



No. 13-198103- -00000-0000

Fecha: 2013-08-21 14:37:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPUESTOS ORGÁNICOS

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 413/14

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. 13-198103- -00000-0000 Fecha: 2013-08-21 14:37:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 55	adicación
--	---	-----------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)				
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/054161		Fecha	09 de Marzo de 2012
Publicación Internacional No.		WO2012/120135A1		Fecha	13 de Septiembre de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)				
COMPUESTOS ORGÁNICOS					
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)C07D 413/14				
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO	
NOVARTIS AG					
	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 CORREOELECTRÓNICO:					
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		
RO(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	(32) FECHA AAA/MM/DD	
Suiza		CH	00407/11	2011/03/10	

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°13-0077575// 13-0081344	Fecha 05/08/2013 14/08/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463CS			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 43 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 18 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. Y Sustitución 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaraciones 4.17 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ 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.	

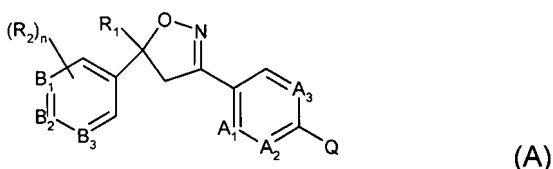
1
COMPUESTOS ORGÁNICOS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con isoxazolinas novedosas, sus óxidos N, óxidos S y sales, procesos para su fabricación, su uso en el control de ectoparásitos, especialmente insectos y ácaros, en animales diferentes a los humanos, especialmente ganado productivo y animales domésticos, y adicionalmente composiciones pesticidas que contienen uno o más de estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Publicación de Patente PCT WO 2007/075459 describe derivados isoxazolina de la fórmula (A) como insecticidas de planta

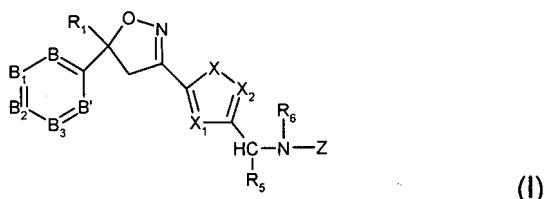


en donde, entre otros, cada uno de A₁, A₂ y B₁-B₃ son C(R₃), A₃ es N, R₁ es haloalquilo y Q es un radical heterocíclico.

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

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto de la fórmula



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

X es S(O)_m, O o NR₅' y X₁ y X₂ son cada uno independiente del otro CR₃ o N, m es un entero de 0 a 2;

R₅' es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ o alcoxycarbonilo C₁-C₆;

cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆,

- haloalquilsulfonilo C₁-C₆, amino, N-mono o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆, ciano, nitro o no sustituido o halógeno-, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, amino-, ciano- o fenilo sustituido por nitro, piridilo o pirimidilo;
- B y B' son cada uno independientemente un grupo CR₂';
- 5 B₁, B₂ y B₃ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste de CR₂' y N;
- cada R₂' es independientemente del otro H o R₂;
- cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfínilo C₁-C₆, haloalquilsulfínilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, N-mono o N,N-di-alquilamino C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₁-C₆, ciano (-CN) o nitro (-NO₂);
- 10 R₁ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilociclo-alquilo C₄-C₇ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₄;
- 15 R₄ es halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfínilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano o nitro;
- R₅ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno o ciano; o R₅ y X₂ junto con los átomos C intermedios forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros; o R₅ y X₁ junto con los átomos C intermedios forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros;
- 20 R₆ es H; alquilo C₁-C₆, que es sustituido o no sustituido por alcoxi C₁-C₄, ciano, fenilo, etenilo o etinilo; alquilcarbonilo C₂-C₇; haloalquilcarbonilo C₂-C₇; o alcóxicarbonilo C₂-C₇;
- Z es alquilo C₁-C₆, un grupo -C(O)-Q, un grupo -C(S)-Q o un grupo -S(O)_t-Q; t es 1 o 2;
- 25 Q es alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; alquiltio C₁-C₆; haloalquiltio C₁-C₆; NR₇R₈; C(O)OR₇; C(O)R₇; alquilo C₁-C₆ que es sustituido o no sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfínilo C₁-C₆, haloalquilsulfínilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, NHC(O)R₇, alcóxicarbonilo C₁-C₆, sulfonamido, N-mono- o N,N, di-alquilsulfonamido C₁-C₄, C(O)NR₇R₈, alcanoilo C₂-C₆, no sustituido o alquilo C₁-C₂-, haloalquilo C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, haloalcoxi C₁-C₂-, halógeno-, ciano- o alcóxicarbonilo C₁-C₄-arilo C₆-C₁₀ sustituido, o no sustituido o alquilo C₁-C₂-, haloalquilo C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, haloalcoxi C₁-C₂-, halógeno-, ciano- o alcóxicarbonilo C₁-C₄-heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; cicloalquilo C₃-C₆ que es sustituido o no sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂; arilo C₆-C₁₀ no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, halógeno, ciano o alcóxicarbonilo C₁-C₄; o heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido o no sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, halógeno, ciano o alcóxicarbonilo C₁-C₄; y
- 35

R₇ y R₈ son cada uno independiente del otro H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, no sustituido o alquilo C₁-C₄ sustituido cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆.

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

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

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

20 Esta invención proporciona adicionalmente un dispositivo trampa para controlar los parásitos, en particular ectoparásitos, que comprende dicha composición de cebo y una carcasa adaptada para recibir dicha composición de cebo, en donde la carcasa tiene por lo menos un tamaño de abertura para permitir pasar a los parásitos a través de la abertura. Ya que la plaga de invertebrados puede tener acceso a dicha composición de cebo desde una ubicación fuera de la carcasa, y en donde la carcasa
25 se adapta adicionalmente para ser puesta en o cerca al locus de actividad conocida o potencial para la plaga de parásitos.

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

Esta invención también proporciona una composición para proteger un animal de una plaga parasítica que comprende una cantidad parasíticamente efectiva de un

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

DETALLES DE LA INVENCION

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

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

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

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

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

"Alquilsulfinilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinilo. Ejemplos de "alquilsulfinilo" incluyen CH₃S(O)-, CH₃CH₂S(O)-, CH₃CH₂CH₂S(O)-, (CH₃)₂CHS(O)- y los diferentes isómeros butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo.

Ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen CH₃S(O)₂-, CH₃CH₂S(O)₂-, CH₃CH₂CH₂S(O)₂-, (CH₃)₂CHS(O)₂-, y los diferentes isómeros butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

"N-alquilamino", "N,N-di-alquilamino", y similares, se definen análogamente a los ejemplos anteriores.

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

cicloalquilo en una unidad estructural alquilo. Ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, y otras unidades estructurales cicloalquilo unidos a la alquilo de cadena recta o grupos ramificados.

El término "halógeno", solo o en las palabras compuesto tal como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, cuando se utiliza en las palabras del compuesto tal como "haloalquilo", dicho alquilo se puede sustituir parcialmente o completamente con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen F_3C- , $ClCH_2-$, CF_3CH_2- y CF_3CCl_2- . Los términos "halocicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", y similares, se definen análogamente al término "haloalquilo". Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O- , CCl_3CH_2O- , $HCF_2CH_2CH_2O-$ y CF_3CH_2O- . Ejemplos de "haloalquiltio" incluyen CCl_3S- , CF_3S- , CCl_3CH_2S- y $ClCH_2CH_2CH_2S-$. Ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $CF_3S(O)-$, $CCl_3S(O)-$, $CF_3CH_2S(O)-$ y $CF_3CF_2S(O)-$. Ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $CF_3S(O)_2-$, $CCl_3S(O)_2-$, $CF_3CH_2S(O)_2-$ y $CF_3CF_2S(O)_2-$.

"Alquilcarbonilo" denota una alquilo de cadena recta o unidades estructurales ramificadas unidas a una unidad estructural $C(=O)$. Ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $CH_3C(=O)-$, $CH_3CH_2CH_2C(=O)-$ y $(CH_3)_2CHC(=O)-$. Ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen $CH_3OC(=O)-$, $CH_3CH_2OC(=O)-$, $CH_3CH_2CH_2OC(=O)-$, $(CH_3)_2CHOC(=O)-$ y los diferentes isómeros butoxi- o pentoxycarbonilo, por ejemplo tert.-butoxycarbonilo (Boc).

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituido se indica por el prefijo " C_i-C_j " en donde i y j son enteros. Por ejemplo, alquilsulfonilo C_1-C_4 designa metilsulfonilo a través de butilsulfonilo; C_2 -alcoxialquilo designa CH_3OCH_2 ; C_3 -alcoxialquilo designa, por ejemplo, $CH_3CH(OCH_3)$, $CH_3OCH_2CH_2$ o $CH_3CH_2OCH_2$; y C_4 -alcoxialquilo designa los diversos isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene un total de cuatro átomos de carbono, ejemplos que incluye $CH_3CH_2CH_2OCH_2$ y $CH_3CH_2OCH_2CH_2$.

Cuando se sustituye un compuesto con un sustituyente que lleva un subcripto que indica el número de dichos sustituyentes pueden exceder 1, dichos sustituyentes (cuando exceden 1) se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, $(R_2)_n$, n es 1 o 2.

"Aromático" indica que cada uno de los átomos del anillo está esencialmente en el mismo plano y tiene ap-orbital perpendicular al plano del anillo, y en el que los electrones π ($4n + 2$), en donde n es un entero positivo, se asocian con el anillo para cumplir con la regla Hückel.

Los términos "anillo heterocíclico", "heterociclo" o "heterociclilo" denota un anillo en el que por lo menos un átomo forma la estructura principal del anillo no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Típicamente un anillo heterocíclico no contiene más de 4 nitrógenos, no más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres. A menos

que se indique otra cosa, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado ring. Cuando un anillo heterocíclico completamente insaturado satisface la regla Hückel, entonces dicho anillo también se denomina un "anillo heteroaromático", "anillo heterocíclico aromático". A

5 menos que se indique otra cosa, los anillos heterocíclicos y sistemas de anillo se pueden unir a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible mediante el reemplazo de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno.

10 Cuando Q es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros, este se une al resto de la fórmula (I) a cualquier átomo del anillo de carbono o nitrógeno disponible, a menos que se describa otra cosa.

Cada R_2 es independientemente del otro preferiblemente halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 o ciano, más preferiblemente halógeno, CF_3 , OCF_3 o ciano, especialmente halógeno, por ejemplo cloro o flúor, y en particular cloro.

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

B₁, B₂ y B₃ son cada uno independiente del otro preferiblemente un grupo CR_2' , en donde R_2' es H o R_2 , y para R_2 aplican los significados y preferencias dadas anteriormente. Una realización preferida se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde uno de los radicales B₁, B₂ y B₃ es CH y los dos otros son cada uno

20 independientemente un radical CR_2 , en donde R_2 es halógeno, por ejemplo cloro o flúor, y en particular cloro; dentro de esta realización se prefiere particularmente, que B₂ es CH y B₁ y B₃ son cada uno independientemente CCl o CF. Otra realización preferida se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en donde todos los tres radicales B₁, B₂ y B₃ son cada uno independientemente un radical CR_2 , en donde R_2 es

25 halógeno, por ejemplo cloro o flúor, y en particular cada cloro.

R₄ es preferiblemente halógeno, alcoxi C_1-C_2 , ciano o nitro, más preferiblemente halógeno, ciano o nitro, y en particular halógeno.

R₁ es preferiblemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de R₄, más preferiblemente alquilo

30 C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno, aún más preferiblemente halo-alquilo C_1-C_3 , especialmente preferiblemente alquilo C_1-C_2 sustituido con F, y en particular CF_3 .

Cada R₃ es independientemente del otro preferiblemente H, halógeno, C_1-C_4 -alquil, haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , N-mono o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , ciano o nitro, más preferiblemente H, halógeno, alquilo C_1-

35 C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_2 , ciano o nitro, aún más preferiblemente H, halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , ciano o nitro, y en particular H o alquilo C_1-C_2 .

De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, R₃ es fenilo, piridilo o pirimidilo, que es sustituido o no sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , amino, ciano o nitro; preferiblemente

fenilo, piridilo o pirimidilo que es sustituido o no sustituido por flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, amino, ciano o nitro; y en particular fenilo que es sustituido o no sustituido por cloro, flúor, metilo o trifluorometilo.

X_1 o X_2 son cada uno independientemente preferiblemente un grupo CR_3 , en donde para R_3 aplica los significados y preferencias dadas anteriormente. X_1 o X_2 son cada uno independientemente más preferiblemente a radical CR_3 , en donde R_3 es H o alquilo C_1-C_2 . X_1 es particularmente preferiblemente CH y X_2 es particularmente preferiblemente C(alquilo C_1-C_2), especialmente C(CH₃).

