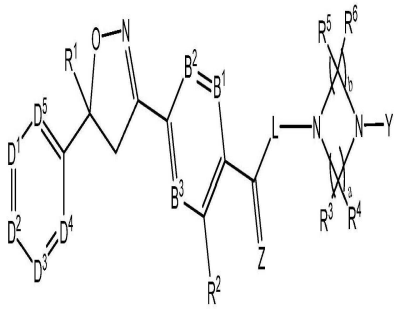
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 143378 0000 0000	2016-06-01 12:17:22	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 309
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	54019	$ 64000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



(I)

1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)
	COMPUESTOS DE ISOXAZOLINA ANTIPARASITARIOS Y PESTICIDAS

2	**Datos del Solicitante**			
	Nombre:	MERIAL INC.	**Dirección Electrónica:**	clientes@cavelier.com
	Dirección:	3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - GEORGIA - DULUTH
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 1017019-			

3	**Solicitantes**

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	MERIAL INC.	EE	1017019

4	Datos del Inventor			
	Nombre:	Charles Q. MENG	**Dirección Electrónica:**	clientes@cavelier.com
	Dirección:	2291 Chance Lane, Grayson, Georgia 30017, Estados Unidos de América	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - GEORGIA - GRAYSON

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☐ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE
- ☒ No Aplica

Número: -

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	MENG Charles Q.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	GEORGIA	GRAYSON	2291 Chance Lane, Grayson, Georgia 30017, Estados Unidos de América

7	Datos del Representante Legal / Apoderado

Nombre:	JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	**Dirección Electrónica:**	cavelier@cavelier.com
Dirección:	CARRERA. 4 No. 72- 35	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 79780910-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/US2014/063074	**Fecha Solicitud:**	30/10/2014
Número Publicacion:	WO 2015/066277 A1	**Fecha Publicacion:**	07/05/2015

9	**Declaraciones de prioridad**	☒ SI ☐ NO		
	(33) País de origen	**Codigo del país**	**(31) No. Solicitud**	**(32) Fecha**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/898,578	01/11/2013

10	**Reivindicaciones**			
Número reivindicaciones:	19	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11 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 resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

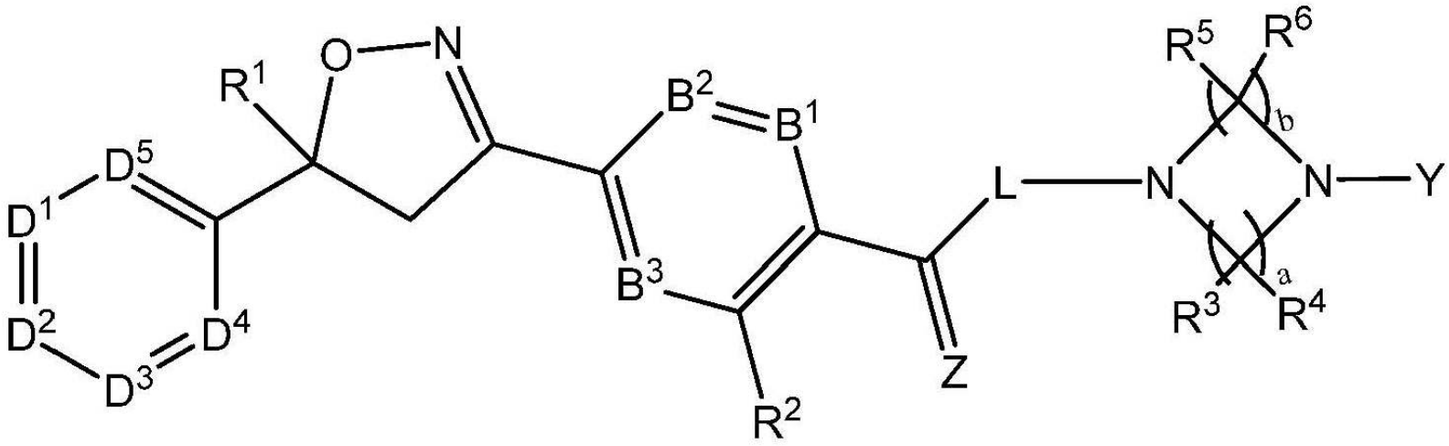
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos



(I)

COMPUESTOS DE ISOXAZOLINA ANTIPARASITARIOS Y PESTICIDAS

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

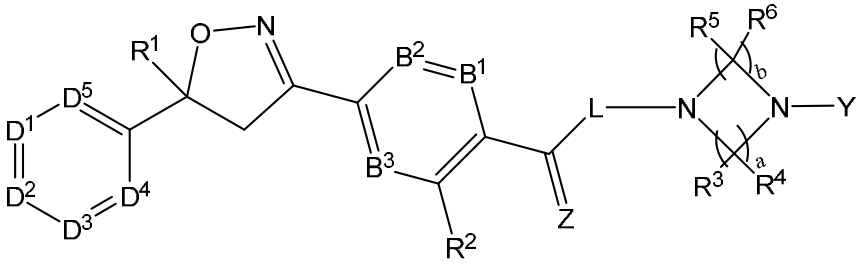
Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisoria de los EEUU Nº 61/898.578, presentada el 1 de noviembre de 2013, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad.

INCORPORACIÓN A MODO DE REFERENCIA

Las solicitudes anteriores y todos los documentos citados en las mismas o durante su tramitación ("documentos citados en la solicitud") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en la presente ("documentos citados en la presente") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la presente, junto con cualquier instrucción del proveedor, descripciones, especificaciones de producto y prospectos de producto para cualquiera de los productos mencionados en la presente o en cualquier documento incorporado a modo de referencia en la presente, se incorporan en la presente a modo de referencia, y se pueden emplear en la práctica de la invención.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos parasitarios y pesticidas novedosos e inventivos de isoxazolina de fórmula (I):



(I)

en donde, D^1, D^2, D^3, D^4, D^5, B^1, B^2, B^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Y, Z, L, a y b son como se define más adelante, y composiciones que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con un transportador farmacéuticamente o agrícolamente aceptable. La invención también se relaciona con usos de los compuestos y métodos que comprenden los compuestos para el tratamiento y prevención de infecciones o infestaciones por parásitos y para el control de plagas en cultivos, plantas, material de propagación vegetal y material derivado de madera.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los animales, tales como mamíferos y aves, a menudo son susceptibles a infestaciones/infecciones por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos tales como nematodes y otros gusanos. Los animales domesticados, tales como gatos y perros, a menudo están infestados con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

-pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., tal como *Ctenocephalides felis* y semejantes);

-garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. y semejantes);

-ácaros (por ejemplo, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp. y semejantes);

-piojos (por ejemplo, *Trichodectes* spp., *Cheiletiella* spp., *Lignonathus* spp. y semejantes);

-mosquitos (*Aedes* spp., *Culux* spp., *Anopheles* spp. y semejantes); y

-moscas (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxis* spp., *Dematobia* spp.,

Coclyomia spp. y semejantes).

Las pulgas constituyen un problema particular porque no sólo afectan adversamente la salud del animal o ser humano, sino que también causan un gran estrés psicológico. Más aún, las pulgas también pueden transportar agentes patógenos a animales y seres humanos, tal como la tenia (*Dipilidium caninum*).

De manera similar, las garrapatas también son nocivas para la salud física y psicológica de animales o seres humanos. Sin embargo, el problema más serio asociado con las garrapatas es que son vectores de agentes patógenos, en humanos así como en animales. Las principales enfermedades que pueden ser transmitidas por garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* spp.) y rickettsiosis (por ejemplo, la fiebre manchada de las Rocallosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales para el huésped.

Asimismo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones por parásitos. Por ejemplo, un parásito que prevalece entre el ganado en algunas regiones es la garrapata perteneciente al género *Rhipicephalus*, en especial *B. microplus* (garrapata del ganado), *B. decoloratus* y *B. anulatus*. Las garrapatas, tal como *Rhipicephalus microplus (*antes *Boophilus microplus)*, son difíciles de controlar porque ponen huevos en los pastos de los cuales se alimentan los animales de granja. Esta especie de garrapata es considerada como una garrapata de un solo huésped y sus etapas inmadura y adulta transcurren sobre un animal antes que la hembra se

agranda y cae del huésped para depositar sus huevos en el medio ambiente. El ciclo de vida de la garrapata es de aproximadamente tres a cuatro semanas. Además del ganado, *Rhipicephalus microplus* puede infestar búfalos, caballos, burros, cabras, ovejas, renos, cerdos y perros. Una gran carga de garrapatas sobre los animales puede disminuir la producción y dañar el cuero, así como transmitir enfermedades tales como babesiosis (“fiebre aftosa del ganado”) y anaplasmosis.

Los animales y los seres humanos también sufren de infecciones por endoparásitos incluyendo, por ejemplo, helmintiasis, causado por gusanos parásitos clasificados como cestodes (tenias), nematodes (gusanos redondos) y trematodes (gusanos planos o duelas). Estos parásitos afectan adversamente la nutrición del animal y causan pérdidas económicas severas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, así como también afectan a los animales de compañía y aves de corral. Otros parásitos que se encuentran en el tracto gastrointestinal de animales y seres humanos incluyen *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichiris*, *Enterobius* y parásitos que se encuentran en la sangre o en otros tejidos y órganos, tales como filarias y la etapas extra-intestinales de *Strogyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*. En varias publicaciones de patentes se han descrito derivados de isoxazolina que tienen propiedades pesticidas, composiciones que comprenden estos compuestos y el uso de los compuestos en los campos de la agricultura y medicina veterinaria.

Las publicaciones de Patentes Internacionales Nº WO2009/072621, WO 2009/001942, WO 2009/024541, WO 2009/035004, WO 2008/108448, WO 2005/085216, WO 2007/075459, WO 2007/079162, WO 2008/150393, WO

2008/154528, WO 2009/002809, WO 2009/003075, WO 2009/045999, WO 2009/051956, WO 2009/02451, WO 2008/122375, WO 2007/125984, WO 2008/130651, WO 2009/022746, JP 2008/133273, WO 2008/126665, WO 2009/049846 y WO 2008/019760 describen derivados de isoxazolina pesticidas, composiciones que comprenden los compuestos y usos de los compuestos contra parásitos y plagas que dañan animales y plantas.

Más recientemente, las Publicaciones de Patentes Internacionales Nº WO 2009/141093, WO 2010/027051, WO 2010/005048, WO 2009/049845, WO 2009/04946, WO 2010/020521, WO 2010/020522, WO 2010/070068, WO 2010/084067, WO 2010/086225, WO 2010/108733, WO2010/070068, WO2010/079077, WO 2010/072781, WO2010/112545, WO2009/025983, WO2009/126668 y WO2010/090344 y Publicaciones de Patentes Japonesas Nº JP2010/235590 y JP2010/168367 también describieron derivados de isoxazolina que tienen actividad pesticida y composiciones que comprenden estos compuestos.

WO 2009/097992 describe arilpirrolinas con actividad pesticida, y WO 2008/128711 y WO 2010/043315, describen arilpirrolidinas que tienen actividad contra plagas. WO 2009/112275 describe compuestos arilo de anillo condensado con actividad pesticida.

A pesar de que algunas publicaciones describen compuestos que contienen un anillo de isoxazolina sustituido que tiene propiedad pesticida y antiparasitaria, ninguna de las publicaciones anteriores describe compuestos de fórmula (I), que posean actividad antiparasitaria y pesticida, particularmente para el control de endoparásitos o ectoparásitos en o sobre animales.

Los documentos anteriores y todos los documentos citados en ellos o

durante su continuación (“documentos citados en la solicitud”) y todos los documentos citados o referidos en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o referidos en la presente (“documentos citados en la presente”), y todos los documentos citados o referidos en los documentos citados en la presente, junto con cualquier instrucción del fabricante, descripciones, especificaciones del producto, y hojas del producto para cualquier producto mencionado en la presente o en cualquier documento incorporado a modo de referencia en la presente, se incorporan a la presente a modo de referencia, y pueden ser empleados en la práctica de la invención.

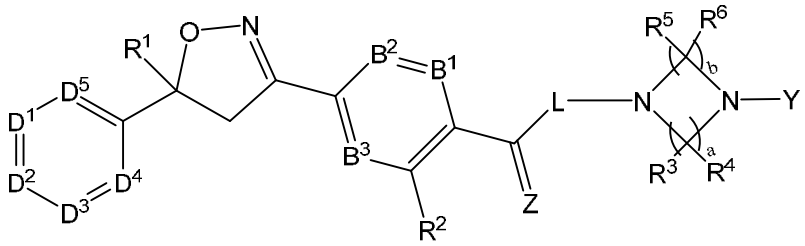
La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que dicho documento está disponible como arte previo a la presente invención.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

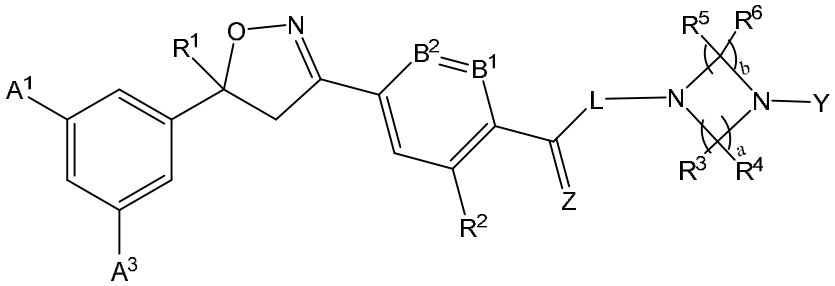
La presente invención provee compuestos de isoxazolina novedosos e inventivos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) que más adelante se muestran que son activos biológicamente contra parásitos que son dañinos contra animales y contra plagas que dañan cultivos, plantas, material de propagación vegetal y material derivado de madera. En consecuencia, la solicitud provee composiciones antiparasitarias y pesticidas que comprenden los compuestos de isoxazolina en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable o un transportador agrícolamente aceptable. La presente invención también provee métodos para el tratamiento o prevención de una infección o infestación por parásitos en un animal y para el control de plagas que son dañinas para plantas, material de propagación vegetal y material derivado de madera, que comprenden administrar una cantidad eficaz

de un compuesto de la invención al animal o a las plantas, o el suelo en el cual crece la planta infectada, o material derivado de madera, con una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

