de Abbot.

En esta prueba los siguientes ejemplos mostraron más de 80% de eficacia (EC₈₀) a
la dosis indicada en la Tabla 5.

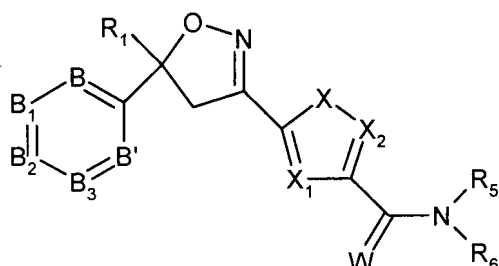
Tabla 5:

Compuesto No.	Dosis mg/kg	Eficacia en mortandad %
1.12	3.2	96
1.13	10	100
1.19	10	94
1.29	10	89
1.30	3.2	85
1.32	32	96
2.6	1.0	90
2.7	3.2	84
2.9	3.2	97

000041

Lo que se reivindica

5 1. Un compuesto de fórmula



incluyendo todos los estereoisómeros e isómeros geométricos, N-óxidos y sales del mismo, y composiciones que los contienen y su uso para controlar parásitos, donde

10 X, es $S(O)_m$, O o NR_4 y X_1 y X_2 son cada uno independientemente del otro CR_3 o N, m es un entero de 0 a 2;

B y B' son cada uno independientemente un grupo CR_2' ;

B_1 , B_2 y B_3 son seleccionados independientemente cada uno del grupo consistente de CR_2' y N;

15 R_2' es H o R_2 ;

cada R_2 es independientemente del otro H, halógeno, C_1 - C_6 -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 -alquilsulfino, C_1 - C_6 -haloalquilsulfino, C_1 - C_6 -alquilsulfonilo, C_1 - C_6 -haloalquilsulfonilo, N-mono- o N,N-di- C_1 - C_6 -alquilamino, C_1 - C_6 -alcoxycarbonilo, ciano ($-CN$) o nitro ($-NO_2$);

20 R_1 es halógeno, ciano, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo o C_1 - C_6 -haloalcoxi;

cada R_3 es independientemente H, halógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_3 - C_6 -halocicloalquilo, hidroxilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, C_1 - C_6 -haloalquiltio, C_1 - C_6 -alquil-sulfino, C_1 - C_6 -haloalquilsulfino, C_1 - C_6 -alquilsulfonilo, C_1 - C_6 -haloalquilsulfonilo, amino, N-mono- o N,N-di- C_1 - C_6 -alquilamino, C_1 - C_6 -alcoxycarbonilo, ciano, nitro o no sustituido o halógeno-, C_1 - C_6 -alquil-, C_1 - C_6 -haloalquil-, hidroxilo-, C_1 - C_6 -alcoxi-, C_1 - C_6 -haloalcoxi-, amino-, ciano- o fenilo sustituido con nitro, piridilo o pirimidilo;

R_4 es H, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_4 - C_7 -alquilcicloalquilo, C_4 - C_7 -cicloalquilalquilo, C_2 - C_8 -alcoxialquilo, C_1 - C_6 -alquilcarbonilo o C_1 - C_6 -alcoxycarbonilo;

30 R_5 y R_6 son cada uno independientemente del otro H, ciano, hidroxilo, nitro, amino, aminocarbonilo, un grupo $-N=CR_7R_8$ o sulfonamido; o son C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_4 - C_7 -alquilcicloalquilo, C_4 - C_7 -cicloalquilalquilo, C_1 - C_6 -

000042

alcoxi, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo o N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido que son cada uno no sustituidos o son unidades estructurales alquilo, alquenilo o alquinilo
 5 conhalógeno, hidroxí, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₃-C₆-cicloalquilamino, COOH, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, un grupo -C(W')NR₇R₈ o un radical Q'; o son un radical Q;