R_5' es preferiblemente H o alquilo C_1-C_2 . m es, por ejemplo 0, 1 o 2, en particular 0.

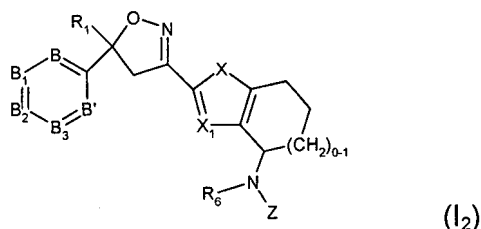
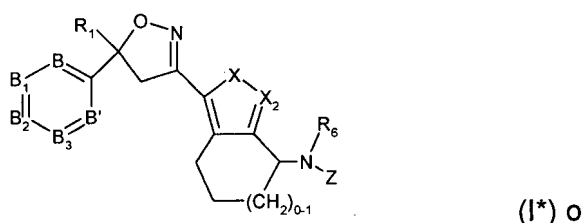
X es preferiblemente $S(O)_m$ o O, en donde para m aplica los significados y preferencias dadas anteriormente, en particular S o O, y especialmente S. Un significado particularmente preferido adicional de X es O.

De acuerdo con una realización de la invención X es $S(O)_m$ o O, m es 0, 1 o 2, uno de X_1 y X_2 es CR_3 y el otro es N o independientemente el otro CR_3 , y R_3 es H o alquilo C_1-C_2 .

Preferiblemente X es S o O, y X_1 y X_2 son cada uno independientemente un radical CR_3 , en donde para R_3 aplica los significados y preferencias dadas anteriormente. Más preferiblemente, X es S o O, X_1 es CH, y X_2 es CR_3 , en donde para R_3 aplica los significados y preferencias dadas anteriormente. Más preferiblemente X es S, X_1 es CH y X_2 es C(alquilo C_1-C_2) o en particular C(CH₃). También muy preferiblemente X es O, X_1 es CH y X_2 es C(alquilo C_1-C_2) o en particular C(CH₃).

R_5 es preferiblemente H o alquilo C_1-C_2 o ciano, más preferiblemente H o metilo, y en particular H.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, R_5 , X_1 o X_2 y los átomos C intermedios forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado. Los compuestos de esta realización son, por ejemplo, de la fórmula



en donde las variables cada una tienen el significados y preferencias como se indicó anteriormente y adelante.

R_6 es preferiblemente H, alquilo C_1-C_4 , cianometilo, bencilo, propenilo o propinilo, en particular H.

Z es preferiblemente un grupo $-C(O)-Q$ o un grupo $-S(O)_t-Q$, en particular un grupo $-C(O)-Q$, en donde t es un entero de 0, 1 o 2, en particular 2, y para Q en cada uno aplica los significados y preferencias dadas anteriormente como se da adelante.

Q como alcoxi es preferiblemente alcoxi C_1-C_4 , en particular metoxi, etoxi o n- o isopropoxi.

Q como haloalcoxi es preferiblemente haloalquilo C_1-C_2 , en particular 2,2,2-trifluoroetoxi o trifluoro-metoxi.

Q como alquiltio es preferiblemente metiltio o etiltio.

Q como haloalquiltio es preferiblemente trifluorometiltio.

Q como radical $-NR_7R_8$ es preferiblemente, N-mono- o N,N-di- alquilamino C_1-C_4 , N- halo alquilamino C_1-C_2 , N-cicloalquilamino C_3-C_6 o N-alquilo C_1-C_2 , N-cicloalquilamino C_3-C_6 , en particular N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_2 o N-cicloalquilamino C_3-C_6 .

Si Q es alquilo C_1-C_6 sustituido por arilo C_6-C_{10} , dicho arilo es, por ejemplo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o indenilo, en particular fenilo. El arilo C_6-C_{10} es cada uno no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , halógeno, ciano y alcoxycarbonilo C_1-C_4 . Un sustituyente arilo preferido del radical alquilo C_1-C_6 Q es fenilo, que es sustituido por 1 a 3, en particular 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , ciano y alcoxycarbonilo C_1-C_4 .

Si Q es alquilo C_1-C_6 sustituido por heterociclilo de 4 a 6 miembros, dicho heterociclilo es, por ejemplo, un radical de anillo heteroaromático o heteroalifático que no se sustituye o se sustituye adicionalmente.

Los sustituyentes preferidos del heterociclilo son, por ejemplo, halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , ciano y alcoxycarbonilo C_1-C_4 .

Un sustituyente heterociclilo adecuado del radical alquilo C_1-C_6 Q es, por ejemplo, un radical heteroaromático de 5- o 6 miembros que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, que es adicionalmente no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para anillos heterocíclicos que incluyen las preferencias dadas anteriormente. El radical heteroaromático es preferiblemente sustituido por 0 a 3, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes del grupo como definido anteriormente.

Ejemplos de un sustituyente heteroaromático de 5 o 6 miembros del radical Q alquilo C_1-C_6 Q incluyen un radical tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo

que es sustituido o no sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcóxicarbonilo C₁-C₄. Especialmente los sustituyentes heteroaromáticos preferidos del radical alquilo C₁-C₆ Q son 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 4-pirimidinilo, 2-tiazolilo o 2-tienilo.

Un sustituyente heterocíclico adecuado adicional del radical alquilo C₁-C₆ Q es, por ejemplo, un anillo heteroalifático de 4- a 6 miembros del anillo que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, que es adicionalmente no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente para los anillos heterocíclicos que incluye las preferencias dadas.

Ejemplos de sustituyentes de anillo heteroalifáticos del radical Q alquilo C₁-C₆ incluyen un tietanilo, por ejemplo tietan-3-ilo, oxo-tietanilo, dioxa-tietanilo, oxetanilo, por ejemplo el radical oxetan-3-ilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, dioxanilo o dioxolanilo que es cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcóxicarbonilo C₁-C₄.

Los sustituyentes heteroalifáticos preferidos del radical Q alquilo C₁-C₆ incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tianilo que son cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcóxicarbonilo C₁-C₄, así como también dioxanilo o dioxolanilo y en particular pirrolidina-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tian-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo y 1,3-dioxolan-2-ilo, en particular tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, morfolin-4-ilo, tian-4-ilo y 1,3-dioxolan-2-ilo.

Q como alquilo opcionalmente sustituido es preferiblemente alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, que es cada uno no sustituido o sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₂, alquilsulfino C₁-C₄, haloalquilsulfino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, alquil-carbonilamino C₁-C₂, haloalquil-carbonilamino C₁-C₂ o dioxolanilo. Especialmente los radicales alquilo preferidos Q son alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada o alquilo C₁-C₄ que es sustituido por -cicloalquilo C₃-C₄, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, alquilsulfino C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂, haloalquil-carbonilamino C₁-C₂ o dioxolanilo. Particularmente los radicales Q alquilo preferidos son alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, -haloalquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₂ que se sustituye por ciano, alcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂ haloalquil-carbonilamino C₁-C₂ o 1,3-dioxolan-2-ilo.

Q como alquilo es alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada especialmente preferido, haloalquilo C₁-C₃, ciano-alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquilsulfino C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, haloalquil-carbonilamino C₁-C₂-alquilo C₁-C₂ o 2-(1,3-dioxolan-2il)-propilo.

Un radical alquenoilo preferido Q es alquenoilo C₂-C₃, en particular 2-propenilo.
Un radical alquinoilo preferido Q es alquinoilo C₂-C₃, en particular 2-propinilo.

Un radical cicloalquilo preferido Q es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentil o ciclohexilo, que es en cada caso no sustituido o sustituido, por ejemplo
5 mediante alquilo C₁-C₂ o halógeno, en particular por uno o más grupos metilo. Q como cicloalquilo C₃-C₆ es preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo.

Si Q denota arilo C₆-C₁₀, aplican los significados y preferencias como se dio anteriormente para el sustituyente arilo C₆-C₁₀ del radical Q alquilo C₁-C₆.

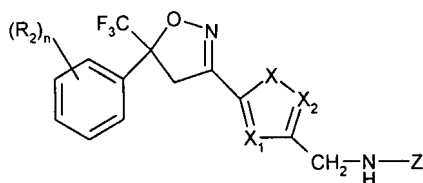
Si Q denota heterociclilo, aplican los significados y preferencias como se dio
10 anteriormente para el sustituyente heterocíclico del radical Q alquilo C₁-C₆.

Q es preferiblemente alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, que es cada uno no sustituido o sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquil-carbonilamino C₁-C₂, haloalquil-carbonilamino C₁-C₂ o
15 dioxolanilo; metil-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; fenilo, que es sustituido o no sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, ciano o alcóxicarbonilo C₁-C₄; tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, que son cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcóxicarbonilo C₁-C₄; 1,3-dioxan-2-ilo o 1,3-dioxolan-2-ilo; o pirrolidinilo,
20 tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tianilo que son cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcóxicarbonilo C₁-C₄.

Q es en particular alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, ciclopropilo, ciclobutilo, halo-alquilo C₁-C₃, ciano-alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquiltio
25 C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquilsulfinilo C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, haloalquil-carbonilamino C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o 2-(1,3-dioxolan-2il)-n-propilo.

Si Z es un grupo -S(O)_t-Q, t es preferiblemente un entero 2; adicionalmente, aplican todos los significados y preferencias dadas para Q. De acuerdo con una
30 realización preferida, Z es un grupo -S(O)_t-Q, t es 2 y Q es alquilo C₁-C₄, en particular metilo o etilo.

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



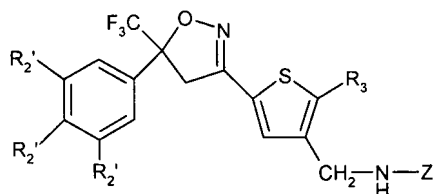
(Ia)

35 que incluye todos los estereoisómeros y geométricos, óxidos N, óxidos S y sales de los mismos, en donde para R₂, X, X₁, X₂ y Z cada uno aplica los significados y

preferencias dadas anteriormente, 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; cada R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y ciano; X es $S(O)_m$, O o NR_5' ; m es un entero de 0 a 2; R_5' es H o alquilo C_1-C_2 ; uno de X_1 y X_2 es CR_3' y el otro es N o independientemente CR_3' ; R_3' es H o alquilo C_1-C_2 ; Z es un grupo $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_2 o un grupo $-C(O)-Q$; y Q es alquilo C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, que es cada uno no sustituido o sustituido por cicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, ciano, 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 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquil-carbonilamino C_1-C_2 , haloalquil-carbonilamino C_1-C_2 o dioxanilo; metil-cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido; fenilo, que es sustituido o no sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , ciano o alcoxicarbonilo C_1-C_4 ; furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, que son cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 o alcoxicarbonilo C_1-C_4 ; o pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tianilo que es cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 o alcoxicarbonilo C_1-C_4 .

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



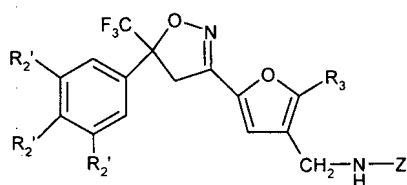
(Ib)

que incluye todos los estereoisómeros y geométricos, óxidos N, y sales de los mismos, en donde los radicales R_2' son cada uno independiente del otro H, halógeno o trifluorometilo, sujeto a la condición que por lo menos 2 radicales R_2' no son H; R_3 es hidrógeno o metilo; Z es un radical $-C(O)-Q$; y Q es alquilo C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, ciclopropilo, ciclobutilo, haloalquilo C_1-C_3 , ciano-alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquilsulfinilo C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquilsulfonilo C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , haloalquil-carbonilamino C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , tetrahidrofuranilo o 2-(1,3-dioxolan-2il)-n-propilo.

Particularmente los miembros preferidos de esta realización son N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-ilmetil}-propionamida; N-{5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-ilmetil}-propionamida; {2-metil-5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tiofen-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico; {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tiofen-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico; {2-metil-5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-

dihidro-isoxazol-3-il]-tiofen-3-ilmetil}-amida de ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico; y {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tiofen-3-ilmetil}-amida de ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico.

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



(Ic)

que incluye todos los estereoisómeros y geométricos, óxidos N, y sales de los mismos, en donde los radicales R_2' son cada uno independiente del otro H, halógeno o trifluorometilo, sujeto a la condición que por lo menos 2 radicales R_2' no son H; R_3 es
10 hidrógeno o metilo; Z es un radical -C(O)-Q; y Q es alquilo C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, ciclopropilo, ciclobutilo, haloalquilo C_1-C_3 , ciano-alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquilsulfinilo C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquilsulfonilo C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , haloalquil-carbonilamino C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , tetrahydrofuranilo o 2-(1,3-dioxolan-2il)-n-propilo.