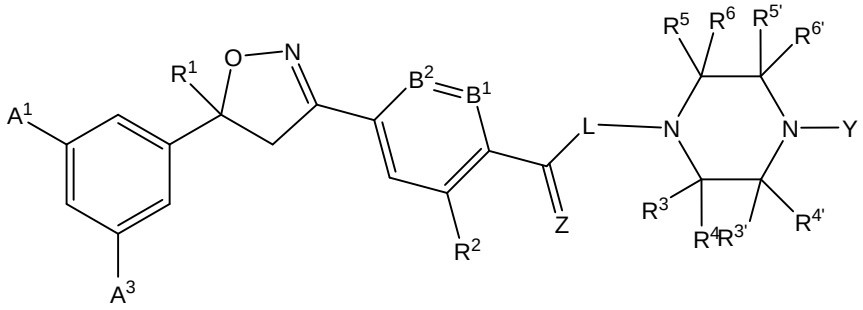
Un primer objeto de la invención es proveer compuestos de isoxazolina antiparasitarios y pesticidas novedosos e inventivos de fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE):



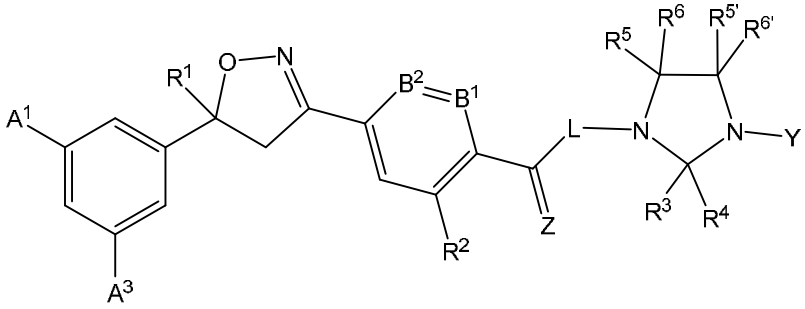
(I)



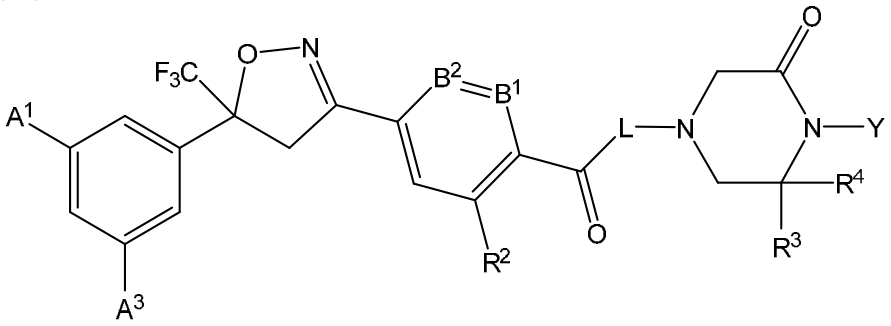
(IA)



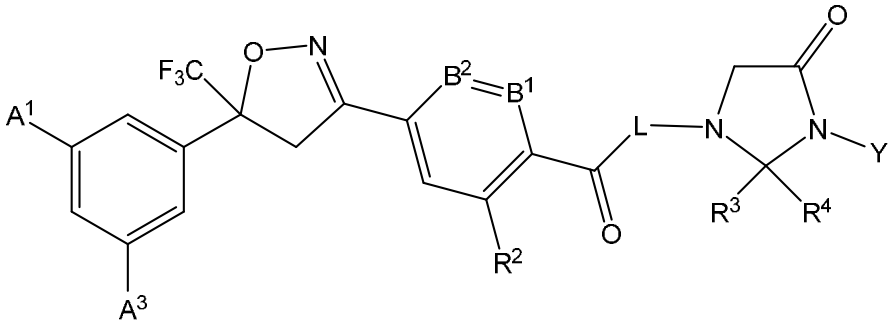
(IB)



(IC)



(ID)



(IE)

en donde las variables D^1, D^2, D^3, D^4, D^5, R^1, A^1, A^3, B^1, B^2, B^3, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, $R^{6'}$, Y, Z, L, a y b se describen en la presente.

Adicionalmente, esta invención provee composiciones antiparasitarias para el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en animales que comprenden una cantidad antiparasitariamente eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal veterinariamente aceptable de los mismos, en combinación con un

transportador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden formularse para la administración oral, subcutánea, parenteral y tópica incluyendo la administración puntual o para esparcir.

Otro objeto de la invención es proveer composiciones pesticidas que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal pesticidamente aceptable de los mismos, para combatir plagas que son dañinas para plantas, material de propagación vegetal o material derivado de madera en combinación con un transportador pesticidamente eficaz.

Otro objeto de la invención es proveer composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal veterinariamente aceptable de los mismos, para combatir parásitos que comprenden una cantidad antiparasitariamente eficaz de los compuestos de la invención, o sales veterinariamente aceptables de los mismos, en combinación con uno o más de otros agentes activos y un transportador o diluyente veterinariamente aceptable.

Otro objeto de la invención es proveer composiciones agrícolas que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal agrícolamente aceptable de los mismos, para combatir plagas que comprenden una cantidad pesticidamente eficaz de los compuestos de la invención, o sales agrícolamente aceptables de los mismos, en combinación con uno o más agentes activos y un transportador agrícolamente aceptable o diluyente.

Otro objeto de la invención es proveer material de propagación vegetal (por ejemplo semilla), que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula

(I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o sales agrícolamente aceptables de los mismos, y material de propagación vegetal que ha sido tratado con por lo menos un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal agrícolamente aceptable de los mismos, o una composición que comprende el compuesto.

Otro objeto de esta invención es proveer métodos para el tratamiento y prevención de infecciones o infestaciones por parásitos en o sobre un animal, que comprenden tratar el animal infectado con una cantidad antiparasitariamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal veterinariamente aceptable del mismo.

Otro objeto de esta invención es proveer métodos para combatir plagas sobre cultivos, plantas, material de propagación vegetal o material derivado de madera, que comprenden tratar la planta infectada, o el suelo en el cual crece la planta infectada, o el material derivado de madera con una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal pesticidamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la invención es proveer métodos para combatir o controlar plagas en un lugar (excluyendo un animal), que comprenden administrar una cantidad pesticidamente o antiparasitariamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o sales agrícolamente o veterinariamente aceptables de las mismas, al lugar.

Otro objeto de la invención es proveer el uso de un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal veterinariamente aceptable de los mismos, para el uso en el tratamiento o prevención de una infección o infestación por parásitos en o sobre un animal. Aún otro objeto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), o una sal

veterinariamente aceptable de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infestación o infección por parásitos en o sobre un animal. En aún otra forma de realización, la invención provee un compuesto de fórmula

Aún otro objeto de esta invención es proveer procesos para la preparación de compuestos de isoxazolina de fórmula (I), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE).

La presente invención no tiene como intención abarcar dentro del alcance de la invención ningún compuesto descrito con anterioridad, producto, los procesos para elaborarlo ni los métodos para usarlo, en función de los lineamientos y los requerimientos que se detallan en USPTO (primer párrafo de 35 U.S.C. 112) o en EPO (artículo 83 de EPC), por lo que los solicitantes se reservan el derecho de realizar un descargo sobre los productos que han sido descriptos con anterioridad, sobre los métodos para elaborarlos y sobre los procesos para usarlos.

Por lo tanto una intención de la invención es no abarcar explícitamente compuestos, productos, procesos para hacer productos o compuestos, o métodos para usar productos o compuestos que están explícitamente descritos en el arte previo o cuya novedad es destruida por el arte previo, incluyendo sin limitación cualquier arte previo mencionado en la presente; y el o los solicitantes se reservan explícitamente el derecho a introducir en cualquier reivindicación un descargo de cualquier compuesto, producto, proceso para hacer el producto o método para usar el producto descrito previamente. Específicamente, los compuestos de la invención no tienen como intención abarcar compuestos de isoxazolina que han sido descritos previamente en el

arte.

Ha de tenerse en cuenta que en esta invención, y particularmente en las reivindicaciones y/o en los párrafos, el verbo “comprender” y sus conjugaciones pueden tener el significado que se les da de acuerdo con la Ley de Patentes de los EEUU. En un ejemplo, pueden tener la denotación propia del verbo “incluir” y de sus conjugaciones o la denotación propia del verbo “consistir” y de sus conjugaciones, en combinación con el adverbio “esencialmente”; por ejemplo, de acuerdo con la Ley de Patentes de los EEUU, permiten la presencia de elementos no enumerados de manera explícita, pero excluyen los elementos que provienen de los antecedentes técnicos o que afectan una característica básica o novedosa de la invención.

Estas y otras formas de realización se describen en la descripción detallada más adelante o han de resultar evidentes a partir de ellas, y en cualquier caso han de quedar dentro de su alcance.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se ha encontrado que los compuestos de isoxazolina novedosos e inventivos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) de la invención tienen mejor actividad contra plagas, incluyendo parásitos que producen daño a animales, y plagas que dañan plantas, material de propagación vegetal y material que contiene madera o derivado de madera. En consecuencia, se ha encontrado que los compuestos de la invención son útiles para prevenir y tratar una infestación/infección por parásitos en un animal y para controlar y erradicar plagas que dañan plantas, material de propagación vegetal y material derivado de madera.

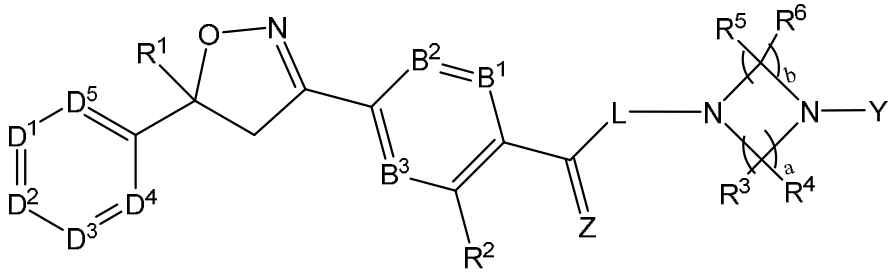
La presente invención provee compuestos de isoxazolina novedosos e

inventivos y composiciones que comprenden los compuestos. Adicionalmente, la invención provee métodos para prevenir y/o tratar una infestación o infección por parásitos en un animal, y el uso de los compuestos para tratar una infestación o infección por parásitos en un animal o el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar una infestación o infección por parásitos en un animal.

En una forma de realización, la invención provee compuestos de isoxazolina novedosos e inventivos que son excepcionalmente potentes contra ectoparásitos que son dañinos para animales. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para tratar y prevenir infestaciones por parásitos en animales.

En otra forma de realización, la presente invención provee usos de los compuestos para controlar y erradicar plagas que producen daño en plantas, material de propagación vegetal y material derivado de madera. En aún otra forma de realización, la presente invención provee usos de los compuestos de isoxazolina para controlar plagas ambientales.

Un primer objeto de la invención es proveer compuestos isoxazolina antiparasitarios y pesticidas novedosos de la invención de fórmula (I):



(I)

donde:

cada uno de D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 es en forma independiente N o C-A^1, C-

A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente, con la condición de que como máximo solamente tres de D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 pueden ser simultáneamente N;

R^1 es halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio o haloalquiltio;

A^1, A^2, A^3, A^4 y A^5 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, -CN o -NO_2;

B^1, B^2 y B^3 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo, –CN o –NO_2; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando -$CH_2CH_2CH_2$-, -CH=CH-CH=CH-, -CH_2CH_2O-, -CH_2OCH_2-,-OCH_2O-, -CH_2CH_2S-, -CH_2SCH_2-, -SCH_2S-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2O$-, -$CH_2CH_2OCH_2$-, -CH_2OCH_2O-, -OCH_2CH_2O-, -OCH_2CH_2S-, -SCH_2CH_2S-, -OCH=N- o -SCH=N-,

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxi, alcoxi, amino, alquil- o dialquilamino, –CN o –NO_2;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno,

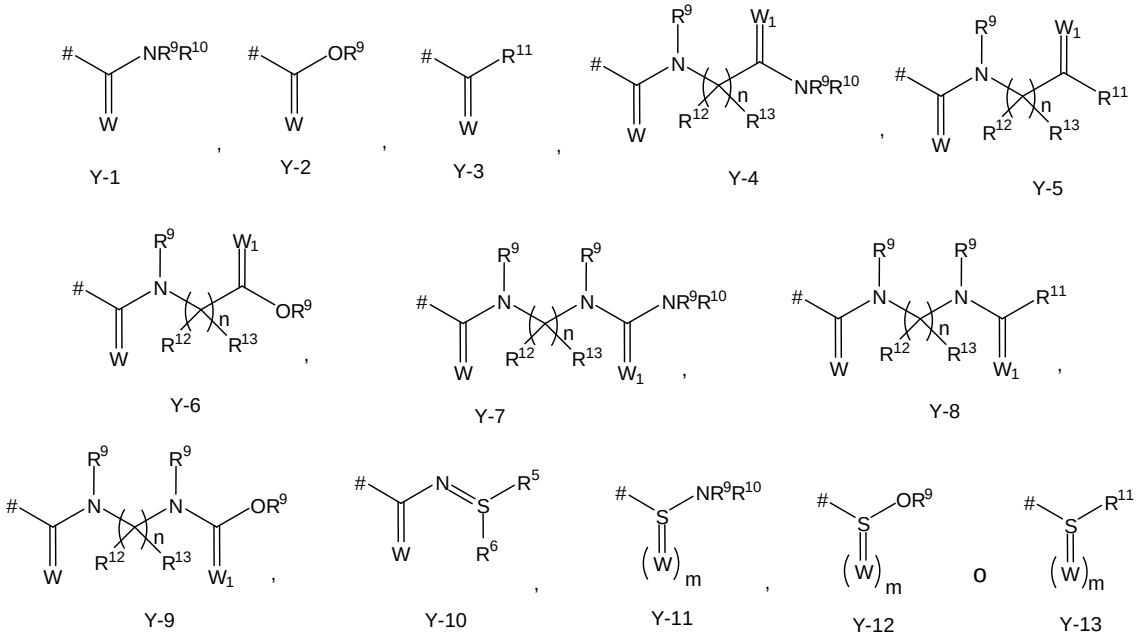
halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W;

R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

Y es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$- o -CN; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde cada R^9, R^{10} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos

forman C=W;

W, W_1 y Z son en forma independiente O, S o NR^7;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

a es 1, 2 o 3;

b es 1, 2 o 3;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

En una forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso $C-A^1$, $C-A^2$, $C-A^3$, $C-A^4$ y $C-A^5$, respectivamente.

En una forma de realización de la fórmula (I), B^1, B^2 y B^3 son C-H.

En una forma de realización de la fórmula (I), B^1 y B^2 son en forma independiente entre sí C-X y los dos X adyacentes junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros formando -CH=CH-CH=CH-, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-OCH_2O-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-SCH_2S-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2S-$, -OCH=N- o -SCH=N-.

En otra forma de realización de la fórmula (I), B^1 y B^2 son en forma independiente entre sí C-X y los dos X adyacentes junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo naftaleno formando -CH=CH-CH=CH-.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), R^2 es hidrógeno y B^1 y B^2 son en forma independiente entre sí C-X y los dos X adyacentes junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un anillo naftaleno formando -CH=CH-CH=CH-.