10 o R₅ y R₆ juntos son un grupo =C-NR₇R₈ o =C-NR₇(OR₈); o

R₅ y R₆ junto con el átomo de N al cual están enlazados, forman un anillo de 3 a 7 miembros el cual contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo consistente de N, S y O, y anillo que es adicionalmente no sustituido o mono o polisustituido por C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, hidroxí, halógeno, ciano o nitro;

15 Q y Q' son cada uno independientemente a un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, un sistema de anillo carbocíclico C₆-C₁₀ o un sistema de anillo heterobíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros, siendo cada uno de ellos o no aromático, y siendo cada uno de ellos no sustituido o mono o polisustituido por halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-
 20 C₁-C₆-alquilamino, C₃-C₆-cicloalquilamino, COOH, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, un grupo -C(W')NR₇R₈ o un radical Q'';

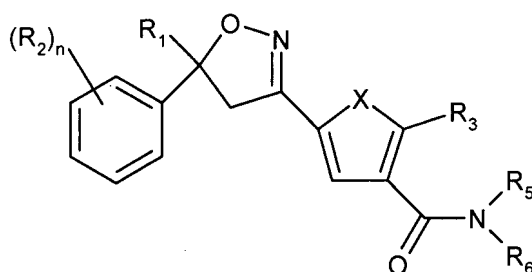
25 Q'' es a un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros un sistema de anillo carbocíclico C₆-C₁₀, siendo cada uno de ellos o no aromático, y siendo cada uno de ellos no sustituido o mono o polisustituido por halógeno, hidroxí, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-
 30 alquilamino, C₃-C₆-cicloalquilamino, COOH, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido o un grupo -C(W')NR₇R₈;

R₇ y R₈ son independientemente del otro H, ciano, hidroxí, amino, aminocarbonilo, sulfonamido o nitro; o son C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₄-
 35 C₇-alquilocicloalquilo o C₄-C₇-cicloalquilalquilo, C₁-C₆-alcoxi, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo, o N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, los cuales pueden ser

000043

no sustituidos o sustituidos en la unidad estructural alquilo, alquenilo o alquinilo porhalógeno, hidroxí, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, C₁-C₆-alquilsulfínilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilamino, C₃-C₆-cicloalquilamino, COOH, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₂-C₆-alcanoilo, C₁-C₆-alquilcarbonilamino, aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-C₁-C₆-alquilaminocarbonilo, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido o un radical Q"; y W y W' son cada una independiente del otro O o S.

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



donde n es un entero de 1 a 3; R₁ es C₁-C₃-haloalquil; cada R₂ es independientemente seleccionados del grupo consistente de halógeno, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi y ciano; X es S o O; R₃ es H o C₁-C₂-alquil; R₅ es H o C₁-C₂-alquil; R₆ es C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₄-C₇-alquilcicloalquilo o C₄-C₇-cicloalquilalquilo, los cuales son cada uno no sustituido o no sustituidos en la unidad estructural alquilo, alquenilo o alquinilo porhalógeno, hidroxí, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquiltio, ciano, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, COOH, C₁-C₄-alcoxycarbonilo, N-C₁-C₄-alquilcarbonilamino, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-C₁-C₄-alquilsulfonamido, un grupo -C(O)NR₇R₈ o un radical Q'; o R₆ es un radical Q; o R₆ junto con R₅ es un grupo =C-NR₇R₈ o =C-NR₇(OR₈); R₇ es H o C₁-C₄-alquil; R₈ es H; C₂-C₄-alquénilo; C₂-C₄-alquinilo; C₃-C₆-cicloalquil; o C₁-C₆-alquilo el cual es no sustituido o sustituido porhalógeno, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-alquiltio, ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-C₁-C₄-alquilamino, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, o piridilo, pirimidilo o tiazolilo los cuales son cada uno mono o disustituidos porhalógeno, ciano, C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-haloalquil; y Q y Q' son cada uno tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, tetranilo, o tetrahidrofuranilo, que son cada uno no sustituidos o sustituidos conhalógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano, nitro, o C₁-C₄-alcoxycarbonilo.

3. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 2, donde n es un entero de 2 o 3; R₁ es CF₃; cada R₂ es independientemente halógeno; X es S o O; R₃ es H

000044

o C₁-C₂-alquil; R₅ es H; y R₆ es C₁-C₄-alquilo, los cuales están no sustituidos o sustituidos en la unidad estructural alquilo porhalógeno, hidroxi, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-haloalquiltio, ciano, COOH, C₁-C₄-alcoxycarbonilo, un grupo -C(O)NR₇R₈ o un radical Q'; o R₆ es un radical Q; o R₆ junto con R₅ es un grupo =C-NR₇R₈ o =C-NR₇(OR₈); R₇ es H o C₁-C₂-alquil; R₈ es C₂-C₄-alqueno, C₂-C₄-alquino, C₃-C₆-cicloalquilo, o C₁-C₄-alquilo el cual es no sustituido o sustituido porhalógeno, ciano o piridilo; y Q y Q' son cada uno 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1- o 4-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 1,2,4-triazol-3- o -4-ilo, 1,2,3-triazin-1- o 2-ilo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, tétanilo, o tetrahidrofuranilo, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido porhalógeno, C₁-C₂-alquilo, C₁-C₂-haloalquilo, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-haloalcoxi, ciano, nitro, o C₁-C₄-alcoxycarbonilo.

4. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 2, donde n es un entero de 2 o 3; R₁ es CF₃; cada R₂ es independientemente halógeno; X es S o O; R₃ es H o C₁-C₂-alquil; R₅ es H; R₆ es C₁-C₄-alquilo, los cuales son no sustituidos o son sustituidos en la unidad estructural alquilo porhalógeno, C₁-C₂-alcoxi, C₁-C₂-alquiltio, ciano, COOH, C₁-C₂-alcoxycarbonilo, un grupo -C(O)NR₇R₈ o un radical Q'; o R₆ es un radical Q; o R₆ junto con R₅ es un grupo =C-N(C₁-C₂-alquil)₂ o =C-NH(OC₁-C₂-alquil); R₇ es H; R₈ es C₂-C₄-alquino, C₃-C₄-cicloalquilo o C₁-C₄-alquilo el cual es no sustituido o sustituido porhalógeno o ciano; y Q y Q' son cada uno 2-tiazolilo, 2- 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo, 3-tétanilo, o 2- o 3-tetrahidrofuranilo, los cuales son cada uno no sustituido o sustituido por C₁-C₂-alquilo o C₁-C₂-haloalquilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde X es O.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde R₃ es metilo.

7. Composición para el control de parásitos, que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, además de un vehículo y/o un dispersante.

8. Método para controlar parásitos en y sobre animales de sangre caliente, que comprende aplicar a los animales una cantidad farmacéuticamente efectiva y al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

000045

9. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el control de parásitos.

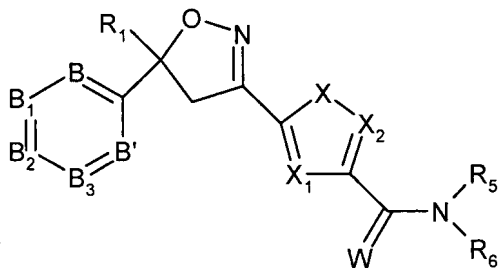
5 10. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en un proceso para controlar parásitos en y sobre animales de sangre caliente.

10 11. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la preparación de una composición farmacéutica contra parásitos en y sobre animales de sangre caliente.

000046

RESUMEN

La invención se relaciona con nuevos compuestos de isoxazolina de fórmula



5 donde las variables tienen el significado tal 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 la fórmula (I) son útiles en el control de parásitos, en particular ectoparásitos, en y sobre animales de sangre caliente.

000045

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO PCT



(10) International Publication Number

WO 2012/107533 A1

(43) International Publication Date
16 August 2012 (16.08.2012)

(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/EP2012/052241

(22) International Filing Date:

9 February 2012 (09.02.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

00247/2011 10 February 2011 (10.02.2011) CH

(71) Applicant (for all designated States except US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GAUVRY, Noëlle
[FR/CH]; Novartis Animal Health, Inc., Schwarzwaldallee
215, CH-4058 Basel (CH). NANCHEN, Steve [CH/CH];
Novartis Animal Health, Inc., Schwarzwaldallee 215, CH-
Basel 4058 (CH).