15 Particularmente los miembros preferidos de esta realización son N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-furan-3-ilmetil}-propionamida;

N-{5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-furan-3-ilmetil}-propionamida; {2-metil-5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico; {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico; {2-metil-5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico; y {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-
20 amida de ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico.

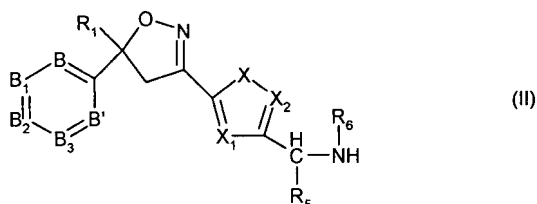
Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede exhibir efectos
30 beneficiosos que se enriquecen con relación a los otros estereoisómeros o cuando se separan de los otros estereoisómeros. Adicionalmente, el experto sabe cómo 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.

35 Un experto en la técnica apreciará que no todo los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden formar óxidos N debido a que el nitrógeno requiere un

solo par disponible para oxidación; un experto en la técnica reconocerá aquellos anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden formar óxidos N. Un experto en la técnica también reconocerá que las aminas terciaras pueden formar óxidos N. Los métodos sintéticos para la preparación de óxidos N de anillos heterocíclicos y aminas terciarias son muy conocidos por un experto en la técnica que incluye la oxidación de anillos heterocíclicos y aminas terciarias con peroxiácidos tal como ácido peracético y m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, alquil hidroperóxidos tales como t-butil hidroperóxido, perborato de sodio, y dioxiranos tal como dimetil dioxirano. Estos métodos para la preparación de óxidos N se han descrito extensamente y revisado en la literatura. La fabricación de óxidos S adecuados se puede realizar en una forma análoga utilizando, por ejemplo, el mismo tipo de oxidantes como se mencionó anteriormente para los óxidos N.

Un experto en la técnica reconoce que debido al ambiente y bajo condiciones fisiológicas las sales de los compuestos químicos están en equilibrio con sus formas de no sal correspondientes, las sales comparten la utilidad biológica de las formas de no sal. Así una amplia variedad de sales de los compuestos de la fórmula (I) son útiles para el control de plagas invertebradas (es decir son veterinariamente o agrícolamente adecuados). Las sales de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sales de adición ácida con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico o ácidos valéricos. Cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene una unidad estructural ácida tal como un ácido carboxílico o fenol, las sales también incluyen aquellas formadas 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), óxidos N y sales veterinariamente aceptables y agrícolamente adecuadas de los mismos.

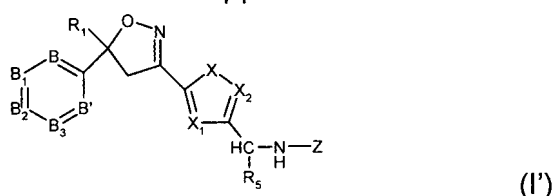
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, al
30 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula $Z-LG$ (III),

en donde Z es alquilo C₁-C₆ o un radical C(O)-Q o S(O)_t-Q, LG es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁-C₄, y las variables adicionales se definen como se describió anteriormente, y, si R₆ es hidrógeno, opcionalmente se hace reaccionar adicionalmente el compuesto de la fórmula

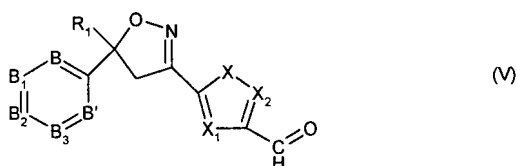
14



con un compuesto de la fórmula $R_6\text{-LG}'$ (IV),

en donde R_6 es como se definió anteriormente con la excepción de H, y LG' es un grupo saliente, por ejemplo halógeno. Las reacciones de los compuestos de la fórmula (II) y (III) por una parte y de la fórmula (I') y (IV) por otra parte cada una se pueden realizar mediante métodos conocidos per se, por ejemplo, de los textos de Química Orgánica.

Una ruta sintética adicional para la fabricación de los compuestos de la fórmula (I') en donde Z es un radical $\text{C}(\text{O})\text{Q}$ comprende someter un compuesto de la fórmula



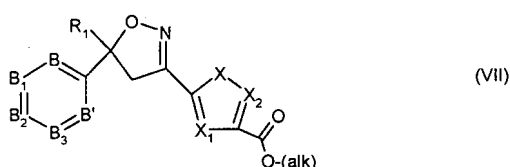
10

Con una aminación reductora promovida por trietilsilano con un compuesto de la fórmula



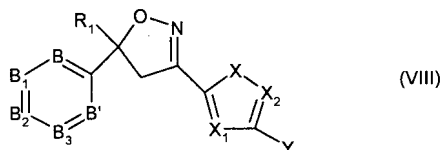
en donde Q es como se definió anteriormente. La reacción de los compuestos de la fórmula (V) y (VI) tiene lugar, por ejemplo, a temperatura elevada en un solvente inerte tal como tolueno o similares en la presencia de un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético. Las condiciones de reacción típicas se pueden encontrar en Tetrahedron Letters 1999, 2295.

Los compuestos de la fórmula (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula



en donde (alk) es, por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ de cadena recta o ramificada, al convertir dicho compuesto al aldehído respectivo de la fórmula (V). Puede ser aconsejable primero reducir el compuesto de la fórmula (VII) al alcohol respectivo ($\sim\text{CH}_2\text{-OH}$) y luego oxidar dicho alcohol al aldehído de la fórmula (V), por ejemplo, con MnO_2 .

Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula



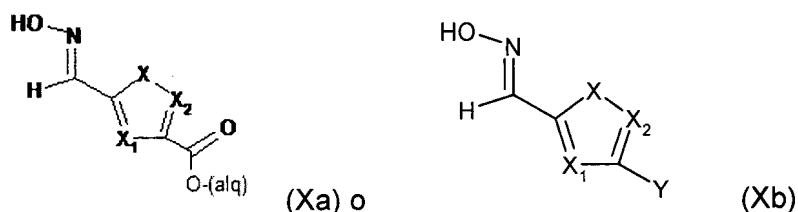
en donde Y es un halógeno, en particular bromo o yodo. La reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) tiene lugar, por ejemplo, medio intercambio de halógeno de litio o al convertir compuesto (VIII) en un reactivo Grignard y reacción adicional con alquilcianoformiato o CO₂ y tratamiento adicional con un alcohol (alk)-OH.

Otro proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (VII) incluye la alcoxicarbonilación de un yoduro o arilbromuro de la fórmula anterior (VIII), en donde Y es Br o I, con un alcohol (alq)-OH y monóxido de carbono. La reacción se lleva a cabo típicamente en la presencia de un catalizador de paladio bajo atmósfera CO. Muchos catalizadores son útiles para este tipo de transformación; un catalizador típico es tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0). Los solventes tal como 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilacetamida o tolueno son adecuados. El método se puede conducir sobre un amplio rango de temperaturas, por ejemplo de aproximadamente 25° C a aproximadamente 150° C, especialmente de 60 a 110° C.

Los compuestos de la fórmula (VII) y (VIII) también se pueden preparar, por ejemplo, mediante la cicloadición de un compuesto de la fórmula



Con un óxido de nitrilo derivado de una oxima de la fórmula

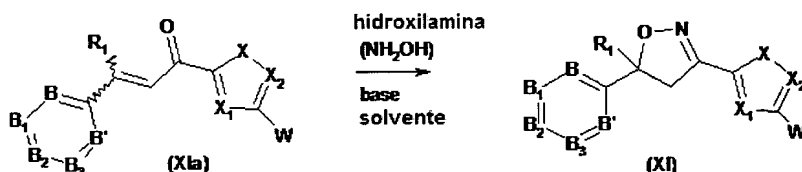


en donde B, B', B₁-B₃, R₁, X, X₁, X₂, Y y (alq) cada uno tiene el significado dado anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula (VII) o (VIII), respectivamente.

La reacción típicamente procede a través del intermedio de un cloruro hidroxamilo generado in situ. En un procedimiento típico un reactivo de cloración tal como hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida, o cloramina-T se combina con la oxima en la presencia del estireno. Dependiendo de las condiciones, pueden ser necesarias las bases amina tal como piridina o trietilamina. La reacción se puede hacer correr en una amplia variedad de solventes que incluye tetrahidrofurano, éter de dietilo, cloruro de metileno, dioxano, y tolueno con temperaturas óptimas que varían de temperatura a la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (IX) se conocen, por ejemplo, de la patente WO 2007/079162 o se pueden preparar en analogía a los métodos descritos allí. De forma similar, los compuestos de la fórmula (Xa) y (Xb) se conocen o se pueden preparar mediante métodos conocidos per se.

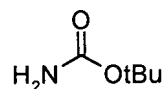
- 5 Los compuestos de la fórmula (VII) y (VIII), respectivamente, también se pueden preparar mediante un proceso en analogía de la patente WO2009/025983, en donde un compuesto de la fórmula (XIa) adelante se pone en contacto con hidroxilamina y una base para formar un isoxazol de la fórmula (XI)



- 10 en donde B_1 - B_3 , R_1 , R_2 , X , X_1 , X_2 y n cada uno tiene el significado dado anteriormente y W es un radical $-C(O)-O(alk)$ o Y . La reacción se puede realizar como se describe en la patente WO2009/025983 en las páginas 29-31. Adicionalmente, las rutas sintéticas para preparar el intermedio de la fórmula (XIa) se describen de forma similar en la patente WO2009/025983 en las páginas 31-34.

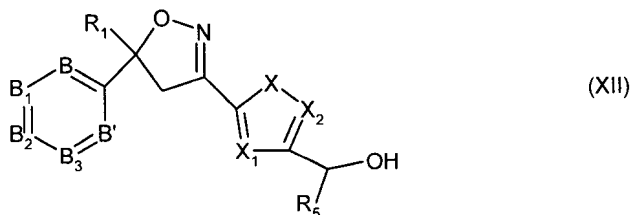
- 15 Los compuestos de la fórmula (II) anterior se pueden preparar, por ejemplo, a partir de un compuesto de la fórmula (VIII) anterior, en donde Y es halógeno, en particular Br , mediante conversión adecuada del grupo halógeno Y a un grupo ciano Y y su reducción posterior a un grupo amino $-CH_2NH_2$.

- Otra ruta sintética para la preparación de los compuestos de la formulación (II),
20 en donde R_5 y R_6 son hidrógeno comprende hacer reaccionar un aldehído del compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula.



- El compuesto resultante luego se desprotege por los métodos conocidos per se en la literatura, por ejemplo con un ácido fuerte como ácido trifluoroacético para formar
25 una amina de la fórmula (II) en donde R_5 y R_6 son hidrógeno.

- Una ruta sintética adicional para la preparación de los compuestos de la fórmula (II) comprende someter un aldehído del compuesto de la fórmula (V) a una reacción Grignard con un compuesto R_5MgHal , en donde R_5 es como se definió anteriormente y Hal es halógeno, en particular bromo, y convertir el grupo OH en el
30 compuesto resultante de la fórmula



Al compuesto amino respectivo por métodos conocidos per se.

La reacción de un aldehído del compuesto de la fórmula (V) en un medio de cianuro inorgánico, por ejemplo KCN, amoníaco acuoso y cloruro de amonio produce un compuesto de la fórmula (XII) anterior, en donde R_5 es ciano, que a su vez se puede convertir adicionalmente al grupo aminometilo correspondiente.

Los compuestos de la fórmula (III) anterior se conocen y están comercialmente disponibles en parte o se pueden preparar de acuerdo con procesos bien conocidos en la técnica.

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

Se entiende que los animales en el contexto de la invención incluyen vertebrados. El término vertebrado en este contexto se entiende que comprenden, por ejemplo peces, anfibios, reptiles, aves, y mamíferos que incluyen humanos. Un grupo preferido de vertebrados de acuerdo con la invención comprende animales de sangre caliente que incluye animales de granja, tal como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tal como pollos, pavos, gallinetas y gansos, animales con pelaje tal como visón, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como también animales de compañía tal como hurones, conejillos de indias, ratas, hámster, gatos y perros, y también humanos. Un grupo adicional de vertebrados preferidos de acuerdo con la invención comprende peces que incluyen salmones.