En una forma de realización de la fórmula (I), R^3 y R^4 juntos forman un

grupo carbonilo C=O.

En aun otra forma de realización, R^5 y R^6 juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (I), a es 1 o 2; b es 1 o 2, donde a + b es 3 o 4; R^3 y R^4 juntos y R^5 y R^6 juntos forman ambos C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (I), R^1 es alquilo o haloalquilo. En otra forma de realización, R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; y A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo. En una forma de realización, A^2 es hidrógeno; y A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En aun otra forma de realización de la fórmula (I), A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; y R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^1 es N; D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^3 es en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1 es N; D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^3 es cloro, fluoro

o CF_3; y R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^3 es N; D^1, D^2, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^4 y C-A^5, respectivamente; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 es en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^3 es N; D^1, D^2, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^4 y C-A^5, respectivamente; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 es cloro, fluoro o CF_3; y R^1 es CF_3.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1 y D^3 son N; D^2, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^2, C-A^4 y C-A^5, respectivamente; A^4 y A^5 son hidrógeno; A^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1 y D^3 son N; D^2, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^2, C-A^4 y C-A^5, respectivamente; A^4 y A^5 son hidrógeno; A^2 es hidrógeno, cloro, fluoro o CF_3; y R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (I), R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. En aun otra forma de realización, R^2 es halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^2 es metilo o CF_3. En otra forma de realización, R^2 es hidrógeno.

En otra forma de realización de la fórmula (I), B^1, B^2 y B^3 son C-H; D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso respectivamente C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 o C-A^5; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3; y R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (I), B^1, B^2 y B^3 son C-H; D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5,

respectivamente; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3; R^2 es metilo o CF_3; a es 1 o 2; y b es 1, 2 o 3.

En otra forma de realización de la fórmula (I), B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con el carbono al cual están unidas formando -CH=CH-CH=CH-, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-OCH_2O-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-SCH_2S-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2S-$, -OCH=N- o -SCH=N-; D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso respectivamente C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3; y R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (I), B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman un anillo naftaleno junto con el carbono al cual están unidas formando -CH=CH-CH=CH-; D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3; R^2 es metilo o CF_3; a es 1 o 2; y b es 1, 2 o 3.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), Y es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN o $-NO_2$.

En otra forma de realización, Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo. En aun otra forma de realización, Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (I), Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (I), Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En aun otra forma de realización, Y es Y-1, Y-4, Y-5, Y-6. En otra forma de realización, Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9. En otra forma de realización, Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En una forma de realización de la fórmula (I), Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (I), Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización, Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltioalquilo.

En aun otra forma de realización, Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En otra forma de realización, Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización, Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $–CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En una forma de realización, D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo; B^1, B^2 y B^3 son C-H; R^1 es alquilo o haloalquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En una forma de realización, D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo; B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con el carbono al cual están unidas formando -CH=CH-CH=CH-, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-OCH_2O-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-SCH_2S-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2S-$, -OCH=N- o -SCH=N-; R^1 es alquilo o haloalquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8-$;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización, D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;
A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo; B^1, B^2 y B^3 son C-H; R^1 es alquilo o haloalquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8-$;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización, D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo; B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es alquilo o haloalquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o –NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en

forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización, D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo; B^1, B^2 y B^3 son C-H; R^1 es alquilo o haloalquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o –NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización, D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo; B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas; R^1 es alquilo o haloalquilo; R^2 es

hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; y A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1, B^2 y B^3 son C-H; R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman

C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; y A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o –NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; y A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1, B^2 y B^3 son C-H; R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o –NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; y A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o –NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; y A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1, B^2 y B^3 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o –NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo

o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; y A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o –NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

R^1 es CF_3;

B^1, B^2 y B^3 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

R^1 es CF_3;

B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

R^1 es CF_3;

B^1, B^2 y B^3 son C-H; R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$,

$-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

R^1 es CF_3;

B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

R^1 es CF_3;

B^1, B^2 y B^3 son C-H; R^2 es metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

R^1 es CF_3;

B^1, B^2 y B^3 son C-H; R^2 es metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

R^1 es CF_3;

B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (I), D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente;

A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

R^1 es CF_3;

B^3 es C-H; B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

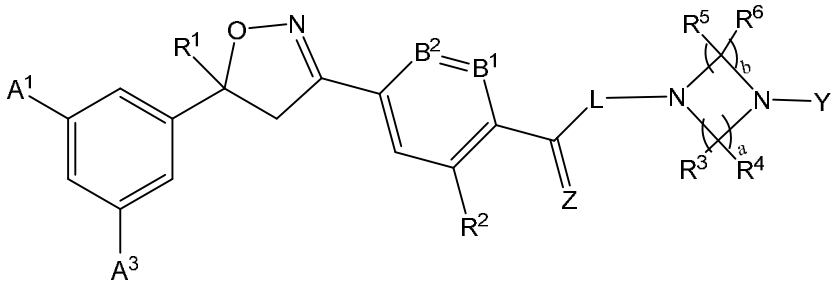
R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o -CH_2CF_3; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos isoxazolina antiparasitarios y pesticidas de fórmula (IA):



(IA)

donde:

R_1 es halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio o haloalquiltio;

A^1 y A^3 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, -CN o $-NO_2$;

B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo, –CN o $–NO_2$; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-OCH_2O-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-SCH_2S-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2S-$, -OCH=N- o -SCH=N-;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxi, alcoxi, amino, alquil- o dialquilamino, –CN o $–NO_2$;

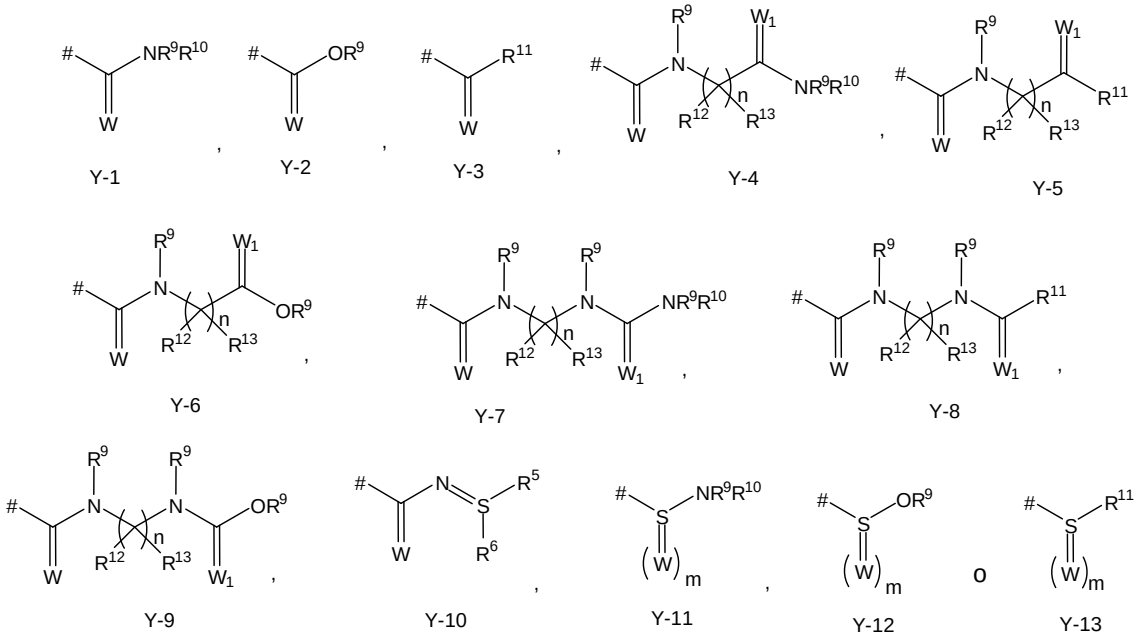
R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W;

R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

Y es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde cada R^9, R^{10} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W;

W, W_1 y Z son en forma independiente O, S o NR^7;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

a es 1, 2 o 3;

b es 1, 2 o 3;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

En una forma de realización de la fórmula (IA), B^1 y B^2 son CH.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas.

En una forma de realización de la fórmula (IA), R^3 y R^4 juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En aun otra forma de realización, R^5 y R^6 juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), a es 1 o 2; b es 1 o 2, donde a + b es 3 o 4; R^3 y R^4 juntos y R^5 y R^6 juntos forman ambos C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), R^1 es alquilo o haloalquilo. En otra forma de realización, R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo. En una forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3

son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; y R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), R^2 es halógeno, alquilo o haloalquilo. En aun otra forma de realización, R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3; y R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3; R^2 es metilo o CF_3; a es 1 o 2; y b es 1, 2 o 3.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), Y es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$.

En otra forma de realización, Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo. En aun otra forma de realización, Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En aun otra forma de realización, Y es Y-1, Y-4, Y-5, Y-6. En otra forma

de realización, Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9. En aun otra forma de realización, Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9. En otra forma de realización, Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En una forma de realización de la fórmula (IA), Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización, Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltioalquilo. En aun otra forma de realización, Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, -CH_2CH_2SH, -$CH_2CH_2SCH_3$ o -$CH_2CH_2SCF_3$.

En otra forma de realización, Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2. En otra forma de realización, Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1. En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o –CH_2CF_3; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En una forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son CH;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En una forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo; R^1 es alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o –NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman

C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo; R^1 es alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8-$;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman

C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y

n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y

n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $–NR^8$-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman

C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o –NR^8-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3; R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para

formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3; R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

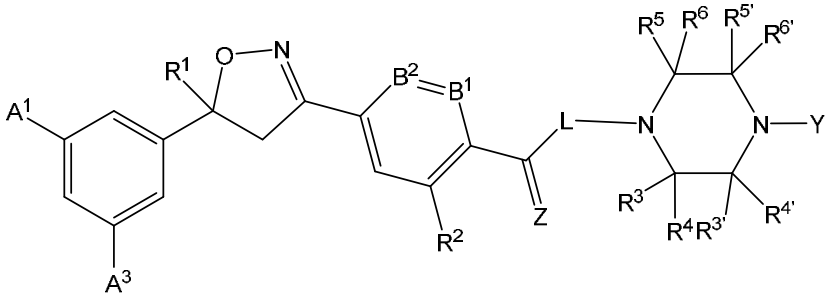
R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=O, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=O; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos isoxazolina antiparasitarios y pesticidas de fórmula (IB):



(IB)

donde:

R_1 es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo;

A^1 y A^3 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo;

B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo, –CN o

$-NO_2$; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-OCH_2O-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-SCH_2S-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2S-$, -OCH=N- o -SCH=N-;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo; o

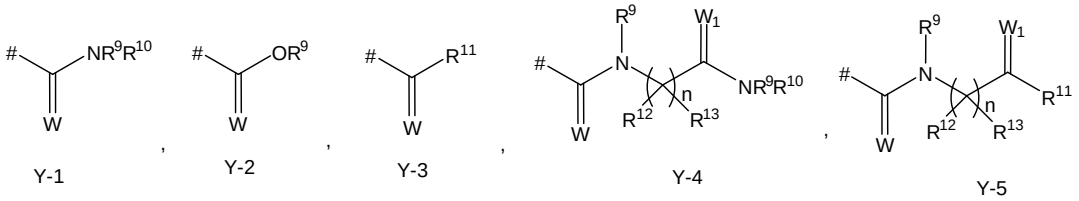
R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

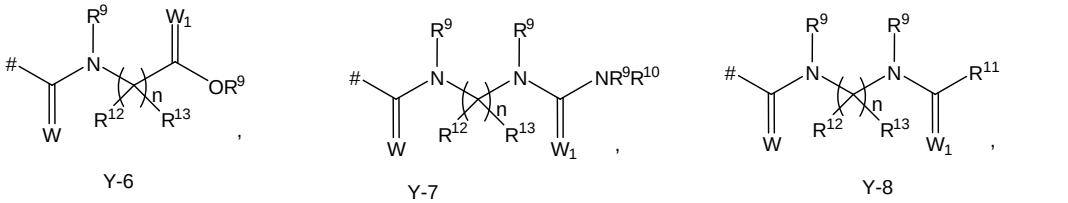
R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W;

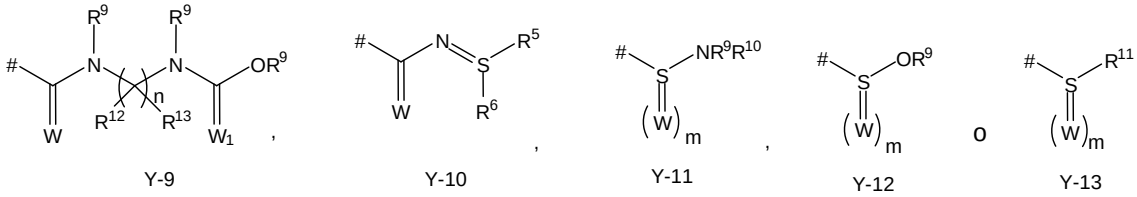
R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

Y es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi,

haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;


Y-1 , Y-2 , Y-3 , Y-4 , Y-5


Y-6 , Y-7 , Y-8 ,


Y-9 , Y-10 , Y-11 , Y-12 o Y-13

donde cada R^9, R^{10} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino,

dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W;

W, W_1 y Z son en forma independiente O, S o NR^7;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

En una forma de realización de la fórmula (IB), R^3 y R^4 juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), $R^{3'}$ y $R^{4'}$ juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En aun otra forma de realización, R^5 y R^6 juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), $R^{5'}$ y $R^{6'}$ juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), R^3 y R^4 juntos forman C=O y R^5 y R^6 juntos forman ambos C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), $R^{3'}$ y $R^{4'}$ juntos forman C=O y $R^{5'}$ y $R^{6'}$ juntos forman ambos C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), R^3 y R^4 juntos forman C=O y $R^{5'}$ y $R^{6'}$ juntos forman ambos C=O.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), $R^{3'}$ y $R^{4'}$ juntos forman C=O y R^5 y R^6 juntos forman ambos C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), R^1 es alquilo o haloalquilo. En otra forma de realización, R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-

C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo. En una forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; y R^1 es CF_3.

En una forma de realización, B^1 y B^2 son C-H. En otra forma de realización, B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X; cada X es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo; o dos X adyacentes juntos forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos;

En otra forma de realización de la fórmula (IB), R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. En aun otra forma de realización, R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3; y R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3; R^2 es metilo o CF_3; a es 1 o 2; y b es 1, 2 o 3.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-H; R^1 es CF_3; y R^2 es

hidrógeno, metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-H; R^1 es CF_3; R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3; a es 1 o 2; y b es 1, 2 o 3.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas; R^1 es CF_3; y R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas; R^1 es CF_3; R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3; a es 1 o 2; y b es 1, 2 o 3.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), Y es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$.