(74) Agent: LIPHARDT, Bernd; Novartis Animal Health, Inc.,
Patent and Trademark Group, Werk Rosental, Postfach,
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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

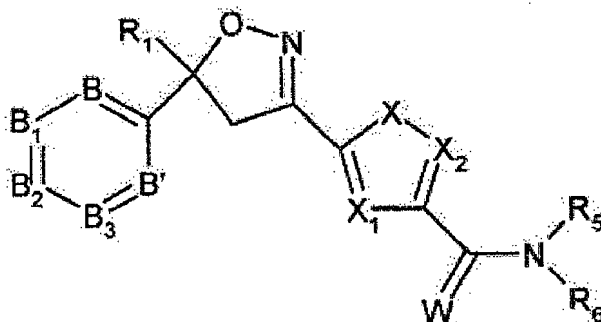
Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ISOXAZOLINE DERIVATIVES FOR CONTROLLING INVERTEBRATE PESTS



(I)

(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.

000048

WO 2012/107533 A1

COLOMBIA

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

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

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

legal representative(s) of

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Switzerland

an organization existing under the laws of

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

and in present execution of its business activity, domiciled at

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 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando 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:

Do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and Professional card No. 20824, residing in Bogotá, Colombia, to act on 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) 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.

- 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 object 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.

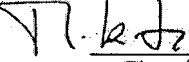
Dado y firmado en Basel, Switzerland

Granted and signed at Basel, Switzerland

a los días de

on this 28th day of September of 2012

2012


Firma/signatura
MARTINE ROTH

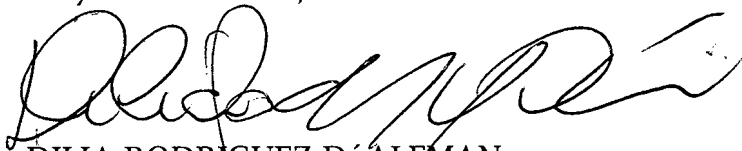

CHRISTINE REBOND 000049

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, Edificio Segovia Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Muy atentamente,



DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución

SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

000050

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por Rafael Rodríguez

quien exhibió la c.c. 9165487 de Soledad

y Tarjeta Profesional No. 120824 C.S.J.

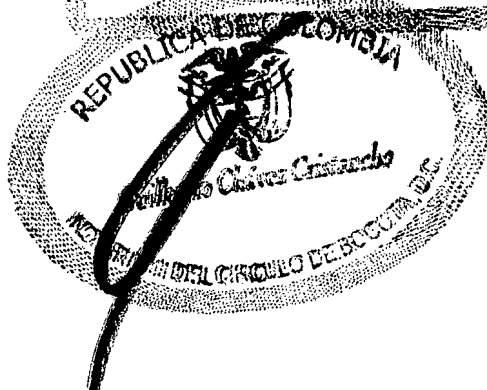
Fecha

[Handwritten signature]



18 JUN 2013

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from GAUVRY, Noëlle to NOVARTIS AG, dated 07 March 2011 (07.03.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from NANCHEN, Steve to NOVARTIS AG, dated 07 March 2011 (07.03.2011)

000051

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0063536

Bogotá D.C., Junio 27 de 2013 - 11:43:41

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	559956051	27/06/2013	74.410.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-165984- -00000-0000

Fecha: 2013-07-12 14:49:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

000052

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

Junio 27 de 2013 - 11:43:59

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0045578

Bogotá D.C., Mayo 14 de 2013 - 10:19:45

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	40871	30/04/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	40944	30/04/2013		300.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE /ANTECEDENTES	30.000.00	30.000.00
				<u>\$30.000.00</u>

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-165984- -00000-0000

Fecha: 2013-07-12 14:49:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

000053

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

Mayo 14 de 2013 - 10:19:45