En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros (ácaros y garrapatas), y crustáceos (piojo de mar). Estos incluyen insectos de los siguientes órdenes: Lepidóptera, Coleóptera, Homóptera, Hemíptera, Heteróptera, Díptera, Dictyoptera, Tisanóptera, Ortóptera, Anoplura, Siphonaptera, Mallophaga, Thysanura, Isoptera, Psocoptera y Hymenoptera. Sin embargo, los ectoparásitos que se pueden mencionar en particular son aquellos que causan problemas a humanos o animales y que llevan patógenos, por ejemplo moscas tal como *Musca domestica*, *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 que pican tal como *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Stomoxys calcitrans*, mosca del caballo (Tabánidos) con las subfamilias de Tabanidae tal como *Haematopota* spp. (por ejemplo *Haematopota pluvialis*) y *Tabanus* spp. (por ejemplo *Tabanus nigrovittatus*) y *Chrysopsinae* tal como *Chrysops* spp. (por ejemplo *Chrysops caecutiens*);

Hipoboscidas tal como *Melophagus ovinus* (piojo de la oveja); moscas tsetsé, tal como *Glossinia* spp.; otros insectos que pican como mosquitos, tal como *Ceratopogonidae* (mosquitos picadores), *Simuliidae* (moscas negras), *Psychodidae* (moscas de arena); pero también insectos hematófagos, por ejemplo mosquitos, tal como *Anopheles* spp, 5 *Aedes* spp y *Culex* spp, pulgas, tal como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de perros y gatos), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Ceratophyllus gallinae*, *Dermatophilus penetrans*, piojos hematófagos (*Anoplura*) tal como *Linognathus* spp, *Haematopinus* spp, *Solenopotes* spp, *Pediculus humanis*; pero también piojos masticadores (*Mallophaga*) tal como *Bovicola* (*Damalinia*) *ovis*, *Bovicola* 10 (*Damalinia*) *bovis* y otros *Bovicola* spp. Los ectoparásitos también incluyen miembros del orden *Acarina*, tal como ácaros (por ejemplo *Chorioptes bovis*, *Cheyletiella* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus* spp., *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates* spp. y garrapatas. Los representativos conocidos de garrapatas son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, 15 *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, que infestan preferiblemente los vertebrados, por ejemplo animales de sangre caliente que incluye animales de granja, tal como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tal como pollos, pavos, gallinetas y gansos, animales que tienen pelaje tal como visón, lobos, chinchillas, conejos y 20 similares, así como también animales de compañía tal como hurones, conejillos de indias, ratas, hámster, gatos y perros, pero también humanos y peces.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención también son activos contra todas o etapas de desarrollo individuales de plagas de animales que muestran sensibilidad normal, así como también aquellos que muestran resistencia a 25 parasiticidas ampliamente utilizados. Esto es especialmente verdadero para insectos resistentes y miembros del orden *Acarina*. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención se puede manifestar directamente, es decir mata las plagas inmediatamente o después que ha transcurrido algún tiempo, por ejemplo cuando ocurre formación de moho, o al destruir sus huevos, o indirectamente, por 30 ejemplo reducir el número de huevos puestos y/o el índice de eclosión, la buena eficacia que corresponde a un índice pesticida (mortalidad) de por lo menos 50 a 60 %.

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden utilizar contra plagas de higiene, especialmente del orden *Diptera* de las familias *Muscidae*, *Sarcophagidae*, *Anophilidae* y *Culicidae*; los órdenes *Orthoptera*, *Dictyoptera* (por ejemplo la familia 35 *Blattidae* (cucarachas), tal como *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*) y *Himenoptera* (por ejemplo las familias *Formicidae* (hormigas) y *Vespidae* (avispas).

De forma sorprendente, los compuestos de la fórmula (I) también son efectivos contra ectoparásitos de peces, especialmente la sub-clase de Copepoda (por ejemplo el orden de Siphonostomatoida (piojo de mar), mientras es bien tolerado por el pez.

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

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

Estos tienen alta actividad contra insectos que succionan del orden Homóptera, especialmente contra plagas de las familias Aphididae, Delphacidae, Cicadellidae, Psyllidae, Locci-dae, Diaspididae y Eriophydidae (por ejemplo ácaros de frutos
15 cítricos); los órdenes Hemíptera, Heteróptera y Tisanóptera, y en los insectos que comen plantas de los órdenes Lepidóptera, Coleóptera, Díptera y Ortóptera. Estos son de forma similar adecuados como un insecticida para el suelo contra plagas en el suelo.

Los compuestos de la fórmula (I) son por lo tanto efectivos contra todas las
20 etapas de desarrollo de insectos que succionan y insectos que comen en cultivos tal como cereales, algodón, arroz, maíz, soja, papas, vegetales, frutos, tabaco, lúpulo, cítricos, aguacate y otros cultivos.

Los compuestos de la fórmula I también son efectivos contra nematodos de
25 planta de las especies Meloidogyne, Heterodera, Pratylenchus, Ditylenchus, Radopholus, Rizoglyphus etc.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) también parecen ser efectivos contra
ciertas especies de helmintos. Los helmintos son comercialmente importantes debido a que estos provocan enfermedades serias en mamíferos y aves de corral, por ejemplo en ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, burros, camellos, perros, gatos, conejos,
30 conejillos de indias, hámster, pollos, pavos, gallinetas y otras aves de granja, así como también aves exóticas. Los nemátodos típicos son: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophago-stomum, Charbertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxiuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris, Parascaris y
35 Dirofilaria. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de Fasciolidae, especialmente Fasciola hepatica.

La buena actividad pesticida de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención corresponde a un índice de mortalidad de por lo menos 50-60 % de las plagas mencionadas, más preferiblemente en un índice de mortalidad sobre 90 %,

más preferiblemente a 95-100 %. Los compuestos de la fórmula (I) se emplean preferiblemente internamente y externamente en forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes convencionalmente utilizados en la técnica de la formulación y por lo tanto se pueden procesar en una forma conocida para dar, por ejemplo, formulaciones líquidas (por ejemplo unción dorsal puntual, unción dorsal continua, rociado, emulsiones, suspensiones, soluciones, concentrados emulsificables, concentrados de solución), formulaciones semi-sólidas (por ejemplo cremas, ungüentos, pastas, geles, preparaciones liposómicas) y preparaciones sólidas (por ejemplo comprimidos de aditivos alimenticios que incluye por ejemplo cápsulas, polvos que incluye polvos solubles, gránulos, o inmersión del ingrediente activo en sustancias poliméricas, como implantes y micropartículas). Con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias que prevalecen.

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

Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes (alifáticos y aromáticos), tal como alcohol bencílico, etanol, propanol, isopropanol o butanol, alcoholes grasos, tal como alcohol oleilo y glicoles y sus éteres u ésteres, tal como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol éter, etilenglicol, etilenglicol monometil o -etil éter y butil dioxitol, carbonatos, tal como carbonato de propileno, cetonas, tal como ciclohexanona, isoforona o alcohol diacetanol y polietilenglicoles, tal como PEG 300. Adicionalmente, las composiciones pueden comprender solventes polares fuertes, tal como N-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido o dimetilformamida, o agua, ésteres de ácido graso, tal como etil oleato o isopropilpalmitato, aceites vegetales, tal como aceite de colza, ricino, coco, o soja, mono-, di-, triglicéridos sintéticos como por ejemplo monoestearato de glicerilo y triglicéridos de cadena media y también, si es apropiado, aceites de sílice. Los ingredientes mencionados también pueden servir como portador para formas de aplicación particuladas.

Como ingredientes de construcción de la estructura resp. de ungüento base se pueden utilizar los siguientes excipientes: Sustancias a base de petróleo, tal como Vaselina o parafinas, bases hechas de grasa de lana, como por ejemplo alcoholes de lanolina o lanolina, polietilenglicoles como por ejemplo macrogoles y bases de lípido como por ejemplo fosfolípidos o triglicéridos, tal como aceites vegetales hidrogenados.

El uso de emulsificantes, agentes humectantes y agentes de rociado también se puede requerir, en general, lecitinas como lecitina de soja, sales de ácidos grasos con metales alcalinos y alcalinotérreos, alquil sulfatos como cetolestearil sulfato de sodio, colatos, alcoholes grasos como alcohol cetilo, esteroides como colestesterol, 5 ésteres de ácido graso polioxietileno sorbitán como polisorbato 20, ésteres de ácido graso sorbitán como sorbitán mono laureato, ésteres de ácido graso y éteres de alcohol graso de polioxietileno como poloxil oleil éter, copolímeros de bloque de polioxipropileno y polioxietileno como por ejemplo Pluronic™, ésteres de sacarosa como diestearato de sacarosa, ésteres de ácido graso poliglicerilo como oleato 10 poliglicerol y ésteres de ácido graso como por ejemplo oleato de etilo o isopropilmiristato.

Las formulaciones también pueden incluir agentes gelificantes y endurecedores, como por ejemplo derivados de ácido poliacrílico, éteres de celulosa, alcoholes polivinílicos, povidonas y dióxido de sílice fino disperso.

15 Como agentes poliméricos con propiedades de liberación controlada, se pueden aplicar derivados hechos mediante por ejemplo ácido poliláctico, ácido coglicólico poliláctico, poli ortoéster, carbonato de polietileno, poli anhídridos y almidón y matrices con base en PVC.

La adición de los mejoradores de penetración como cetonas, sulfóxidos, 20 amidas, ésteres de ácidos grasos y pueden ser necesarios los alcoholes grasos.

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

El ingrediente activo o combinaciones del ingrediente activo también se pueden aplicar en cápsulas, como cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina blanda.

25 Los aglutinantes para los comprimidos y bolos pueden ser sustancias naturales poliméricas químicamente modificadas que son solubles en agua o en alcohol, tal como almidón, celulosa o derivados de proteína (por ejemplo metil celulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietil celulosa, proteínas tal como zeína, gelatina y similares), así como también polímeros sintéticos, tal como alcohol polivinílico, 30 povidona etc. Los comprimidos también contienen rellenos (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa etc.), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio), deslizantes (por ejemplo dióxido de sílice coloidal) y desintegrantes (por ejemplo derivados de celulosa) y recubrimientos resistentes al ácido, como por ejemplo ésteres de ácido acrílico.

35 Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden utilizar solos o en combinación con otros biocidas. Estos se pueden combinar con pesticidas que tiene la misma esfera de actividad por ejemplo para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad por ejemplo para ampliar el rango de actividad. También puede ser sensible para agregar los así llamados repelentes. Por

ejemplo, en el caso de un compuesto de la fórmula (I) tiene una eficacia particular como adulticida, es decir debido a que es efectivo en particular contra la etapa de adulto de los parásitos objetivo, la adición de un pesticida que en su lugar ataca las etapas juveniles de los parásitos puede ser muy ventajoso, o vice versa. En esta forma, se cubrirá la mayor parte de aquellos parásitos que producen gran daño económico. Más aún, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones también pueden conducir a efectos sinérgicos, es decir la cantidad total de ingrediente activo se puede reducir, que es deseable desde un punto de vista ecológico. Los grupos preferidos de patrones de combinación y especialmente los patrones de combinación preferidos se denominan en lo sucesivo, por lo que las combinaciones pueden tener uno o más de estos patrones además de un compuesto de la fórmula (I).

Los patrones adecuados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo insecticidas y acaricidas con un mecanismo variante de actividad, que se denominan en lo sucesivo y se conocen por la persona experta en la técnica durante un 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 banda ancha, acaricidas y nematocidas de banda ancha; y también los antihelmínticos bien conocidos y sustancias que destierran insectos y/o ácaros, dichos repelentes o aislantes. Ejemplos no limitantes de insecticidas y acaricidas adecuados se mencionan en la patente WO 2009/071500, compuestos Nos. 1-284 en las páginas 18-21. Ejemplos no limitantes de antihelmínticos adecuados se mencionan en la patente WO 2009/071500, compuestos (A1) – (A31) en la página 21. Ejemplos no limitantes de repelentes y aislantes adecuados se mencionan en la patente WO 2009/071500, compuestos (R1) –(R3) en la página 21 y 22. Ejemplos no limitantes de sinergistas adecuados se mencionan en WO 2009/071500, compuestos (S1) –(S3) en la página 22.

Los dichos patrones en la mezcla se conocen mejor por los especialistas en este campo. La mayor parte se describen en diversas ediciones de the Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, y otros en las diversas ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA o en literatura de patente.

Como una consecuencia de los detalles anteriores, un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con una preparación de combinación para el control de parásitos en vertebrados, en particular en animales de sangre caliente o en peces, caracterizado porque contiene, además de un compuesto de la fórmula (I), por lo menos un ingrediente activo adicional que tiene la misma o diferente esfera de actividad y por lo menos un portador fisiológicamente aceptable. La presente invención no se restringe a combinaciones de dos veces.

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 la fórmula (I), 99.9 a 1- % en peso, especialmente 99.8 a 5- % en peso de una mezcla líquida o sólida, que incluye 0 a 25- % en peso, especialmente 0.1 a 25- % en peso de un tensoactivo.