En otra forma de realización, Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo. En aun otra forma de realización, Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (I), Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, -

CF_2CF_3, $–CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), Y es Y-1, Y-4, Y-5, Y-6. En otra forma de realización, Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9. En otra forma de realización, Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En una forma de realización de la fórmula (IB), Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltioalquilo. En aun otra forma de realización, Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2. En otra forma de realización, Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $–CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En una forma de realización de fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $-NR^7-$;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En una forma de realización de fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $-NR^7-$;

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos

forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

cada R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ es en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para

formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

cada R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ es en cada caso hidrógeno, halógeno o C_1-C_4 alquilo; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son hidrógeno; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son hidrógeno; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo

o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son hidrógeno; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $–CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son hidrógeno; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $–CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son hidrógeno; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente

hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son hidrógeno; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son hidrógeno; o

R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IB), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son hidrógeno; o

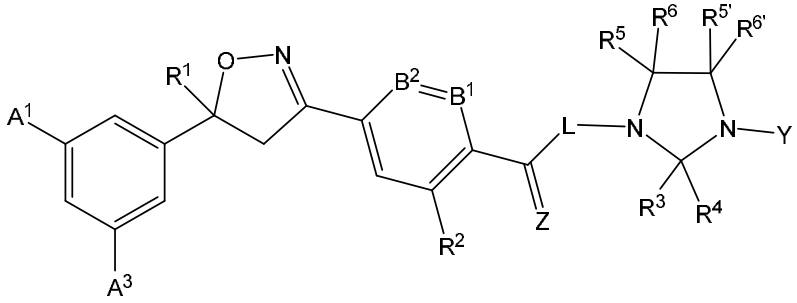
R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente

hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos antiparasitarios y pesticidas de fórmula (IC):



(IC)

donde:

R_1 es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo;

A^1 y A^3 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo;

B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo, –CN o $–NO_2$; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-OCH_2O-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-SCH_2S-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2S-$, -OCH=N- o -SCH=N-;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo,

alquinilo o haloalquinilo;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo; o

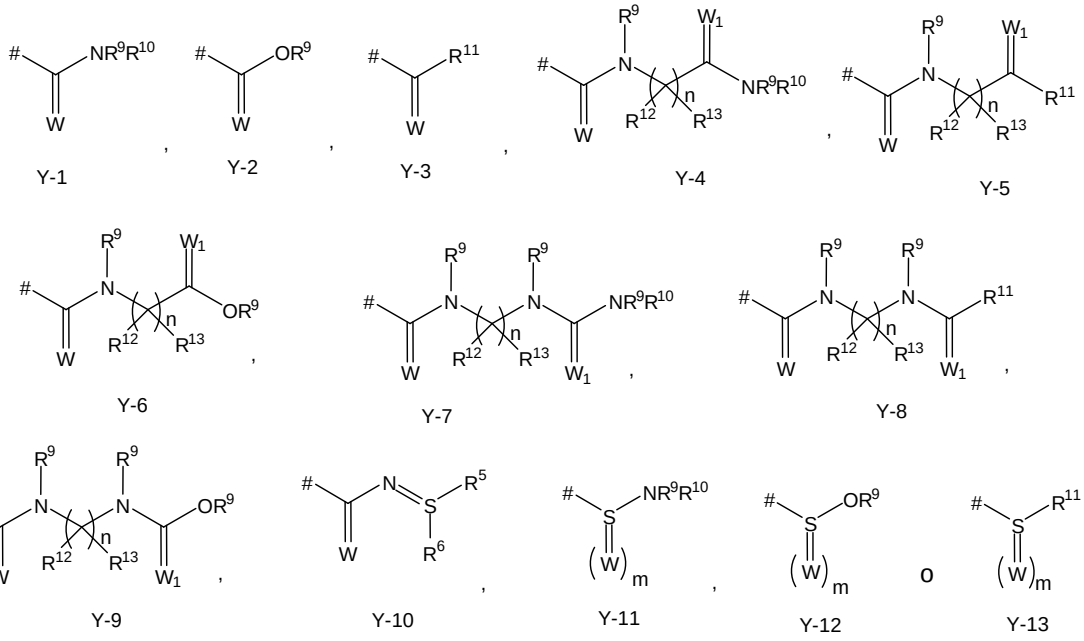
R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W;

R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

Y es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde cada R^9, R^{10} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos

forman C=W;

W, W_1 y Z son en forma independiente O, S o NR^7;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

En una forma de realización de la fórmula (IC), R^3 y R^4 juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En otra forma de realización, R^5 y R^6 juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), $R^{5'}$ y $R^{6'}$ juntos forman un grupo carbonilo C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), R^3 y R^4 juntos forman C=O y R^5 y R^6 juntos forman C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), R^3 y R^4 juntos forman C=O y $R^{5'}$ y $R^{6'}$ juntos forman C=O.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), R^1 es alquilo o haloalquilo. En otra forma de realización, R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo. En una forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma

independiente cloro, fluoro o CF_3; y R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; B^1 y B^2 son C-H; y R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-H; y R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas; y R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas; y R^1 es CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. En aun otra forma de realización, R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3; y R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo,

haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$.

En otra forma de realización, Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo. En aun otra forma de realización, Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13. En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es Y-1, Y-4, Y-5, Y-6. En otra forma de realización, Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9. En otra forma de realización, Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En una forma de realización de la fórmula (IC), Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltioalquilo. En aun otra forma de

realización, Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2. En otra forma de realización, Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1. En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En una forma de realización de fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $-NR^7-$;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y

$R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En una forma de realización de fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6''}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6''}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 y/o R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y

R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $-NR^7-$;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6''}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es alquilo o haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o $-NR^7-$;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6''}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman

C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en

forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

cada R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ es en cada caso hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

Z es O;

L es una unión o -NR^7-;

cada R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ es en cada caso hidrógeno o halógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo

o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $–CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $–CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman

C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IC), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

Z es O;

L es una unión o -NH-;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en cada caso hidrógeno; o

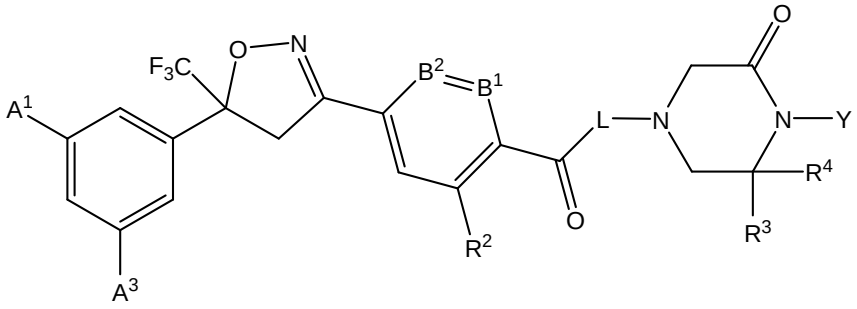
R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (ID):



(ID)

donde:

A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno o C_1-C_4haloalquilo;

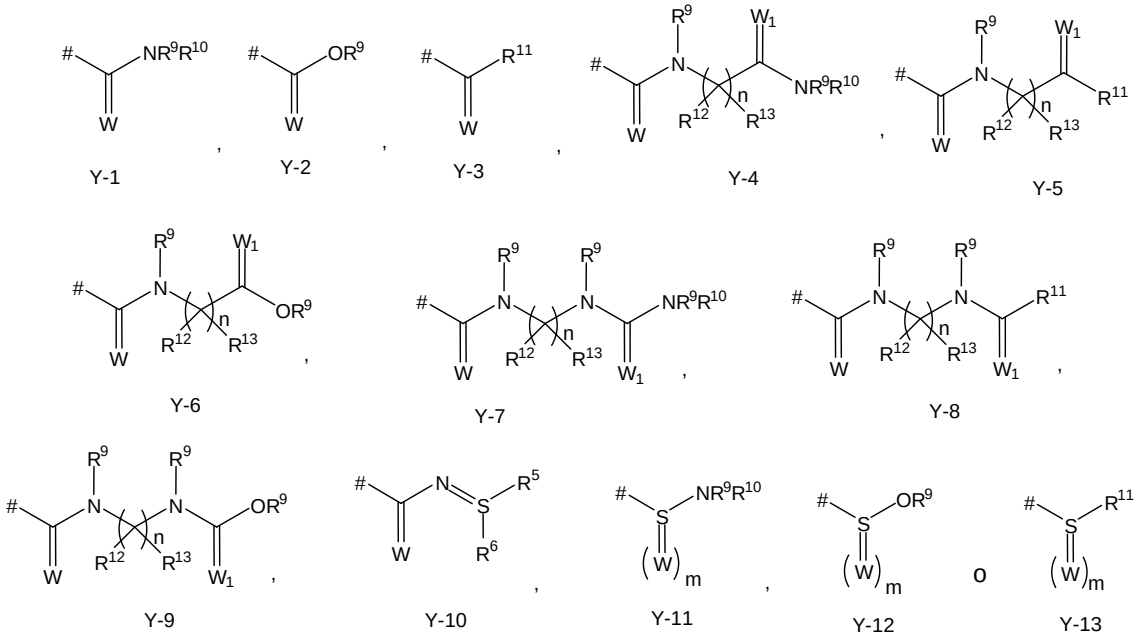
B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo, –CN o $–NO_2$; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando $-CH_2CH_2CH_2-$, -CH=CH-CH=CH-, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-OCH_2O-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-SCH_2S-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2S-$, -OCH=N- o -SCH=N-;

R^2 es hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

R^3 y R^4 son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo o halógeno; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

Y es hidrógeno, C_1-C_4alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4haloalquilo, tio- C_1-C_4-alquilo o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4-alquilo;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

W y W_1 son O;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

En una forma de realización, R^3 y R^4 son hidrógeno. En otra forma de realización, R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O.

En una forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo. En una forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4 haloalquilo.

En una forma de realización, B^1 y B^2 son C-H. En otra forma de realización, B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo. En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y B^1 y B^2 son C-H. En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; y B^1 y B^2 son C-H. En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o

CF_3; y B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. En aun otra forma de realización, R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; y R^2 es metilo o CF_3. En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-H; y R^2 es metilo o CF_3. En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas; y R^2 es metilo o CF_3.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo. En aun otra forma de realización, Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo. En otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es CF_3, -CH_2CF_3, -CF_2CF_3, –$CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2CF_2CF_3$, -$CF_2CF_2CF_3$, -$CH_2CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2CH_2CF_2CF_3$, -$CH_2CF_2CF_2CF_3$ o -$CF_2CF_2CF_2CF_3$. En otra forma de realización de la fórmula (ID), Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), Y es Y-1, Y-4, Y-5, Y-6. En otra forma de realización, Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9. En otra forma de realización, Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En una forma de realización de la fórmula (ID), Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltioalquilo. En aun otra forma de realización, Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2. En otra forma de realización, Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1. En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En una forma de realización de fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En una forma de realización de fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo; o dos X adyacentes juntos forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están

unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma

independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo

o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es CF_3, -CH_2CF_3, -CF_2CF_3, –$CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_3$, –$CF_2CF_2CF_3$, –$CH_2CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CH_2CF_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_2CF_3$ o –$CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es CF_3, -CH_2CF_3, -CF_2CF_3, –$CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_3$, –$CF_2CF_2CF_3$, –$CH_2CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CH_2CF_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_2CF_3$ o –$CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es CF_3, -CH_2CF_3, -CF_2CF_3, –$CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_3$, –$CF_2CF_2CF_3$, –$CH_2CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CH_2CF_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_2CF_3$ o –$CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es CF_3, -CH_2CF_3, -CF_2CF_3, –$CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_3$, –$CF_2CF_2CF_3$, –$CH_2CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CH_2CF_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_2CF_3$ o –$CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están

unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (ID), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

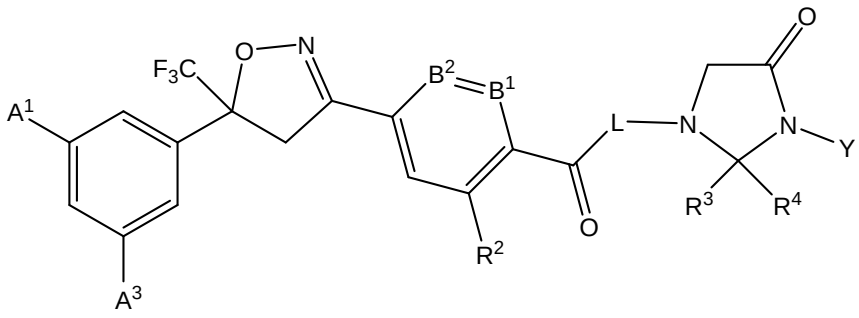
R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente

hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (IE):



(IE)

donde:

A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno o C_1-C_4haloalquilo;

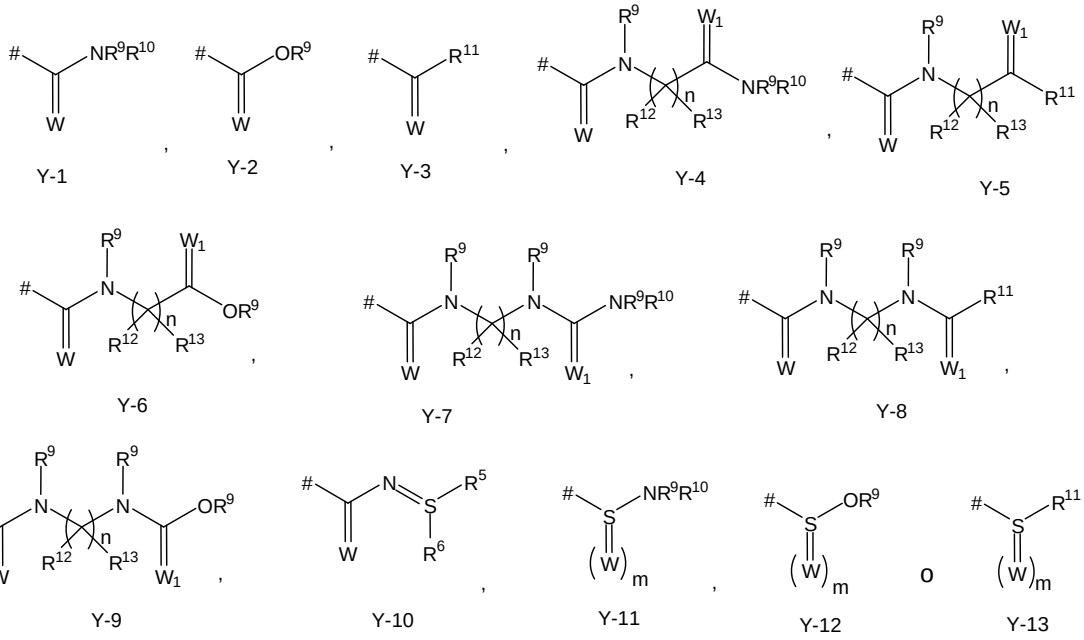
B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo, –CN o $–NO_2$; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando $-CH_2CH_2CH_2$-, -CH=CH-CH=CH-, $-CH_2CH_2O$-, $-CH_2OCH_2$-,$-OCH_2O$-, $-CH_2CH_2S$-, $-CH_2SCH_2$-, $-SCH_2S$-, $-CH_2CH_2CH_2CH_2$-, $-CH_2CH_2CH_2O$-, $-CH_2CH_2OCH_2$-, $-CH_2OCH_2O$-, $-OCH_2CH_2O$-, $-OCH_2CH_2S$-, $-SCH_2CH_2S$-, -OCH=N- o -SCH=N-; y

R^2 es hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

R^3 y R^4 son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo o halógeno; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

Y es hidrógeno, C_1-C_4alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-

C_4haloalquilo, tio- C_1-C_4-alquilo o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4-alquilo;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

W y W_1 son O;

L es un enlace directo, -CR^3R^4-, -NR^8- o -O-;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

En una forma de realización de la fórmula (IE), R^3 y R^4 son hidrógeno. En otra forma de realización de la fórmula (IE), R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O.

En una forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo. En una forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4 haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo. En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3.

En una forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo; y B^1 y B^2 son C-H. En una forma de realización, A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-

CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo; y B^1 y B^2 son C-H. En aun otra forma de realización de la fórmula (IA), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; y B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. En aun otra forma de realización, R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo. En otra forma de realización, R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-H; L es una unión o -NR^7-; y R^2 es metilo o CF_3.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas; L es una unión o -NR^7-; y R^2 es metilo o CF_3.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo. En aun otra forma de realización, Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo. En otra forma de realización de la fórmula (IC), Y es CF_3, -CH_2CF_3, -CF_2CF_3, -$CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2CF_2CF_3$, -$CF_2CF_2CF_3$, -$CH_2CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2CH_2CF_2CF_3$, -$CH_2CF_2CF_2CF_3$

o $-CF_2CF_2CF_2CF_3$. En otra forma de realización de la fórmula (IE), Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), Y es Y-1, Y-4, Y-5, y Y-6. En otra forma de realización, Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9. En otra forma de realización, Y es Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13.

En una forma de realización de la fórmula (IE), Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltioalquilo. En aun otra forma de realización, Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2. En otra forma de realización, Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4haloalquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1. En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13}

son hidrógeno; y n es 1.

En una forma de realización de fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En una forma de realización de fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^2 es halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6, en donde W y W_1 son O, R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o

2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio- C_1-C_4-alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma

independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-1, Y-4, Y-5 o Y-6 en donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo

o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4 alquilo o C_1-C_4haloalquilo;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NR^7-; y

Y es Y-2, Y-3, Y-7, Y-8 o Y-9, donde W y W_1 son O; R^9, R^{10} y R^{11} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, C_1-C_4tioalquilo o C_1-C_4alquiltio C_1-C_4alquilo; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1 o 2.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo

o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es CF_3, -CH_2CF_3, -CF_2CF_3, -$CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_3$, –$CF_2CF_2CF_3$, –$CH_2CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CH_2CF_2CF_3$, -$CH_2CF_2CF_2CF_3$ o –$CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es CF_3, -CH_2CF_3, -CF_2CF_3, -$CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CF_2CF_3$, –$CF_2CF_2CF_3$, –$CH_2CH_2CH_2CF_3$, –$CH_2CH_2CF_2CF_3$, -$CH_2CF_2CF_2CF_3$ o –$CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma

independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $–CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $–CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CF_2CF_3$, $–CF_2CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_2CF_3$ o $–CF_2CF_2CF_2CF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; R^1 es CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^1 es CF_3;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-1 donde W es O; y R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, $-CH_2CH_2SH$, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2SCF_3$.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 son hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-H;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

L es una unión o -NH-; y

Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

En aun otra forma de realización de la fórmula (IE), A^1 y A^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

B^1 y B^2 son C-X y las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas;

R^2 es hidrógeno, metilo o CF_3;

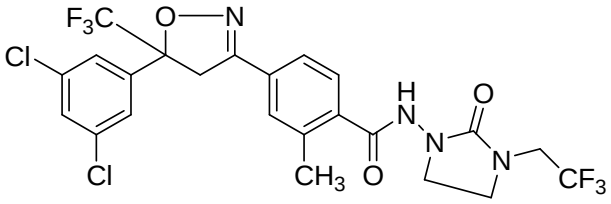
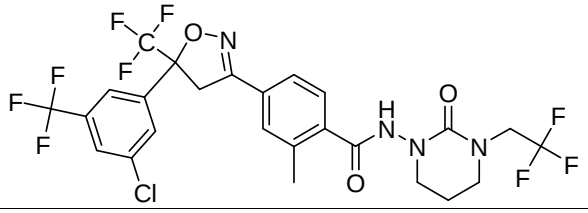
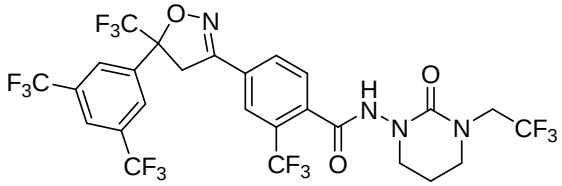
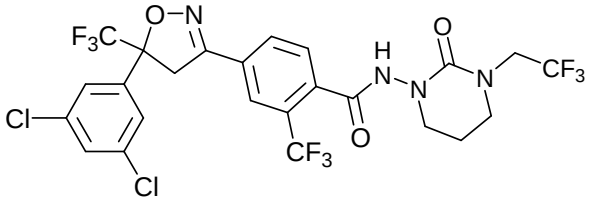
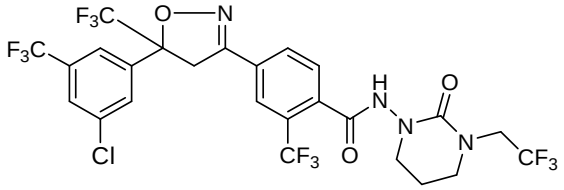
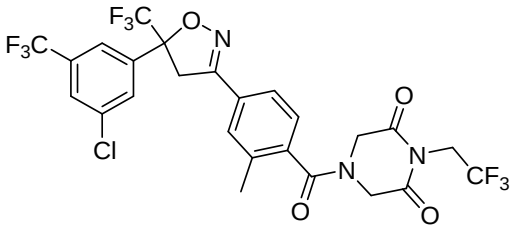
R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

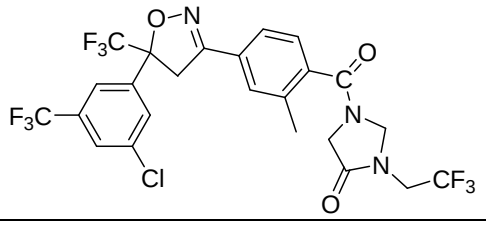
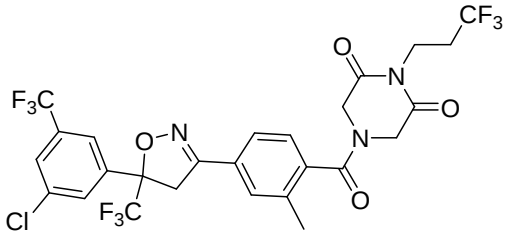
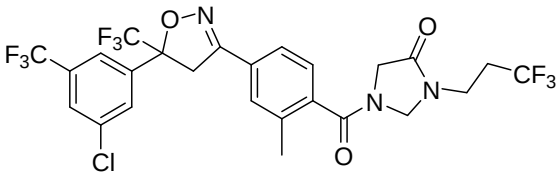
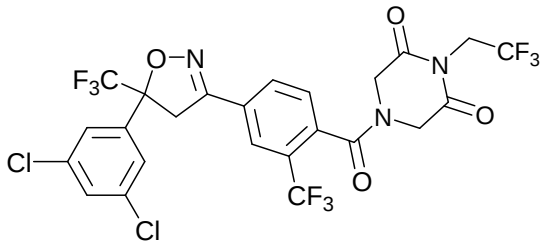
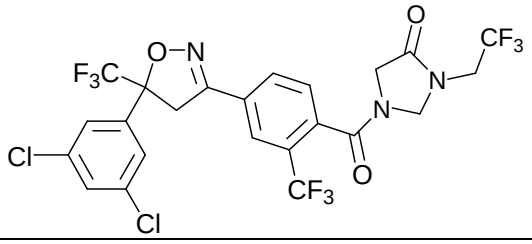
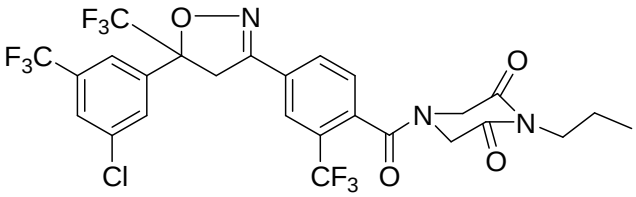
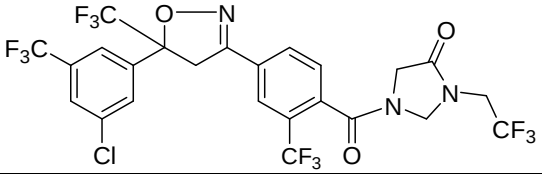
L es una unión o -NH-; y

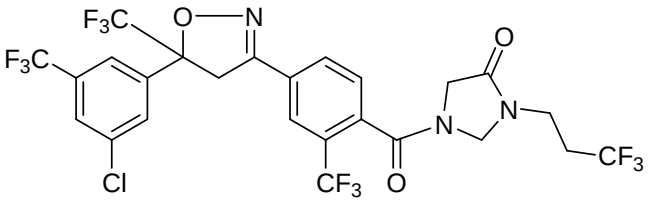
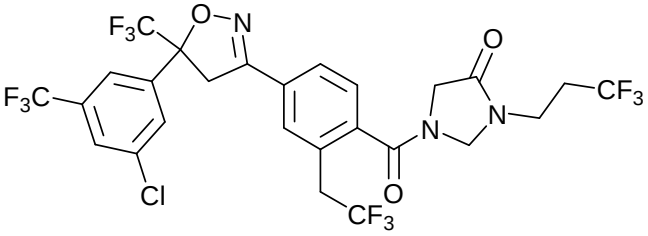
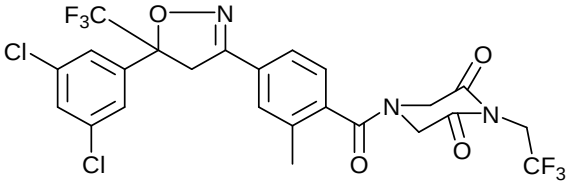
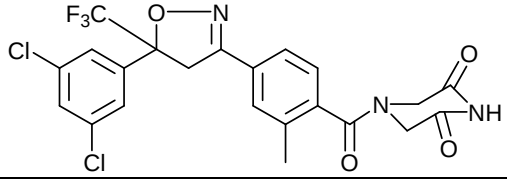
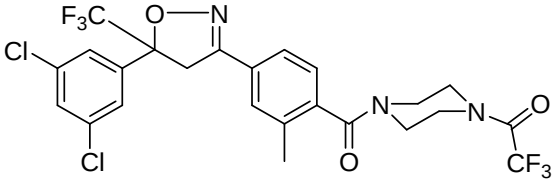
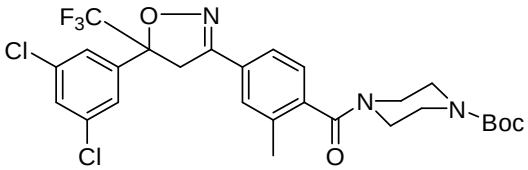
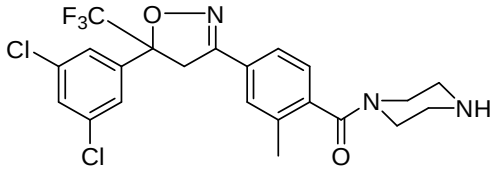
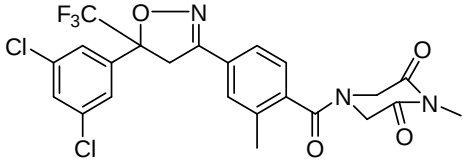
Y es Y-4, donde W y W_1 son O; R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno o $-CH_2CF_3$; R^{12} y R^{13} son hidrógeno; y n es 1.