La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales que se va a tratar puede tener lugar tópicamente, peroralmente, parenteralmente o subcutáneamente, la composición está presente, por ejemplo, en la forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, (pociones), polvos, comprimidos, bolos, cápsulas, golosinas masticables, collares, etiquetas de oreja y formulaciones de unción dorsal puntual.

Las formulaciones tópicas preferidas se entiende que se refieren para una solución lista para uso en forma de una formulación de unción dorsal puntual, de unción dorsal continua o rociado después que consiste de una dispersión o suspemulsión o una combinación de ingrediente activo y auxiliares de rociado. El método de expresión de unción dorsal puntual o de unción dorsal continua se entiende que se refiere al concentrado listo para uso que se va aplicar tópicamente y localmente en el animal. Se pretende que esta clasificación de formulación se aplique directamente a un área relativamente pequeña del animal, preferiblemente en la espalda y el trasero del animal o en uno o varios puntos junto a la línea de la espalda y el trasero. Esto se aplica como un bajo volumen 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, preferiblemente limitado a un máximo de aproximadamente 50 ml. Sin embargo, es evidente que el volumen total se ha adaptado al animal que está en necesidad de tratamiento y claramente será diferente, por ejemplo, en gatos jóvenes y en ganado. Estas formulaciones de unción dorsal continua y de unción dorsal puntual se designan para rociar todo alrededor del animal que da protección o tratamiento a casi cualquier parte del animal. Aún cuando la administración se lleva a cabo al aplicar un hisopo o rociado de la formulación de unción dorsal continua o de unción dorsal puntual a un área relativamente pequeña del pellejo, uno observa que la sustancia activa se dispersa casi automáticamente sobre amplias áreas del pelaje a la naturaleza de rociado de los componentes en la formulación y asistido por los movimientos del animal.

Las formulaciones de unción dorsal continua o de unción dorsal puntual contienen de forma adecuada portadores, que promueven la dispersión rápida sobre la superficie de la piel o en el pellejo del animal anfitrión, y son de manera general con respecto como aceites de rociado. Los portadores adecuados son por ejemplo soluciones de aceite; soluciones alcohólicas y isopropanólicas tal como soluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleilo; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tal

como isopropil miristato, isopropil palmitato, oxalato de ácido láurico, oleil éster de ácido oleico, decil éster de ácido oleico, hexil laurato, oleil oleato, decil oleato, ésteres de ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de C₁₂-C₁₈ de cadena larga; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tal como dibutil ftalato, diisopropil isoftalato, diisopropil éster de ácido adípico, di-n-butil adipato o también soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso para un agente dispersante estar adicionalmente presente, tal como uno conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilenglicol y los éteres y ésteres de los mismos, propilenglicol o triglicéridos sintéticos.

Las soluciones de aceite incluyen por ejemplo aceites vegetales tal como aceite de oliva, aceite de nuez, aceite de sésamo, aceite de pino, aceite de semilla de lino o aceite de ricino. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en forma epoxidizadas. También se pueden utilizar parafinas y aceites de sílice.

Una formulación de unción dorsal continua o de unción dorsal puntual de manera general contiene 1 a 98.9 % en peso de un compuesto de la fórmula (I), 0.1 a 80 % en peso del agente dispersante y 1 a 98.9 % en peso de solvente.

El método de unción dorsal continua o de unción dorsal puntual es especialmente ventajoso para uso en animales de manada tal como ganado, caballos, ovejas o cerdos, en los que es difícil o consume tiempo para tratar todos los animales o mediante inyección. Debido a su simplicidad, este método por supuesto también se puede utilizar para todos los otros animales, que incluyen animales domésticos individual o mascotas, y se favorece enormemente por los cuidadores de los animales, cuando esto se puede llevar frecuentemente sin la presencia especialista del veterinario.

Aunque se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final frecuentemente utilizará formulaciones diluidas. Sin embargo, esto depende del modo de administración. Los productos oralmente administrados se utilizan frecuentemente en forma diluida o como aditivos alimenticios, aunque formulaciones comerciales de unción dorsal continua y de unción dorsal puntual son concentrados normalmente listos para uso.

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

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

En cada uno de los procesos de acuerdo con la invención para el 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) se pueden utilizar en todas sus configuraciones estéricas o mezclas de las mismas.

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

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

En particular, se hacen las formulaciones preferidas como sigue:

(% = por ciento 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 rocía en el portador y el solvente se concentra posteriormente mediante evaporación bajo vacío. Los gránulos de este tipo se pueden mezclar con el alimento del animal.

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

El ingrediente activo finalmente molido se aplica uniformemente en un mezclador al caolín que se ha humectado con polietilenglicol. De esta forma, se obtienen gránulos recubiertos libres de polvo.

2. Comprimidos o bolos

	I	ingrediente activo	33.00 %
		metilcelulosa	0.80 %
		ácido silícico, altamente dispersó	0.80 %
		almidón de maíz	8.40 %
	II	lactosa, crist.	22.50 %
		almidón de maíz	17.00 %
		celulosa microcrist.	16.50 %

estearato de magnesio 1.00 %

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

II todos los 4 excipientes se mezclan vigorosamente.

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

10 3. Inyectables

A. Vehículo aceitoso (liberación lenta)

- (i) ingrediente activo 0.1-1.0 g
Aceite de nuez ad 100 ml
- (ii) ingrediente activo 0.1-1.0 g
Aceite de sésamo ad 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en parte del aceite mientras se agita y, si se requiere, con calentamiento gentil, después de enfriar al volumen deseado y filtrar estéril a través de una membrana adecuada con un tamaño de poro de 0.22-µm.

20 B Solvente miscible en agua (índice promedio de liberación)

- (i) ingrediente activo 0.1-1.0 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal) 40 g
1,2-propanediol ad 100 ml
- (ii) ingrediente activo 0.1-1.0 g
glicerol dimetil cetil 40 g
1,2-propanediol ad 100 ml

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

30 C. Solubilizado acuoso (liberación rápida)

- (i) ingrediente activo 0,1-1,0 g
Aceite de ricino polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno) 10 g
1,2-propanediol 20 g
Alcohol bencílico 1 g
agua en inyec. ad 100 ml
- (ii) ingrediente activo 0.1-1.0 g
Monooleato de sorbitán polietoxilatado (20 unidades de óxido de etileno) 8 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal) 20 g

Alcohol bencílico	1 g
agua en inyec.	ad 100 ml

Preparación: El ingrediente activo se disuelve en los solventes y el tensoactivo, y se hace con agua hasta el volumen deseado. La filtración estéril a través del filtro de

5 membrana apropiado de 0.22 μ m de tamaño de poro.

4. Vertido

	(i) ingrediente activo	5 g
	isopropil miristato	10 g
	isopropanol	ad 100 ml
10	(ii) ingrediente activo	2 g
	hexil laurato	5 g
	triglicérido de cadena media	15 g
	etanol	ad 100 ml
	(iii) ingrediente activo	2 g
15	oleil oleato	5 g
	N-metil-pirrolidona	40 g
	isopropanol	ad 100 ml

5. Unción dorsal puntual

	(i) ingrediente activo	0-15 g
20	dietilenglicol monoetiléter ad	100 ml
	(ii) ingrediente activo	10-15 g
	octil palmitato	10 g
	isopropanol	ad 100 ml
	(iii) ingrediente activo	10-15 g
25	isopropanol	20 g
	alcohol bencílico	ad 100 ml

6. Rociado

	(i) ingrediente activo	1 g
	isopropanol	40 g
30	carbonato de propilenoad	100 ml
	(ii) ingrediente activo	1 g
	propilenglicol	10 g
	isopropanol	ad 100 ml

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

Las composiciones también pueden contener aditivos adicionales, tales como estabilizantes, por ejemplo cuando se epoxidan en forma apropiada los aceites vegetales (aceite de coco epoxidizado, aceite de semilla de colza, o aceite de soja); antiespumantes, por ejemplo aceite de sílice, conservantes, reguladores de viscosidad,

aglutinantes, agentes de pegajosidad, así como también fertilizantes u otros ingredientes activos para lograr efectos especiales.

Las sustancias o aditivos biológicamente activos adicionales, que son neutros hacia los compuestos de la fórmula (I) y no tiene un efecto perjudicial en el animal anfitrión que se va a tratar, así como también sales minerales o vitaminas, también se pueden agregar a las composiciones descritas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. La letra 'h' permanece para hora. Se conocen los materiales de partida y parcialmente comercialmente disponibles o se pueden producir en analogía a los métodos conocidos per se.

El análisis de las muestras purificadas en cada caso se hace utilizando un sistema de Autopurificación Waters (HPLC/MS) con una columna de fase inversa utilizando el método A o B descrito adelante. Las muestras se caracterizan por el tiempo de retención y m/z. Los tiempos de retención dados anteriormente se relacionan en cada caso con el uso de un sistema de solvente que comprende dos solventes diferentes, solvente A: H₂O + 0.01 % de HCOOH, y solvente B: CH₃CN + 0.01 % de HCOOH).

- Método A: columna Daisogel SP-120-ODS-AP 5 µm, 150X3 mm) de Bischoff, Leonberg, Alemania, índice de flujo de 2.00 mL/min con un gradiente dependiente de 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 C18 5 µm, 50X4.6 mm (Waters), índice de flujo de 3.00 mL/min con un gradiente dependiente de tiempo como se da en la Tabla:

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

Preparación de N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-ilmetil}-propionamida (compuesto 1.6 en la Tabla 1)

Etapa A: Se agrega bromo (9.7 ml) a una solución de 2-acetil-5-metiltiofeno (26.6 g) y NaOAc (17.2 g) en agua (100 ml) a temperatura ambiente. Después de 12 horas a temperatura ambiente la reacción se detiene con una solución acuosa 1M de tiosulfato de sodio (100 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo (250 ml). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran in vacuo para producir 1-(4-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-etanona (41.8 g) como un aceite marrón. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapa B: Se agrega LiH (3.2 g) a una solución de 1-(3,5-dicloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (56 g) y 1-(4-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-etanona (41 g) en THF seco (500 ml). Después de 5h a 60° C bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega tert-butilmetiléter (500 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se detiene lentamente con agua (500 ml) a 5° C y se extrae adicionalmente dos veces con tert-butilmetiléter (500 ml). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran in vacuo para producir 1-(4-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona (110-g, 77 % de pureza) como un aceite marrón. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapa C: Se agregan trietilamina (53 ml) y anhídrido trifluoroacético (38 ml) a una solución de 1-(4-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona (110-g, 77 % de pureza) a 0° C. Después de 12 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua (200 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae adicionalmente con dos veces diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se concentran in vacuo para producir 1-(4-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ona (95-g, 71 % de pureza) como un aceite marrón. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapa D: Se agregan clorhidrato de hidroxilamina (13 g) y NaOH (18 g) a una solución de 1-(4-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ona (84-g, 71 % de pureza) en EtOH (1000 ml) a temperatura ambiente. Después de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra in vacuo, se

diluye con éter de dietilo y agua. La fase acuosa se separa y se extrae adicionalmente dos veces con éter de dietilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (1800 g) eluyendo con una mezcla de heptano y diclorometano (4:1) para producir 3-(4-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (47 g) como cristales marrón claro.

Etapa E: Se agrega tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (1.2 g) a una solución de $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.2 g) y 3-(4-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (4.6 g) en DMF (12 ml). Después de 1h a 120°C en el microondas, la reacción se detiene con agua (150 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se filtra sobre celita. La fase acuosa se separa y se extrae adicionalmente dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica en un HPLC semi-preparativo para producir 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofeno-3-carbonitrilo (2.2 g) como un cristal beige.

Etapa F: Se agrega Complejo dimetil sulfuro de borano (0.73 ml) a una solución de 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofeno-3-carbonitrilo (2.8 g) en THF (21 ml) en reflujo. Después de 30 minutos en reflujo, la reacción se enfría a temperatura ambiente. Se agrega HCl (6.2-ml, 1.25M en MeOH) y la mezcla de reacción se pone en reflujo durante 30 minutos. La mezcla luego se concentra in vacuo para producir C-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-il}-metilamina como una espuma marrón (2.9 g). El producto crudo se utiliza sin purificación adicional.

Etapa G: Se agrega cloruro de propionilo (0.17 ml) a una solución de C-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-il}-metilamina (816 mg) y DIPEA (1 ml) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua. La fase acuosa se separa y se extrae adicionalmente dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica en un HPLC semi-preparativo y mediante cristalización en una mezcla de éter de dietilo/éter petróleo para producir N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-ilmetil}-propionamida (compuesto 1.6, 122 mg) como cristales blancos. MS (HPLC/MS): 465 (MH^+). Tiempo de retención: 1.96 min.