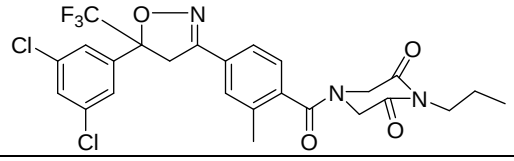
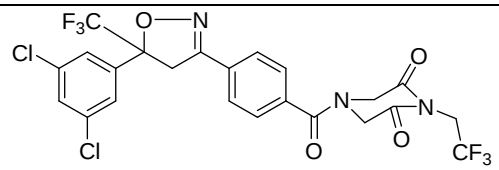
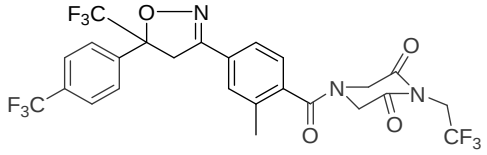
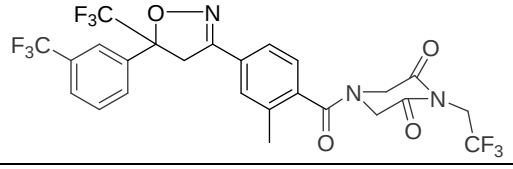
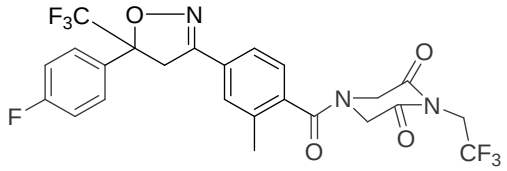
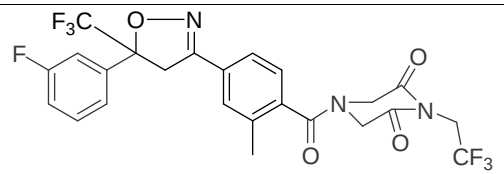
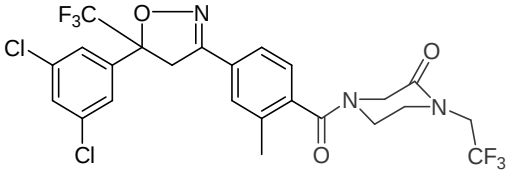
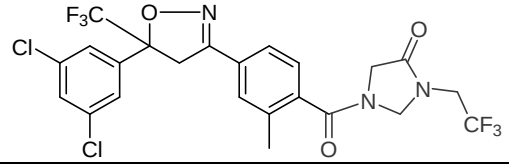
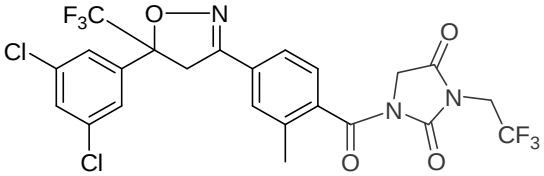
En otras formas de realización, la invención provee los compuestos en la Tabla 1 a continuación:

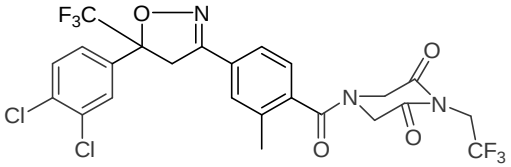
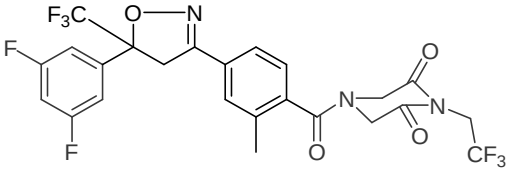
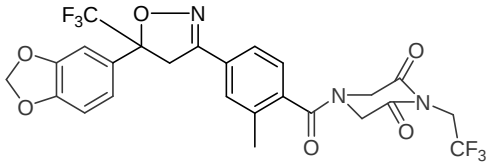
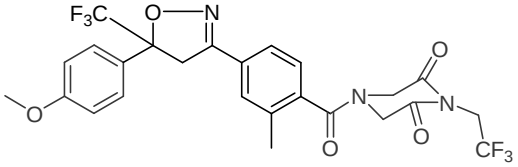
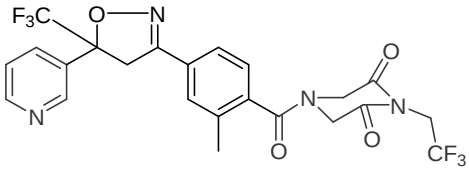
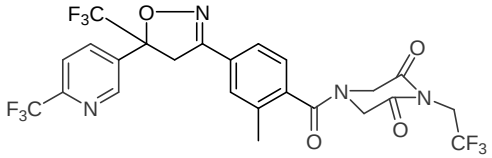
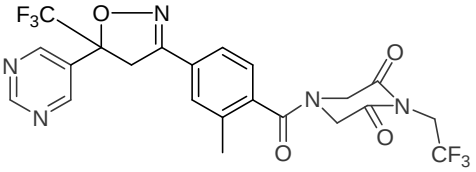
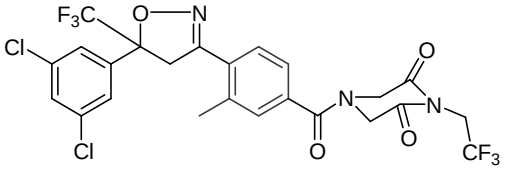
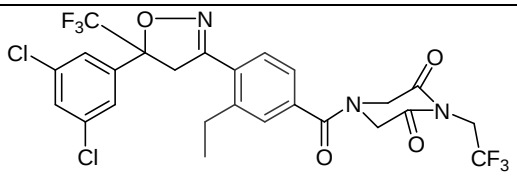
Tabla 1

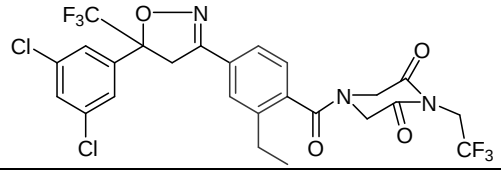
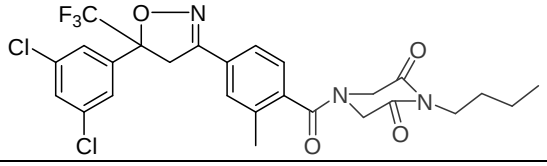
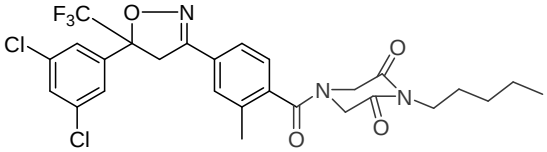
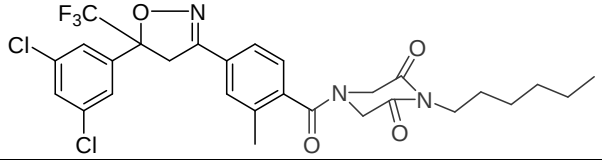
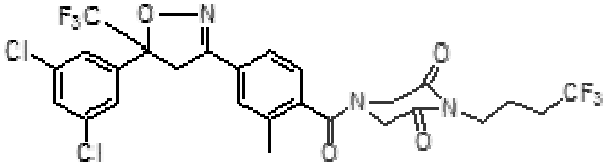
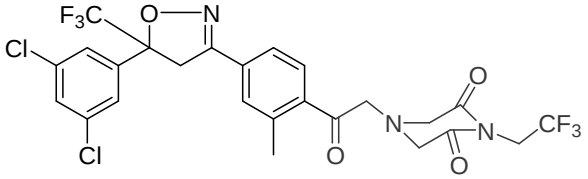
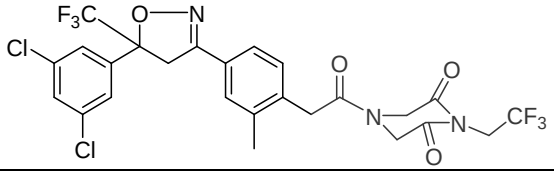
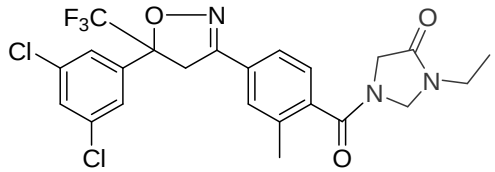
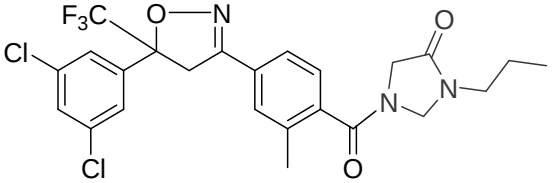
Compuesto	Estructura
67	
70	
90	
91	
97	
69	

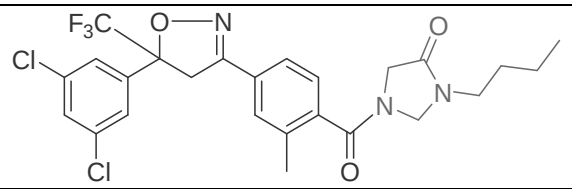
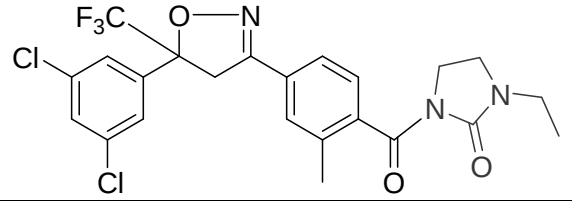
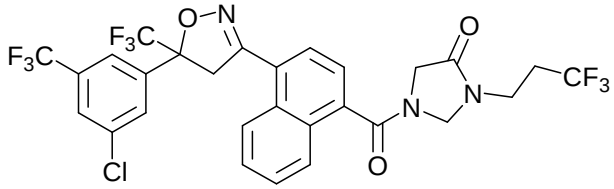
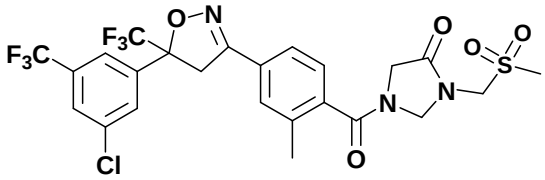
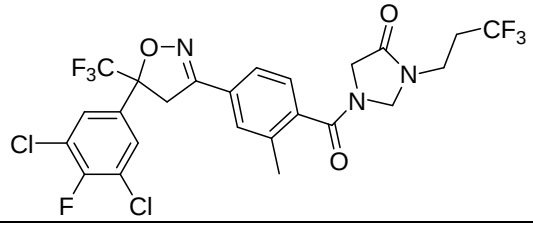
71	
79	
80	
92	
93	
95	
96	

98	
99	
9	
9-10	
18	
18-1	
18-3	
20	

21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
42	
43	

44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

53	
54	
112	
114	
115	

Estereoisómeros y formas polimórficas

Aquellos con experiencia en el arte apreciarán que los compuestos de la invención pueden existir y ser aislados como ópticamente activos y formas racémicas. Los compuestos que tienen uno o más centros quirales, incluyendo aquél en un átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros o diastereómeros simples o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, en el arte se conoce bien que los compuestos de sulfóxido pueden ser activos ópticamente y pueden existir como single enantiómeros o

mezclas racémicas. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, que da como resultado un número teórico de isómeros activos ópticamente. Cuando los compuestos de la invención incluyen n centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^n isómeros ópticos. La presente invención abarca los enantiómeros o diastereómeros específicos de cada compuesto así como mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles descritas en la presente. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por, por ejemplo, resolución de las formas racémicas por técnicas de cristalización selectiva, por síntesis a partir de precursores activos ópticamente, por síntesis quiral, por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral o por resolución enzimática.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en diferentes formas solidas tal como diferentes formas cristalinas o en la forma de un sólido amorfo. La presente invención abarca diferentes formas cristalinas así como formas amorfas de los compuestos de la invención.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los cuales una cierta cantidad estequiométrica de agua o un solvente está asociada con la molécula en la forma cristalina. Los hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) también son el sujeto de la invención.

Sales

Adicionalmente a los compuestos neutros de fórmula (I), las formas sal de los compuestos también son activos contra las plagas de animales. Los términos "sal veterinariamente aceptable" y “sal agrícolamente aceptable” se

usan a lo largo de la memoria descriptiva para describir cualquier sal de los compuestos que son aceptables para la administración para aplicaciones veterinarias y agrícolas, las cuales al administrarlas proveen el compuesto activo con su administración.

En casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, los compuestos pueden estar en la forma de una sal veterinaria o agrícolamente aceptable. Las sales veterinaria o agrícolamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases o ácidos inorgánicos u orgánicos veterinaria o agrícolamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas que comprenden metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio, metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y bario. Las sales que comprenden metales de transición que incluyen, a título enunciativo no taxativo, manganeso, cobre, zinc y hierro también son adecuadas. Adicionalmente, las sales que comprenden cationes amonio (NH_4^+) así como cationes de amonio sustituido, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por grupos alquilo o arilo están abarcadas por la invención.

Las sales derivadas de ácidos inorgánicos que incluyen, a título enunciativo no taxativo, ácidos de hidrohaluro (HCl, HBr, HF, HI), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, son particularmente adecuadas. Las sales inorgánicas adecuadas también incluyen, a título enunciativo no taxativo, bicarbonato, y sales de carbonato. En algunas formas de realización, los ejemplos de sales veterinariamente y agrícolamente aceptables son sales orgánicas de adición ácida formadas con ácidos orgánicos incluyendo, a título enunciativo no taxativo, maleato, dimaleato,

fumarato, tosilato, metansulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, ß-cetoglutarato, y ß-glicerofosfato. Por supuesto, pueden usarse otros ácidos orgánicos aceptables.

Las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalino térreos (por ejemplo calcio) de los compuestos también pueden hacerse por reacción de un residuo suficientemente ácido en los compuestos con un hidróxido del metal alcalino o metal alcalino térreo.

Las sales veterinariamente y agrícolamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos estándares bien conocidos en el arte, por ejemplo por reacción de un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un grupo funcional adecuadamente ácido presente en el compuesto, o por reacción con un ácido adecuado con un grupo funcional adecuadamente básico en el compuesto de la invención.

Definiciones

Para los propósitos de esta solicitud, a menos que se indique de otra forma en la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen la terminología citada a continuación:

(1) Alquilo se refiere a cadenas de carbono lineales, ramificadas y grupos de hidrocarburo cíclicos. En una forma de realización de alquilo, el número de átomos de carbono es entre 1 y 20, en otras formas de realización de alquilo, el número de átomos de carbono es entre 1 y 12, entre 1 y 10 o entre 1 y 8 átomos de carbono. En aún otra forma de realización de alquilo, el número de átomos de carbono es entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono. También están contemplados otros rangos de números de carbono dependiendo de la localización del grupo alquilo en la molécula;

Los ejemplos de C_1-C_{10} alquilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo e isómeros de los mismos. C_1-C_4-alquilo significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Los grupos alquilo cíclicos, que están abarcados por el término “alquilo”, pueden referirse como “cicloalquilo” e incluyen aquellos con entre 3 y 10 átomos de carbono que tiene anillos simples o múltiples fusionados. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Los grupos alquilo y cicloalquilo descritos en la presente pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos que se eligen del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquil o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxilo, ariloxilo, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfúrico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro ácido, anhídrido, oxima, hidrazina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato y los otros grupos funcionales viables que no inhiben la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar una forma no protegida o pueden estar protegidos de una manera apropiada, lo

cual ha de resultar conocido para aquellos versados en la técnica. A modo de ejemplo, puede consultarse Greene, *et al*., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, cuarta edición, 2007, que se incorpora a la presente a modo de referencia.

(2) Alquenilo se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen por lo menos un enlace carbono-carbono doble. En una forma de realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es entre 1 y 3, en otra forma de realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es uno. En una forma de realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es entre 2 y 20, en otras formas de realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es entre 2 y 12, entre 2 y 10, entre 2 y 8 o entre 2 y 6. En aún otra forma de realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es entre 2 y 4. También se contemplan otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y de cantidades de carbonos dependiendo de la ubicación de la porción alquenilo sobre la molécula.

Los grupos C_2-C_{10}-alquenilo pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero en un sentido no limitativo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-

metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

(3) Alquinilo se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una forma de realización de alquinilo, la cantidad de enlaces triples es de 1-3; en otra forma de realización de alquinilo, la cantidad de enlaces triples es de uno. En una forma de realización de alquinilo el número de átomos de carbono es entre 2 y 20, En otras formas de realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es entre 2 y 12, entre 2 y 10, entre 2 y 8 o entre 2 y 6. En aún otra forma de realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es entre 2 y 4. También se contemplan otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y de cantidades de carbonos dependiendo de la ubicación de la porción alquenilo sobre la molécula;

Por ejemplo, el término "C_2-C_{10}-alquinilo" según se usa en la presente se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo,

n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y semejantes.