35 Ejemplo 2

Preparación de 3-ciano-N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-ilmetil}-propionamida (Compuesto 1.39 en la Tabla 1)

Se agregan ácido 3-cianopropiónico (104 mg) y PyBOP (400 mg) a una solución de DIPEA (0.36 ml) y C-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-

isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-il}-metilamina (286-mg, Ejemplo 1, etapa F) en diclorometano (5 ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua. La fase acuosa se separa y se extrae adicionalmente dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica en un HPLC semi-preparativo para producir 3-ciano-N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-ilmetil}-propionamida (compuesto 1.39, 67 mg) como una resina beige. MS (HPLC/MS): 491 (MH^+). Tiempo de retención: 1.90 min.

Ejemplo 3

10 Preparación de {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico (Compuesto 2.3 en la Tabla 2)

Etapa A: Se agrega oxiclورو fosforoso (33 ml) en forma de gotas a una solución de metil éster de ácido 2-metil-furan-3-carboxílico (25.0 g) en DMF (75 ml) bajo nitrógeno a 0°C . Después de 3 h 30 a 40°C , la mezcla de reacción se vierte lentamente en agua a 0°C y NaOH 5 N se agrega completamente. La mezcla se extrae tres veces con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de dietilo y acetato de etilo (3:1) para producir metil éster de ácido 5-formil-2-metil-furan-3-carboxílico (22.36 g) como un sólido amarillo. MS (HPLC/MS): 169 (MH^+).

Etapa B: Se agrega bromuro metilmagnesio (370.5 ml, 1.4M en THF) durante 30 minutos a una solución de metil éster de ácido 5-formil-2-metil-furan-3-carboxílico (87.2 g) en THF (1200 ml) bajo nitrógeno a 0°C . Después de 1 hora a 0°C , la reacción se detiene con una solución acuosa saturada de NH_4Cl en agua. La mezcla se agita 1 hora a 0°C y luego se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo para producir metil éster de ácido 5-(1-hidroxietil)-2-metil-furan-3-carboxílico (94.5 g) como un sólido amarillo. El producto crudo obtenido se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 185 (MH^+).

Etapa C: Se agrega en forma de porciones dióxido de manganeso (669 g) a una solución de metil éster de ácido 5-(1-hidroxietil)-2-metil-furan-3-carboxílico (94.5 g) en diclorometano (1000 ml). Después de 72 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de gel de sílice y la torta de filtro se lava varias veces con acetato de etilo. El filtrado se concentra in vacuo para producir metil éster de ácido 5-acetil-2-metil-furan-3-carboxílico (78 g) como un sólido amarillo. El producto crudo obtenido se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 183 (MH^+).

Etapa D: Se agrega n-BuLi (16.5 ml, 2.5 M en hexano) durante 20 minutos a una solución de 5-bromo-1,2,3-tricloro-benceno (10.2 g) en éter de dietilo (150 ml) bajo nitrógeno a -78°C . Después de 20 minutos a -78°C , una solución de trifluoroacetato de etilo (5.15 ml) en éter de dietilo (50 ml) se agrega durante 15 minutos a la mezcla de reacción. Después de 40 minutos a -78°C , la mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y luego se detiene con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrae tres veces con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante destilación por vacío para producir 2,2,2-trifluoro-1-(3,4,5-tricloro-fenil)-etanona (9.20 g) como un sólido amarillo.

Etapa E: Se agrega LiH (1.76 g) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(3,4,5-tricloro-fenil)-etanona (35.33 g) y metil éster de ácido 5-acetil-2-metil-furan-3-carboxílico (20 g) en THF (300 ml). Después de 1-hora 30 a 60°C se agrega MTBE (450 ml) y la mezcla de reacción se vierte en agua (750 ml) a 0°C . La fase orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO_4 y se concentra in vacuo para producir 62.3 g de metil éster de ácido 2-metil-5-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-butiril]-furan-3-carboxílico. El producto crudo se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 459 (MH^+).

Etapa F: Se agrega en forma de gotas anhídrido trifluoroacético (21.5 ml) a una solución de metil éster de ácido 2-metil-5-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-butiril]-furan-3-carboxílico (50.5 g) y trietilamina (30.6 ml) en diclorometano (700 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se diluye con agua y la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con una solución saturada de NaHCO_3 , con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (95:5) para producir metil éster de ácido (E/Z)-2-metil-5-[4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-but-2-enoil]-furan-3-carboxílico (29.1 g) como un sólido amarillo. MS (HPLC/MS): 441 (MH^+).

Etapa G: Se agregan monohidrato de hidróxido de cesio (33.2 g) y clorhidrato de hidroxilamina (9.16 g) a una solución de metil éster de ácido (E/Z)-2-metil-5-[4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-but-2-enoil]-furan-3-carboxílico (29.1 g) en diclorometano (650 ml) a 0°C . La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se detiene con agua. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con HCl 2M, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra in vacuo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (1400 g) eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (95:5 a 90:10) para producir metil éster de ácido 2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-

isoxazol-3-il]-furan-3-carboxílico (8.69 g) como un sólido blanco. MS (HPLC/MS): 456 (MH⁺).

Etapa H: Se agrega hidruro diisobutilaluminio (DIBAL-H, 21.9 ml, 1M en tolueno) a una solución de metil éster de ácido 2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-carboxílico (5.0 g) en éter de dietilo (100 ml) bajo nitrógeno a -5° C. Después de 15 min a -5° C, se retira el baño frío. Después de 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se detiene con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separa y se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra in vacuo. El producto crudo se purifica en un HPLC semi-preparativo para producir {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-il}-metanol (3.88 g) como una espuma blanca. MS (HPLC/MS): 428 (MH⁺).

Etapa I: Se agrega en forma de porciones dióxido de manganeso (9.64 g) a una solución de {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-il}-metanol (3.88 g) en diclorometano (100 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y la torta de filtro se lava con diclorometano. El filtrado se concentra in vacuo para producir 2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-carbaldehído (3.16 g) como una espuma blanca. El producto crudo obtenido se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 426 (MH⁺).

Etapa J: Una mezcla de 2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-carbaldehído (2.15 g), tert-butilcarbamato (1.80 g), ácido trifluoroacético (0.78 ml) y trietilsilano (2.48 ml) en acetonitrilo (23 ml) se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de diluir con acetato de etilo, la mezcla de reacción se detiene con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica en un HPLC semi-preparativo para producir tert-butil éster de ácido {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-carbámico (2.10 g, compuesto 2.4 en la Tabla 2) como una espuma amarilla clara. MS (HPLC/MS): 527 (MH⁺).

Etapa K: Se agrega ácido trifluoroacético (6.0 ml) a una solución de tert-butil éster de ácido {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-carbámico (2.05 g) en diclorometano (20 ml). Después de 45 min a temperatura ambiente, una solución acuosa de NaOH (2M) se agrega hasta que se alcanza pH = 12 y la mezcla de reacción se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan

sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo para producir C-{2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-il}-metilamina (1.64 g, compuesto 2.5 en la Tabla 2) como una espuma amarilla clara. El producto crudo obtenido se utiliza sin purificación adicional. MS (HPLC/MS): 410 (MH^+). Tiempo de retención: 1.27 min.

5 Etapa L: Se agregan ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico (81 mg), PyBOP (268 mg) y DIPEA (0.244 ml) a una solución de C-{2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-il}-metilamina (200 mg) en diclorometano (4 ml). Después de 24 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua.

10 La mezcla de reacción se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaHCO_3 y con una solución acuosa saturada de NaCl , se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran in vacuo. El producto crudo se purifica en un HPLC semi-preparativo para producir ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida (189 mg, compuesto 2.3 en la Tabla 2) como una espuma blanca. MS (HPLC/MS): 525 (MH^+). Tiempo de retención: 1.97 min.

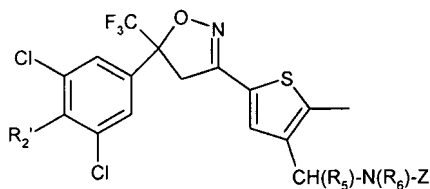
Ejemplo 4

Preparación de {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2.2 en la Tabla 2)

20 Una mezcla de 2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-carbaldehído (250 mg, Ejemplo 3, etapa I), amida dde ácido ciclopropanocarboxílico (160 mg), ácido trifluoroacético (0.142 ml) y trietilsilano (0.301 ml) en tolueno (4 ml) se pone en reflujo durante la noche. Después de 23 horas la

25 mezcla de reacción se concentra in vacuo. El producto crudo se purifica en un HPLC semi-preparativo para producir {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico (251 mg, compuesto 2.2 en la Tabla 2) como una espuma amarillenta. MS (HPLC/MS): 495 (MH^+). Tiempo de retención: 2.02 min.

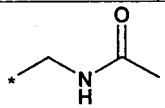
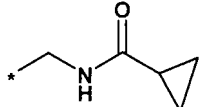
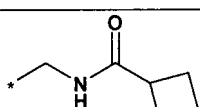
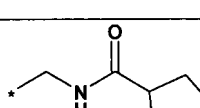
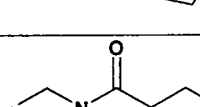
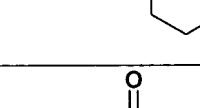
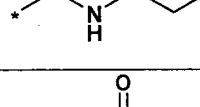
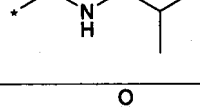
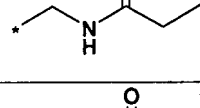
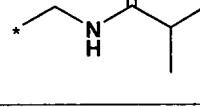
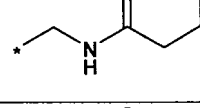
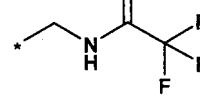
30 Las sustancias mencionadas en la siguiente Tabla 1 se preparan análogamente a los métodos descritos anteriormente. Los compuestos son de la fórmula

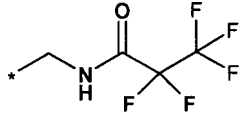
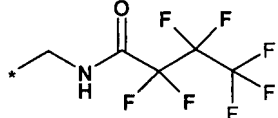
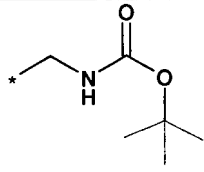
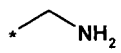
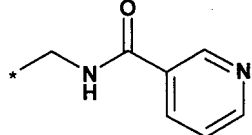
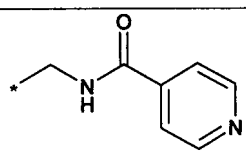
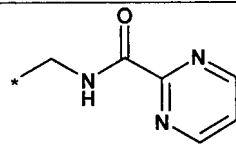
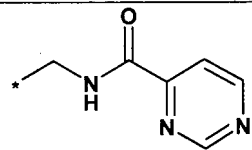
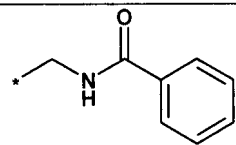
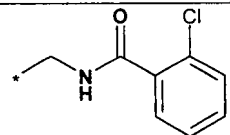
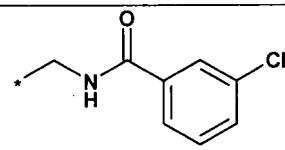
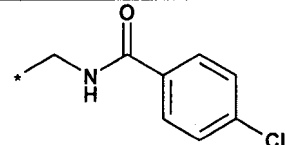


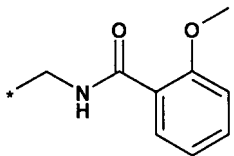
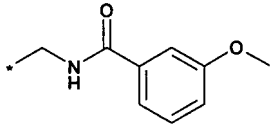
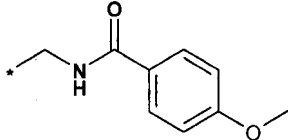
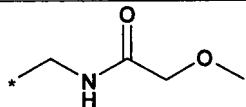
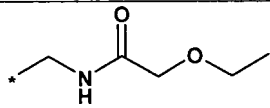
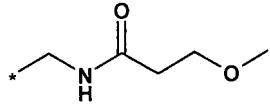
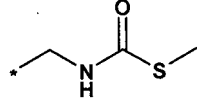
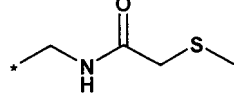
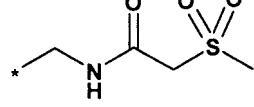
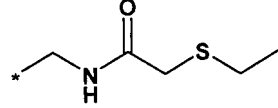
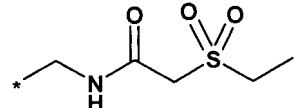
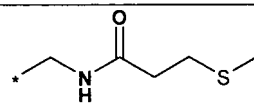
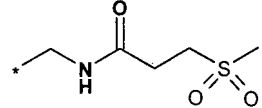
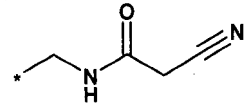
en donde el significado de las variables se da en la Tabla 1.