(4) Arilo se refiere a estructuras de anillos C_6-C_{14} carbocíclicas aromáticas que tienen un anillo simple o múltiples anillos fusionados. En algunas formas de realización, el anillo arilo puede estar fusionado con un anillo no aromático, con la condición que el punto de unión a la estructura central sea a través del anillo aromático. Los grupos arilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, fenilo, bifenilo y naftilo. En algunas formas de realización arilo incluye tetrahidronaftilo e indanilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos, o no, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, haloalcoxilo, haloalqueniloxilo, haloalquiniloxilo, cicloalcoxilo, cicloalqueniloxilo, halocicloalcoxilo, halocicloalqueniloxilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo, alquinilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquenilsulfinilo, haloalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalquenilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino,

di(alquinil)amino, o SF_5. En una forma de realización de arilo, el grupo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo; en otra forma de realización de arilo, el grupo es fenilo.

(5) Alcoxi se refiere a -O-alquilo, en donde alquilo es como se definió en (1);

(6) Alcoxicarbonilo se refiere a -C(=O)-O-alquilo, en donde alcoxi es como se definió en (5);

(7) Ciclo como un prefijo (por ejemplo cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo) se refiere a una estructura de anillo cíclico saturado o insaturado que tienen entre tres y ocho átomos de carbono en el anillo cuyo objetivo tiene como intención ser separado y diferente de la definición de arilo anterior. En una forma de realización de ciclo, el rango de tamaños del anillo es entre 4 y 7 átomos de carbono; en otra forma de realización de ciclo el rango de tamaños del anillo es entre 3 y 4. Otros rangos de números de carbono también están contemplados dependiendo de la localización del grupo ciclo en la molécula;

(8) Halógeno se refiere a los átomos flúor, cloro, bromo e iodo. La designación de “halo” (por ejemplo como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una sustitución simple a una sustitución perhalo (por ejemplo como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH_2Cl), diclorometilo (-$CHCl_2$), triclorometilo (-CCl_3));

(9) Heterociclo, heterocíclico o heterociclo se refiere a grupos cíclicos completamente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclico de entre 4 y 7 miembros, bicíclicos de entre 7 y 11 miembros, o tricíclicos de entre 10 y 15 miembros, que tienen por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del

grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema anular.

(10) Heteroarilo se refiere a un grupo aromático monovalente de entre 1 y 15 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 10 átomos de carbono, que contiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo, preferentemente entre 1 y 4 heteroátomos o entre 1 y 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente. Dichos grupos heteroarilo pueden ser de un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos fusionados siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del anillo heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tienilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo benzofuranilo y benzotienilo. Los anillos heteroarilo pueden estar sustituidos, o no, con uno o más grupos como se describió previamente para arilo.

Los grupos monocíclico, heterocíclico o heteroarilo ejemplificativos también incluyen, a título enunciativo no taxativo, pirrolidinilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo,

tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplificativos incluyen, a título enunciativo no taxativo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplificativos incluyen, a título enunciativo no taxativo, carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

A menos que específicamente se indique o resulte evidente de otra manera en el contexto, “agente activo” o “ingrediente activo” o “agente terapéutico” como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a un compuesto de isoxazolina de la invención.

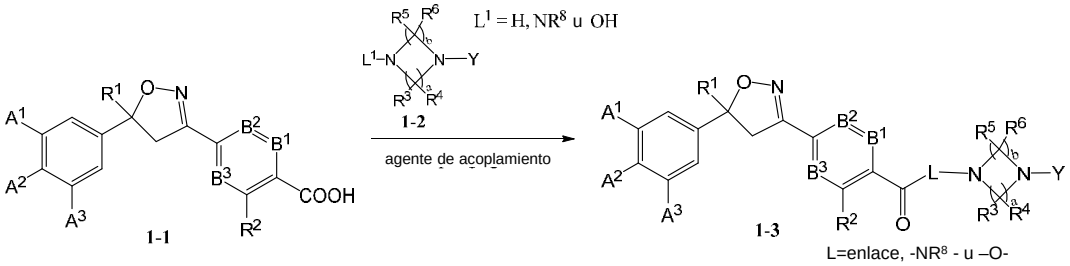
El término "locus" tiene como intención referirse a un hábitat, tierra para cruza, área, material o ambiente en el cual un parásito esta creciendo o puede crecer. El término “locus” no incluye el cuerpo de un animal.

Síntesis de Compuestos

Los compuestos de isoxazolina de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) pueden prepararse por procesos descritos en la presente o por adaptación de estos procesos o proceso conocido en el arte para preparar compuestos con diferentes patrones de sustitución. Por ejemplo, los compuestos de la invención

pueden prepararse por adaptación de procesos descritos en las Patentes de los EE.UU. Nº 7.951.828; 7.662.971; 7.662.972; 8.389.738; 8.217.180; 8.513.431 y la Publicación de Patente de los EE.UU No. 2010/0137612 (todas incorporadas a la presente a modo de referencia). El esquema 1 a continuación describe una forma de realización de la síntesis de ciertos compuestos de la invención de fórmula (I), en donde A^1, A^2, A^3, R^1, B^1, B^2, B^3, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8 L, Y, a y b son como se describió anteriormente, a partir del ácido carboxílico **1-1**.

Esquema 1

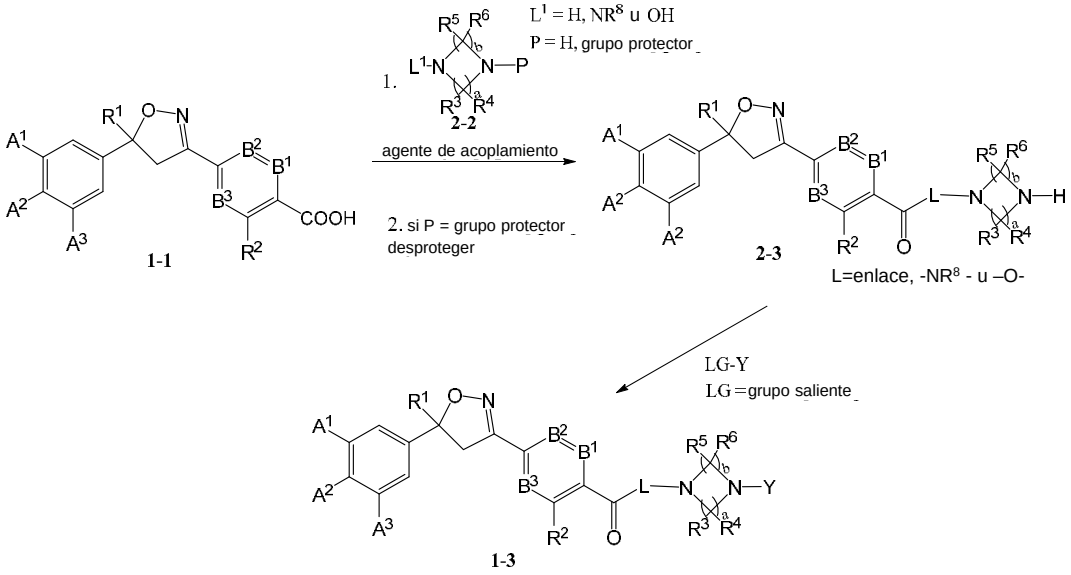


La preparación del ácido carboxílico **1-1** ha sido descrita previamente en, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. Nº 7.951.828; 7.662.971; 7.662.972; 8.389.738; 8.217.180; 8.513.431 y la Publicación de Patente de los EE.UU. No. 2010/0137612. Luego, el ácido carboxílico 1-1 es activado por el agregado de un agente activante apropiado tal como un agente de acoplamiento peptídico conocido que incluye, a título enunciativo no taxativo, un agente de acoplamiento carbodiimida, un agente de acoplamiento de fosfonio o uronio y similares, para generar un grupo acilo activado, seguido por reacción con el compuesto **1-2** para proveer el compuesto **1-3** deseado. En *March's Advanced Organic Chemistry* - Reactions, Mechanisms and Structure (6ta Edición), ed. Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience (John Wiley & Sons, Inc.), página 1430-1434 (16-74 - Acilation of Amines by

Carboxylic Acids - Amino-de-hydroxylation), (2007) se detalla una descripción general de esta transformación. En otra forma de realización, el ácido carboxílico **1-1** puede convertirse primero a un compuesto de haluro de acilo reactivo o compuesto de éster activado que luego se hace reaccionar con el compuesto **1-2** para formar el compuesto **1-3**. Los compuestos de éster activados incluyen ésteres de fenoles que contienen uno o más grupos que atraen electrones en el anillo fenilo tal como nitro, flúor, cloro, y similares. Otros ésteres activos incluyen ésteres de succinimida (véase por ejemplo, Amino Acid and Peptide Synthesis, segunda edición, por John Jones; Oxford University Press, 2002).

En otra forma de realización de la invención, ciertos compuestos de la invención de fórmula (I), en donde A^1, A^2, A^3, R^1, B^1, B^2, B^3, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, L, Y, a y b son como se describió anteriormente, se preparan a partir del ácido carboxílico **1-1** de acuerdo al método que se muestra a continuación en el esquema 2.

Esquema 2



En la forma de realización que se muestra en el esquema 2, el ácido carboxílico **1-1** se hace reaccionar con un compuesto no protegido (P = H) o protegido con nitrógeno **2-2** en presencia de un agente de acoplamiento. Si el compuesto **2-2** está protegido con un grupo protector nitrógeno, el grupo protecto es quitado para formar el compuesto **2-3**. Luego se hace reaccionar el compuesto **2-3** con el grupo LG-Y para formar el compuesto deseado. Como alternativa, primero se convierte el ácido carboxílico **1-1** a un haluro de acilo o éster activado y luego se hace reaccionar con el compuesto **2-2** para formar el compuesto **2-3**, el cual luego se hace reaccionar adicionalmente para formar el compuesto **1-3**.

La invención además contempla la separación de enantiómeros de la presente invención por completo o en parte o sintetizar compuestos de la invención enriquecidos enantioméricamente. La composición puede prepararse por separación de los enantiómeros por completo o en parte por métodos estándares, por ejemplo por resolución química usando acido activo ópticamente o con el uso de cromatografía en columna o por cromatografía en columna en fase reversa usando una fase estacionaria sustancialmente activa ópticamente (o “quiral”) como es sabido para aquellos con experiencia en el arte. La formación y/o aislamiento de enantiómeros específicos de un compuesto no es de rutina, y no hay métodos generales que puedan usarse para obtener enantiómeros específicos de todos los compuestos. Los métodos y condiciones que se usan para obtener enantiómeros específicos de un compuesto deben determinarse para cada compuesto específico. Los compuestos de la invención enriquecidos enantioméricamente también pueden obtenerse a partir de precursores enriquecidos enantioméricamente.

Composiciones veterinarias

Otro aspecto de la invención es la formación de composiciones antiparasitarias que comprenden los compuestos isoxazolina de la invención. La composición de acuerdo con la presente invención también se puede encontrar en una variedad de formas que incluyen, pero en un sentido no limitativo, formulaciones orales, formulaciones inyectables y formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas. Las formulaciones están destinadas a su administración a un animal que incluye, pero en un sentido no limitativo, mamíferos, aves y peces. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero en un sentido no limitativo, seres humanos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, burros, perros, gatos y otros mamíferos de cría o domésticos. Los ejemplos de aves incluyen pavos, pollos, avestruces y otras aves de cría o domésticas.

La composición de la invención puede tomar una forma apropiada para el uso oral, por ejemplo, cebos (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU Nº 4564631, que se incorporan a la presente a modo de referencia), suplementos dietarios, grageas, pastillas, masticables, tabletas, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones de dosificación oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elíxires, formulaciones entéricas o pastas. Las composiciones dirigidas a la aplicación oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes productores de sabor amargo, agentes saborizantes, agentes colorantes y

agentes preservantes, con el fin de proveer preparaciones farmacéuticas elegantes y palatables.

Las tabletas o formas de dosificación masticables pueden contener el ingrediente activo en combinación con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no estar recubiertas o pueden recubrirse de acuerdo con técnicas conocidas, con el fin de demorar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, para proveer una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material que produce una demora en el tiempo, tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. También puede aplicarse un recubrimiento con el procedimiento que se describe en las Patentes de los EEUU Nº 4256108, 4166452 y 4265874 (que se incorporan en la presente a modo de referencia), de manera tal de obtener tabletas terapéuticas osmóticas caracterizadas por una liberación controlada.

Las formulaciones para el uso oral pueden ser cápsulas de gelatina duras, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blandas, donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con solventes miscibles, tales como propilenglicol,

polietilengicoles (PEG) y etanol, o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones de la invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquís o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, o mezclas de los anteriores. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser fosfátidos de ocurrencia natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietilen monooleato de sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes productores de sabor amargo, agentes saborizantes y/o preservantes.

En una realización de la formulación, la composición de la invención toma la forma de una microemulsión. Las microemulsiones son apropiadas como vehículos líquidos. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa y un cotensioactivo. Se trata de líquidos translúcidos e isotrópicos.

Las microemulsiones están compuestas por dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa, o bien de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es inferior a 200 nm (entre 1000 y 100000 nm para las emulsiones). La película de la interfase está compuesta por una alternancia de moléculas con actividad en superficie (SA) y con co-actividad en superficie (Co-SA), las cuales, al reducir la tensión de la interfase, permiten que la microemulsión se forme espontáneamente.

En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa puede estar formada por aceites minerales o vegetales, por glicéridos insaturados poliglicosilados o por triglicéridos, o como alternativa, por mezclas de estos compuestos. En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa comprende de triglicéridos; en otra realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena mediana, por ejemplo, triglicéridos C_8-C_{10} caprílicos/cápricos. En otra realización, la fase oleosa representará un rango de % v/v seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15%; entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10% y entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.

La fase acuosa incluye, por ejemplo, agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados de glicol, el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dipropilenglicol y mezclas de éstos. En general, la fase acuosa representará una proporción de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.

Los agentes tensioactivos que pueden usarse en las microemulsiones incluyen el éter monoetílico de dietilenglicol, el éter monometílico de dipropielenglicol, los glicéridos C_8-C_{10} poliglicolizados y el dioleato de poliglicerilo-6. Además de estos agentes tensioactivos, como co-agentes tensioactivos pueden usarse alcoholes de cadena corta, tales como el etanol o el propanol.