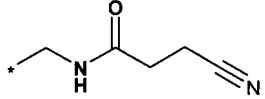
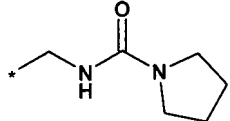
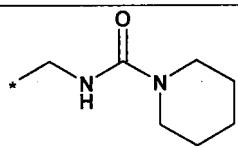
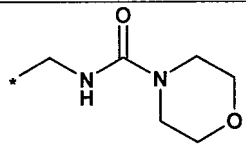
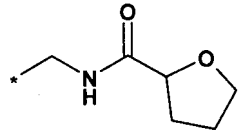
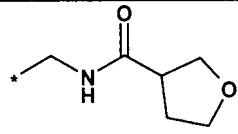
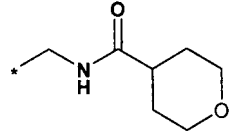
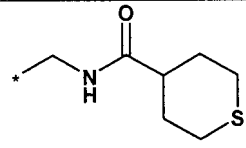
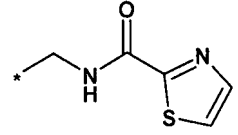
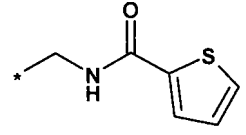
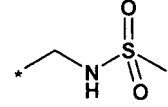
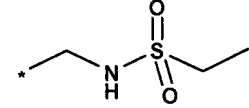
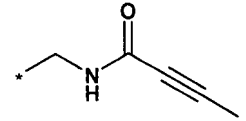
35 Se obtienen los siguientes datos físicos de acuerdo con el proceso de caracterización HPLC/MS descrito anteriormente. Los valores del punto de fusión se indican en ° C.

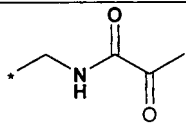
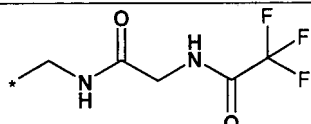
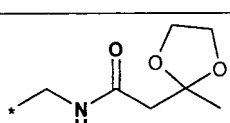
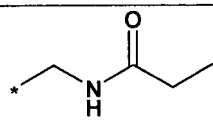
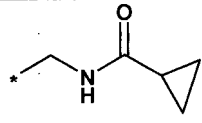
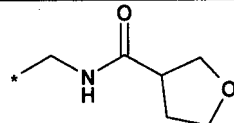
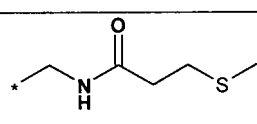
35
Tabla 1:

Compuesto No.	-CH(R ₅)-N(R ₆)-Z	R ₂ '	Método Analítico	EM _{calcd}	m/z	R _t ^a _b [min]
1.1		H	B	450	451	1.65
1.2		H	B	476	477	2.01
1.3		H	B	490	491	2.09
1.4		H				
1.5		Cl	A	552	553	4.88
1.6		H	B	464	465	1.96
1.7		H				
1.8		H	B	478	479	2.05
1.9		H				
1.10		H				
1.11		H				
1.12		H	B	518	519	2.06

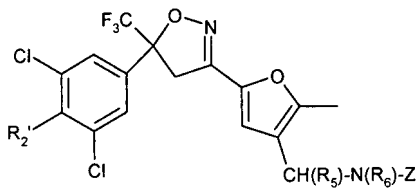
1.13		H				
1.14		H				
1.15		H				
1.16		H	B	408	407	1.3
1.17		H				
1.18		Cl	A	547	548	5.42
1.19		H				
1.20		Cl	A	548	549	4.47
1.21		Cl	A	546	547	4.67
1.22		H				
1.23		H				
1.24		Cl	A	580	581	4.98

1.25		H				
1.26		Cl	A	576	577	4.72
1.27		H				
1.28		H	B	480	481	1.96
1.29		H				
1.30		Cl	A	528	529	4.18
1.31		H				
1.32		H	B	496	497	2.02
1.33		H				
1.34		H				
1.35		H				
1.36		H				
1.37		Cl	A	560	561	3.66
1.38		H	B	475	476	1.93

1.39		H	B	489	490	1.91
1.40		H				
1.41		H				
1.42		H				
1.43		H				
1.44		H	B	506	507	1.90
1.45		H				
1.46		H				
1.47		H				
1.48		H				
1.49		H				
1.50		H				
1.51		Cl	A	508	509	4.39

1.52		H				
1.53		H				
1.54		H				
1.55		Cl	B	498	499	2.10
1.56		Cl	B	510	511	2.14
1.57		Cl	A	540	541	4.12
1.58		Cl	A	544	545	4.43

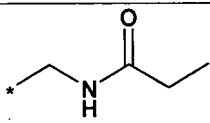
Las sustancias mencionadas en a la siguiente Tabla 2 se preparan análogamente a los métodos descritos anteriormente. Los compuestos son de la fórmula

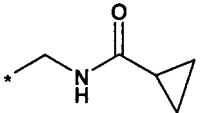
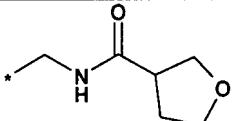
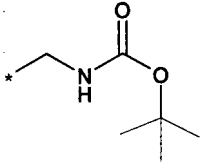
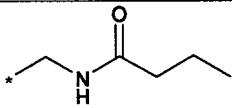
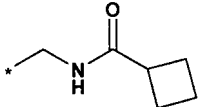
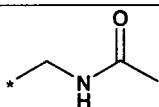
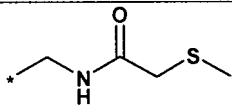
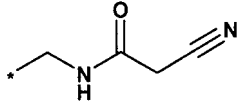
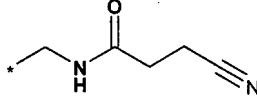
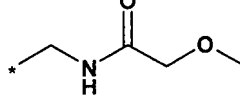
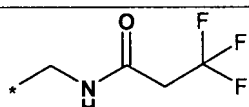
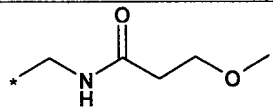
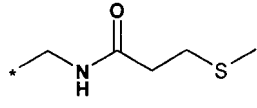


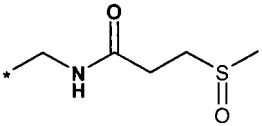
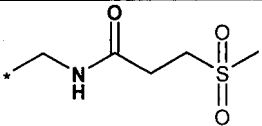
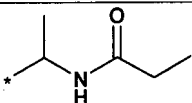
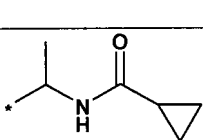
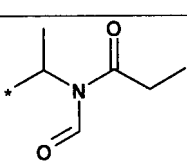
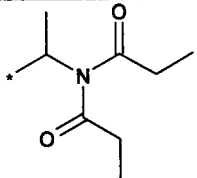
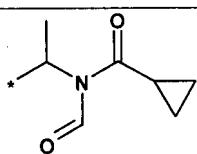
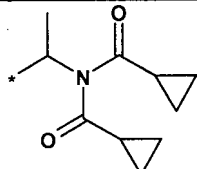
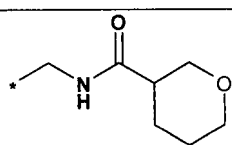
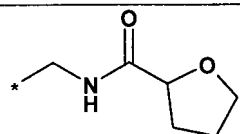
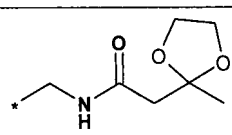
5 en donde el significado de las variables se da en la Tabla 2.

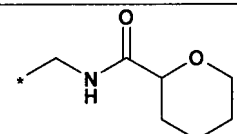
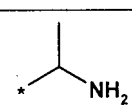
Se obtienen los siguientes datos físicos de acuerdo con el proceso de caracterización HPLC/MS descrito anteriormente. Los valores del punto de fusión se indican en ° C.

Tabla 2:

Compuesto No.	-CH(R ₅)-N(R ₆)-Z	R ₂ '	Método analítico	EMcalcd	m/z	Rt [min]	*b
2.1		Cl	B	482	483	2.00	

2.2		Cl	B	494	495	2.02
2.3		Cl	B	524	525	1.97
2.4		Cl	B	526		
2.5		Cl	B	426	427	1.27
2.6		Cl	B	496	497	2.11
2.7		Cl	B	508	509	1.98
2.8		Cl	B	568	569	1.94
2.9		Cl	B	514	515	2.08
2.10		Cl	B	493	494	2.00
2.11		Cl	B	507	508	1.98
2.12		Cl	B	498	499	2.03
2.13		Cl	B	536	537	2.13
2.14		Cl	B	512	513	1.73
2.15		Cl	B	528	529	1.93

2.16		Cl	B	544	545	1.52
2.17		Cl	B	560	561	1.65
2.18		Cl	B	496	497	1.93
2.19		Cl	B	508	509	1.86
2.20		Cl		524	525	
2.21		Cl	B	552	553	2.16
2.22		Cl	B	536	537	2.12
2.23		Cl		576	577	
2.24		Cl	B	538	539	2.04
2.25		Cl	B	524	525	2.06
2.26		Cl	B	554	555	2.00

2.27		Cl	B	538	539	2.23
2.28		Cl				

Ejemplos biológicos:

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

Una población de adultos mezclada de pulgas se pone en una placa de 96 pozos formateada de forma adecuada que le permite a las pulgas tener acceso y alimentarse en sangre tratada por medio de un sistema de alimentación artificial. Las pulgas se alimentan en sangre tratada durante 24 horas, después de lo cual se registra el efecto del compuesto. La actividad insecticida se determina sobre la base del número de moscas muertas recuperadas del sistema de alimentación. En esta prueba los siguientes ejemplos muestran más de 80 % (EC₈₀) de eficacia a 100 ppm: Compuesto 1.1-1.3, 1.5, 1.6, 1.8, 1.12, 1.18, 1.20, 1.21, 1.26, 1.28, 1.30, 1.32, 1.36-1.39, 1.44, 1.51, 1.55-1.58, 2.1-2.22 y 2.24-2.28.

2. Actividad in vitro contra Rhipicephalus sanguineus (garrapatas de perro).

Se utiliza una población de garrapatas adultas limpia para sembrar una placa de 96 pozos formateada de manera adecuada que contiene la sustancias de prueba que se van a evaluar para actividad antiparasítica. Cada compuesto se prueba mediante dilución serial con el fin de determinar su dosis mínima efectiva (MED). Las garrapatas se dejan en contacto con el compuesto de prueba durante 10 minutos y luego se incuban a 28° C y 80 % de humedad relativa durante 7 días, durante lo cual se monitorea el efecto del compuesto de prueba. Se confirma la actividad acaricida si mueren las garrapatas adultas. En esta prueba los siguientes ejemplos muestran más de 80 % (EC₈₀) de eficacia a 640 ppm: 1.1-1.3, 1.5, 1.6, 1.8, 1.12, 1.28, 1.30, 1.32, 1.36-1.39, 1.44, 1.55-1.58, 2.1-2.4, 2.6-2.22 y 2.24-2.27.

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

Un día antes de tratamiento, se infestan jerbos con ninfas de R. sanguineus. En el día 0, los animales se tratan oralmente mediante alimentación forzosa con el compuesto de prueba formulado en una dosis dada. Las garrapatas se dejan en los animales hasta saciedad completa. Siete días después de infestación se recolectan y se cuentan las ninfas que caen completamente llenas de sangre. Se expresa la eficacia en la muerte como una reducción del número de garrapatas en comparación con un grupo tratado placebo, utilizando la fórmula de Abbot. En esta prueba los siguientes ejemplos muestran más de 90 % (EC₉₀) de eficacia a 100 mg/kg: 1.2, 2.1.

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

En el día 0, se tratan jerbos con el compuesto de prueba en una dosis dada mediante aplicación por rociado. En el día +1 (+2), los animales se infestan con ninfas de *R. sanguineus*. Las garrapatas se dejan en los animales hasta saciedad completa. Siete días después de infestación se recolectan y se cuentan las ninfas que caen completamente llenas de sangre. La eficacia en la muerte se expresa como una reducción del número de garrapatas en comparación con un grupo tratado con placebo, utilizando la fórmula de Abbot. En esta prueba los siguientes ejemplos muestran más de 80 % (EC_{80}) de eficacia a 10 mg/kg: 1.6, 1.36, 1.55, 1.56, 2.1, 2.7, 2.8, 2.11, 2.14 y 2.15.

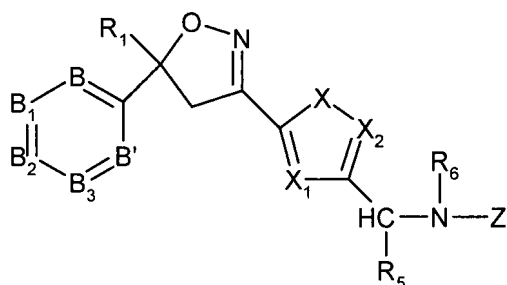
10 5. Actividad in vivo contra *Ctenocephalides felis* (pulgas de gato) en Jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (aplicación por rociado)

En el día 0, se tratan jerbos con el compuesto de prueba en una dosis dada mediante aplicación por rociado o de unción dorsal puntual. En el día +1, los animales se infestan con una población adulta mezclada de pulgas de gato. La evaluación de la eficacia se realiza 24h y 48h de infestación al contar 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 esta prueba los siguientes ejemplos muestran más de 80 % (EC_{80}) de eficacia a 100 mg/kg: 1.44, 1.57, 2.1, 2.3, 2.9, 2.12 y 2.14.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es

1. Un compuesto de la fórmula



(I)

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

X es $S(O)_m$, O o NR_5' y X_1 y X_2 son cada uno independiente del otro CR_3 o N, m es un entero de 0 a 2;

10 R_5' es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 o alcoxycarbonilo C_1-C_6 ;

15 cada R_3 es independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , amino, N-mono o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , ciano, nitro o no sustituido o halógeno-, alquilo C_1-C_6 -, haloalquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, amino-, ciano- o fenilo sustituido por nitro, piridilo o pirimidilo;

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

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

cada R_2' es independientemente del otro H o R_2 ;

25 cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , N-mono o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , ciano ($-CN$) o nitro ($-NO_2$);

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

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

R_5 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno o ciano; o R_5 y X_2 junto con los átomos C intermedios forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros; o R_5 y X_1 junto con los átomos C intermedios forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros;

R_6 es H; alquilo C_1-C_6 , que es sustituido o no sustituido por alcoxi C_1-C_4 , ciano, fenilo, etenilo o etinilo; alquilcarbonilo C_2-C_7 ; haloalquilcarbonilo C_2-C_7 ; o alcoxycarbonilo C_2-C_7 ;

5 Z es alquilo C_1-C_6 , un grupo $-C(O)-Q$, un grupo $-C(S)-Q$ o un grupo $-S(O)_t-Q$; t es 1 o 2;

Q es alcoxi C_1-C_6 ; haloalcoxi C_1-C_6 ; alquiltio C_1-C_6 ; haloalquiltio C_1-C_6 ; NR_7R_8 ; $C(O)OR_7$; $C(O)R_7$; alquilo C_1-C_6 que es sustituido o no sustituido por cicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , $NHC(O)R_7$, alcoxycarbonilo C_1-C_6 , sulfonamido, N-mono- o N,N, di-alquilsulfonamido C_1-C_4 , $C(O)NR_7R_8$, alcanoilo C_2-C_6 , no sustituido o alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , halógeno-, ciano- o alcoxycarbonilo C_1-C_4 -arilo C_6-C_{10} sustituido, o no sustituido o alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , halógeno-, ciano- o alcoxycarbonilo C_1-C_4 -heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido; alqueno C_2-C_6 ; alquino C_2-C_6 ; cicloalquilo C_3-C_6 que es sustituido o no sustituido por halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 ; arilo C_6-C_{10} no sustituido o sustituido por alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , halógeno, ciano o alcoxycarbonilo C_1-C_4 ; o heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido o no sustituido por alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , halógeno, ciano o alcoxycarbonilo C_1-C_4 ; y

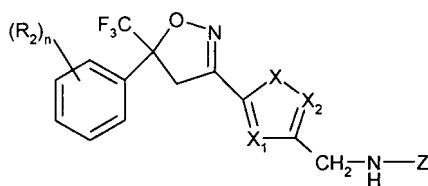
R_7 y R_8 son cada uno independiente del otro H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , no sustituido o alquilo C_1-C_4 sustituido cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 .

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

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

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_1 es haloalquilo C_1-C_3 , en particular CF_3 .

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



(Ia)

en donde R_2 , X, X_1 , X_2 y Z son como se define en la reivindicación 1 y n es un entero de 1 a 3.

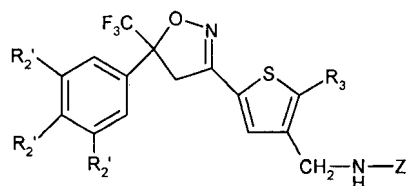
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Z es un grupo $-C(O)-Q$.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Q es alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, que es cada uno no sustituido o sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquil-carbonilamino C₁-C₂, haloalquil-carbonilamino C₁-C₂ o dioxolanilo; metil-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; fenilo, que es sustituido o no sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, ciano o alcóxicarbonilo C₁-C₄; tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, que son cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcóxicarbonilo C₁-C₄; 1,3-dioxan-2-ilo o 1,3-dioxolan-2-ilo; o pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tianilo que son cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcóxicarbonilo C₁-C₄.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Q es alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, ciclopropilo, ciclobutilo, halo-alquilo C₁-C₃, ciano-alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquilsulfinilo C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, haloalquil-carbonilamino C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, tetrahydrofuranilo o 2-(1,3-dioxolan-2-ilo)-n-propilo.

9. Un compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 5, en donde n es un entero de 1 a 3; cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y ciano; X es S(O)_m, O o NR₅'; m es un entero de 0 a 2; R₅' es H o alquilo C₁-C₂; uno de X₁ y X₂ es CR₃' y el otro es N o independientemente CR₃'; R₃' es H o alquilo C₁-C₂; Z es un grupo -S(O)₂-alquilo C₁-C₂ o un grupo -C(O)-Q; y Q es alquilo C₁-C₄ de cadena recta o ramificada, que es cada uno no sustituido o sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₂, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquil-carbonilamino C₁-C₂, haloalquil-carbonilamino C₁-C₂ o dioxolanilo; metil-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido; fenilo, que es sustituido o no sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, ciano o alcóxicarbonilo C₁-C₄; tienilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, que son cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcóxicarbonilo C₁-C₄; o pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tianilo que es cada uno no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcóxicarbonilo C₁-C₄.

10. Un compuesto de la fórmula



(Ib)

que incluye todos los estereoisómeros y geométricos, óxidos N, y sales de los mismos, en donde los radicales R_2' son cada uno independiente del otro H, halógeno o trifluorometilo, sujeto a la condición que por lo menos 2 radicales R_2' no son H; R_3 es hidrógeno o metilo; Z es un radical $-C(O)-Q$; y Q es alquilo C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, ciclopropilo, ciclobutil-, haloalquilo C_1-C_3 , ciano-alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquilsulfinilo C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquilsulfonilo C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , haloalquil-carbonilamino C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , tetrahydrofuranilo o 2-(1,3-dioxolan-2il)-n-propilo.

11. Un compuesto de la fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 10, que es

N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-ilmetil}-propionamida;

N-{5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-tiofen-3-ilmetil}-propionamida;

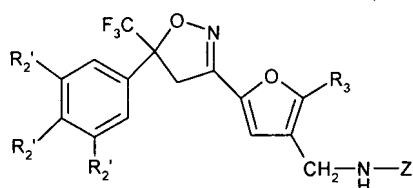
{2-metil-5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-tiofen-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico;

{2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-tiofen-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico;

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

{2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tiofen-3-ilmetil}-amida de ácido tetrahydro-furan-3-carboxílico.

12. Un compuesto de la fórmula



(Ic)

que incluye todos los estereoisómeros y geométricos, óxidos N, y sales de los mismos, en donde los radicales R_2' son cada uno independiente del otro H, halógeno o trifluorometilo, sujeto a la condición que por lo menos 2 radicales R_2' no son H; R_3 es hidrógeno o metilo; Z es un radical $-C(O)-Q$; y Q es alquilo C_1-C_4 de cadena recta o ramificada, ciclopropilo, ciclobutil-, haloalquilo C_1-C_3 , ciano-alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquilsulfinilo C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquilsulfonilo C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , haloalquil-carbonilamino C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , tetrahydrofuranilo o 2-(1,3-dioxolan-2il)-n-propilo.

13. Un compuesto de la fórmula (Ic) de acuerdo con la reivindicación 12, que es

N-{5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-furan-3-ilmetil}-propionamida;

N-{5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-furan-3-ilmetil}-propionamida;

{2-metil-5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico;

5 {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico;

{2-metil-5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico; o

10 {2-metil-5-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-furan-3-ilmetil}-amida de ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico.

14. Composición para el control de parásitos, que comprende como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, además de un portador y/o un dispersante.

15 15. Método para controlar parásitos en y sobre vertebrados, que comprende aplicar a los animales una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

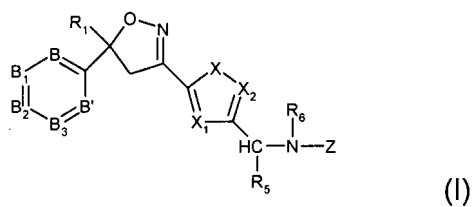
16. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el control de parásitos.

20 17. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en un proceso para controlar parásitos en y sobre vertebrados.

25 18. Uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de una composición farmacéutica contra parásitos en y sobre vertebrados.

49
Resumen

La invención se relaciona con nuevos compuestos isoxazolina de la fórmula



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

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 September 2012 (13.09.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/120135 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 413/14 (2006.01) A01N 43/90 (2006.01)
C07D 419/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/054161

(22) International Filing Date:
9 March 2012 (09.03.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00407/11 10 March 2011 (10.03.2011) 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-
4058 Basel (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).

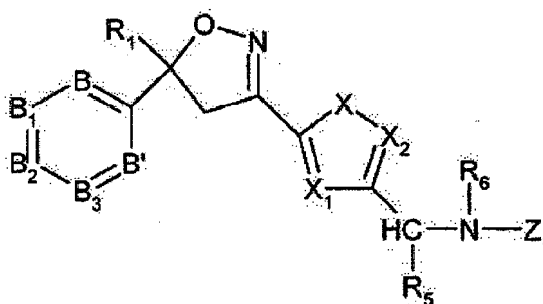
Declarations under Rule 4.17:

— 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: ISOXAZOLE DERIVATIVES



(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 (1) are useful in the control of parasites, in particular ectoparasites, in and on vertebrates.

WO 2012/120135 A1

51

COLOMBIA

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

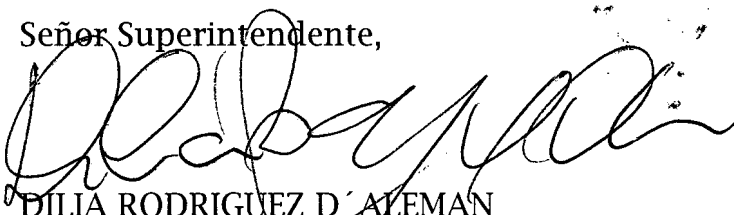
on this 28th day of September of 2012

2012
MARTINE ROTH
Firma/signatura

CHRISTINE REBOND

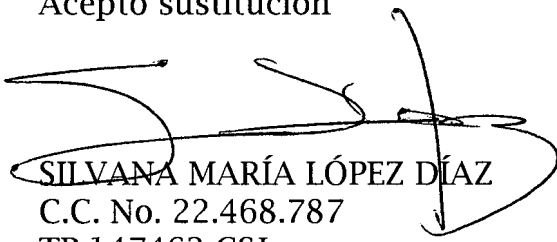
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y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

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ 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

PRESENTACION PERSONAL

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

personalmente por Dña. RODRIGUEZ
Alarcón

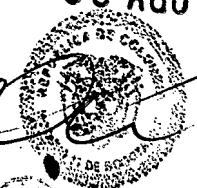
quien exhibió la c.c. 4165188 de BOGOTA

y Tarjeta Profesional No. 10814 C.S.J.

06 AGO 2013

Fecha

[Signature]



Guillermo Chávez Crisanchó
NOTARIO

[Large handwritten signature]

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0077575
		Bogotá D.C., Agosto 05 de 2013 - 16:41:03

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	560802480	02/08/2013	77.730.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	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. 13-198103- -00000-0000
Fecha: 2013-08-21 14:37:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

SA

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

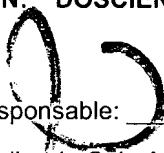
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0081344
		Bogotá D.C., Agosto 14 de 2013 - 15:11:50

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	77617	05/08/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	77651	05/08/2013		250.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	240.000.00
			\$240.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-198103- -00000-0000
Fecha: 2013-08-21 14:37:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

SS

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

102-F08 (2009-11-18)



No. 13-198103- -00000-0000

Fecha: 2013-08-21 14:37:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55