Algunos compuestos son comunes para los tres componentes descriptos con anterioridad, es decir, la fase acuosa, el agente tensioactivo y el co-agente

tensioactivo. Sin embargo, aquellos versados en la técnica han de saber usar distintos compuestos para cada componente de la misma formulación. En una forma de realización, la proporción entre el agente tensioactivo y el co-agente tensioactivo es de entre aproximadamente 1/7 y aproximadamente 1/2. En otra forma de realización, en la microemulsión hay entre aproximadamente 25% y aproximadamente 75% v/v del agente tensioactivo y entre aproximadamente 10% y aproximadamente 55% v/v del co-agente tensioactivo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, en un aceite mineral, como por ejemplo parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartame, agentes productores de sabor amargo y agentes saborizantes, para proveer una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden ser preservadas por medio de la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico, o de otros preservantes conocidos.

Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en combinación con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxi-propilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes; pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación

de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxietilen sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilen sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes productores de sabor amargo, tales como los mencionados con anterioridad.

En los polvos y los gránulos dispersables que son apropiados para preparar una suspensión acuosa mediante la adición de agua, el ingrediente activo se provee en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión o uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión que son apropiados son aquellos que ya se mencionaron antes. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes productores de sabor amargo, amortiguadores, saborizantes y colorantes.

Los jarabes y los elíxires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden contener un demulcente, un preservante, uno o más agentes saborizantes y/o uno o más agentes colorantes.

En otra realización de la invención, la composición puede tomar la forma de una pasta. A modo de ejemplo, de acuerdo con determinadas formas de realización, la pasta puede ser como las que se describen en las Patentes de

los EEUU Nº 6787342 y 7001889 (cada una de las cuales se incorpora en la presente a modo de referencia). Además del compuesto de isoxazolina de la invención, la pasta también puede contener sílice esfumado; un modificador de la viscosidad; un vehículo; opcionalmente un absorbente; y opcionalmente un colorante, un estabilizador, un agente tensioactivo o un preservante.

El proceso para preparar una formulación en forma de pasta comprende los siguientes pasos:

(a) disolver o dispersar el compuesto de isoxazolina en un vehículo realizando una mezcla;

(b) agregarle sílice esfumada al vehículo que contiene el compuesto de isoxazolina disuelto y mezclar hasta dispersarla;

(c) permitir que el intermediario formado en (b) repose durante un período de tiempo suficiente para permitir que el aire atrapado durante el paso (b) se escape; y

(d) agregarle el modificador de la viscosidad al intermediario realizando una mezcla, para producir una pasta uniforme.

Los pasos anteriores son ilustrativos pero no limitativos. Por ejemplo, el paso (a) puede ser el último paso.

En una forma de realización, la formulación toma la forma de una pasta que contiene el compuesto isoxazolina, sílice esfumada, un agente para modificar la viscosidad, un absorbente, un colorante y un vehículo hidrofílico que puede seleccionarse entre la triacetina, los monoglicéridos, los diglicéridos y los triglicéridos.

La pasta también puede incluir, a título enunciativo no taxativo, un modificador de la viscosidad que incluye PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG

600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, polioxietilen (20) monooleato de sorbitán (POLISORBATO 80 o TWEEN 80) y polioxámeros (por ejemplo, PLURONIC L 81); un absorbente que incluye carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón y celulosa y sus derivados; y un colorante seleccionado del grupo que consiste en dióxido de titanio, óxido de hierro y azul FD&C Nº 1 ALUMINUM LAKE.

Las composiciones pueden tomar la forma de una suspensión estéril inyectable acuosa u oleosa o una solución inyectable. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión apropiados que se mencionaron con anterioridad. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión estéril en un diluyente o un solvente no tóxico apropiado para una aplicación parenteral, por ejemplo, una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y los solventes aceptables que pueden emplearse se halla el agua, la solución de Ringer, la solución isotónica de cloruro de sodio. También pueden usarse cosolventes como el etanol, el propilenglicol, el glicerol, el formol o los polietilenglicoles. Pueden usarse preservantes como el fenol o el alcohol bencílico.

Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse ácidos grasos, tales como el ácido oleico.

Las formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones

vertibles, soluciones y suspensiones de aplicación puntual, baños y rocíos. La aplicación tópica de un compuesto de la invención o de una composición que incluye al menos un compuesto de la invención entre el o los agentes activos, en la forma de una composición de aplicación puntual o vertible, puede permitir que el compuesto de la invención sea absorbido a través de la piel para alcanzar niveles sistémicos, que se distribuya a través de las glándulas sebáceas o sobre la superficie de la piel, a través del pelo. Cuando el compuesto se distribuye entre las glándulas sebáceas, puede formarse un depósito, por lo que puede producirse un efecto prolongado (de hasta varios meses). Las formulaciones de aplicación puntual típicamente se aplican en una región relativamente pequeña sobre el animal en lugar de en una gran porción de la superficie del animal. En una realización de una región localizada, la localización es entre los hombros. En otra realización, la una región localizada es una banda, por ejemplo, una banda desde la cabeza del animal hasta su cola.

Las formulaciones vertibles se describen en la Patente de los EEUU Nº 6010710, que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia. En algunas formas de realización, las formulaciones vertibles pueden ser oleosas y generalmente comprenden un diluyente o un vehículo, y también un solvente (por ejemplo, un solvente orgánico) para el ingrediente activo si este último no es soluble en el diluyente. En otras formas de realización, las formulaciones vertibles pueden ser no oleosas, incluyendo formulaciones en base a alcohol.

Los solventes orgánicos que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitaciones, el citrato de acetiltributilo, los

ésteres de ácidos grasos, tales como el éster dimetílico, la acetona, el acetonitrilo, el alcohol bencílico, el butil diglicol, la dimetilacetamida, la dimetilformamida, el éter n-butílico de dipropilenglicol, el etanol, el isopropanol, el metanol, el éter monoetílico de etilenglicol, el éter monometílico de etilenglicol, la monometilacetamida, el éter monometílico de dipropilenglicol, los polioxietilenglicoles líquidos, el propilenglicol, la 2-pirrolidona, lo que abarca la N-metilpirrolidona, el éter monoetílico de dietilenglicol, el éter monometílico de propilenglicol, el éter monoetílico de propilenglicol, el etilenglicol, el adipato de diisobutilo, el adipato de diisopropilo (que también se conoce como Ceraphil 230), la triacetina, el acetato de butilo, el acetato de octilo, el carbonato de propileno, el carbonato de butileno, el dimetilsulfóxido, las amidas orgánicas, tales como la dimetilformamida o la dimetilacetamida, el ftalato de dietilo y las combinaciones de al menos dos o tres de los anteriores.

En una realización de la invención, el vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de la formulación comprende C_1-C_{10} alcoholes o ésteres de éstos (incluyendo acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y semejantes), C_{10}-C_{18} ácidos grasos saturados o ésteres de éstos, C_{10}-C_{18} ácidos grasos monoinsaturados o ésteres de éstos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo, diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos, tales como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles (PEG) de diversos grados o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de éstos (por ejemplo monoetil éter de dietilenglicol), o mezclas de los anteriores.

Como vehículos o diluyentes pueden mencionarse los aceites vegetales,

tales como, sin limitaciones, el aceite de soja, el aceite de nuez molida, el aceite de castor, el aceite de maíz, el aceite de algodón, el aceite de oliva, el aceite de semilla de uva, el aceite de girasol, el aceite de coco, aceites minerales, tales como, sin limitaciones, el petrolato, la parafina, la silicona, etcétera; hidrocarburos alifáticos o cíclicos, o como alternativa, por ejemplo, triglicéridos de cadena mediana (tales como entre C8 y C12).

En otra realización de la invención, puede agregarse un emoliente y/o un agente dispersante y/o formador de película. En una forma de realización, el emoliente y/o los agentes formadores de película son aquellos agentes que se seleccionan del grupo que consiste en:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes poliviníllicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, 2-pirrolidonas, incluyendo, sin limitaciones, N-metilpirrolidona, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo, aquellos que contienen funcionalidades de silanol, o un aceite 45V2;

(b) agentes tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, de potasio o de amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio); dodecilbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, aquellos derivados del aceite de coco);

(c) agentes tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^{+}R'R''R'''R''''$, Y^{-}, donde los radicales

R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados y donde Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio se halla entre los agentes tensioactivos catiónicos que pueden usarse;

(d) sales de aminas de fórmula N^+ HR'R"R"', donde los radicales R opcionalmente pueden ser hidrocarburos hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina se halla entre los agentes tensioactivos catiónicos de este tipo que pueden usarse;

(e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, los cuales opcionalmente están polioxietilenados (por ejemplo, POLISORBATO 80), éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados, tales como éter de polioxipropilen-estirol; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados del aceite de castor, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;

(f) agentes tensioactivos anfotéricos, tales como los compuestos de laurilo sustituido de betaína; o

(g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

El solvente será usado en proporción con la concentración del compuesto de isoxazolina y de su solubilidad en el solvente. El objetivo será obtener el menor volumen posible. El vehículo da cuenta de la diferencia hasta 100%.

En una realización de la cantidad del emoliente, el emoliente se usa en una proporción de entre 0,1 y 50% o de entre 0,25 y 5% en volumen.

En otra realización de la invención, la composición puede ser una

solución lista para usar para la aplicación tópica localizada, incluyendo formulación para aplicación puntual, como se describe en la Patente de los EEUU Nº 6395765, que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia. Además de un compuesto de isoxazolina, la solución puede comprender un inhibidor de la cristalización, un solvente orgánico y un cosolvente orgánico.

En una realización de la cantidad del inhibidor de la cristalización, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30% (p/v) en la composición. En otras realizaciones, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20% (p/v) o de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15%. Los inhibidores aceptables son aquellos que, al ser agregados a la formulación, inhiben la formación de cristales cuando se aplica la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir compuestos que funcionan como inhibidores de la cristalización y que son diferentes de los que se mencionan en la presente documentación. En estas formas de realización, la idoneidad de un inhibidor de la cristalización puede determinarse depositando 0,3 ml de una solución que comprende 10% (p/v) de un compuesto de isoxazolina en un vehículo líquido y 10% del inhibidor sobre una lámina de vidrio a 20ºC y dejándolos reposar durante 24 horas. Después, el portaobjetos se observará a ojo desnudo. Los inhibidores aceptables son aquellos que, al ser agregados, resultan en la formación de pocos cristales (por ejemplo, menos de diez cristales) o de ningún cristal.

En una realización, el solvente orgánico tiene una constante dieléctrica

de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 35, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35 o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. En otras realizaciones, el solvente tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 o de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10. El contenido de este solvente orgánico en la composición general complementará hasta el 100% de la composición.

Como se describió con anterioridad, el solvente puede comprender una mezcla de solventes, incluyendo una mezcla de un solvente orgánico y un cosolvente orgánico. En una realización, y el cosolvente orgánico tiene un punto de ebullición menor que aproximadamente 300ºC o menor que aproximadamente 250ºC. En otras realizaciones, el cosolvente tiene un punto de ebullición menor que aproximadamente 200ºC o menor que aproximadamente 130ºC. En aun otra realización de la invención, el cosolvente orgánico tiene un punto de ebullición menor que aproximadamente 100ºC, o menor que aproximadamente 80ºC. En aun otras realizaciones, el cosolvente orgánico tendrá una constante dieléctrica en un rango seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40, o típicamente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. En algunas realizaciones de la invención, el cosolvente puede estar presente en la composición con una relación de peso (p/p) entre el cosolvente orgánico y el solvente orgánico de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2. En algunas realizaciones, el cosolvente es volátil, de modo que actúa como promotor del secado, y es miscible con agua y/o con el solvente orgánico.

La formulación también puede comprender un agente antioxidante cuyo

objeto es inhibir la oxidación en el aire, donde este agente está presente en una proporción seleccionada de un rango que consiste en entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 1% (p/v) y entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,05%.

Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen, sin limitaciones, los que se indican a continuación:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes poliviníllicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles de diversos grados, alcohol bencílico, 2-pirrolidonas, incluyendo, sin limitaciones N-metilpirrolidona, dimetilsufóxido, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenado; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; un solvente como se los que se describen en la presente documentación que sea capaz de inhibir la formación de cristales; derivados acrílicos, tales como acrilatos y metacrilatos, u otros polímeros derivados de monómeros acrílicos, y otros;

(b) agentes tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, de potasio o de amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, los cuales incluyen, sin limitaciones, lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecilbencenosulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);

(c) agentes tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^{+}R'R''R'''R''''Y^{-}$, donde los radicales R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados y donde Y^{-} es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio se halla entre los agentes tensioactivos

catiónicos que pueden usarse;

(d) sales de amina de fórmula N^+ HR'R"R'", donde los radicales R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina se halla entre los agentes tensioactivos catiónicos que pueden usarse;

(e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, por ejemplo, POLISORBATO 80, o éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de castor, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;

(f) agentes tensioactivos anfotéricos, tales como los compuestos de laurilo sustituido de betaína; o

(g) una mezcla de al menos dos de los compuestos que se indicaron con anterioridad en (a)-(f).

En una realización del inhibidor de la cristalización, se usará un par de inhibidores de la cristalización. Estos pares incluyen, sin limitaciones, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y un agente con actividad en superficie. Estos agentes se seleccionarán entre los compuestos mencionados con anterioridad como inhibidores de la cristalización.

En una realización del agente formador de película, los agentes son del tipo polimérico, incluyendo, sin limitaciones, la polivinilpirrolidona de diversos grados, los alcoholes poliviníllicos y los copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

En una realización de los agentes con actividad en superficie, los agentes incluyen, sin limitaciones, aquellos que se preparan con agentes tensioactivos no iónicos. En otra realización de los agentes con actividad en superficie, el agente es un éster de sorbitán polioxietilenado, y en aun otra realización del agente con actividad en superficie, los agentes incluyen POLISORBATO de diversos grados, por ejemplo, POLISORBATO 80.

En otra realización de la invención, el agente formador de película y el agente con actividad en superficie pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales del inhibidor de la cristalización mencionado con anterioridad.

En una realización de los agentes antioxidantes, los agentes son los de uso convencional en la técnica e incluyen, sin limitaciones, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

Los componentes de formulación no activos descriptos con anterioridad son bien conocidos por aquellos versados en la técnica, pueden estar disponibles comercialmente o pueden obtenerse por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas generalmente se preparan mediante la mezcla simple de los constituyentes definidos con anterioridad. Ventajosamente, el punto inicial comprende mezclar el material activo en el solvente principal y luego agregar los otros ingredientes.

El volumen de las formulaciones tópicas aplicado no está limitado, siempre y cuando se haya comprobado que la cantidad de la sustancia administrada es segura y eficaz. Típicamente, el volumen aplicado depende del tamaño y el peso del animal, así como de la concentración del material activo,

de la extensión de la infestación por los parásitos y del tipo de administración. En algunas realizaciones, el volumen aplicado puede ser del orden de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 5 ml o entre aproximadamente 0,3 ml y aproximadamente 1 ml. En una realización del volumen, éste se halla en el orden de aproximadamente 0,5 ml para los gatos y en el orden de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 3 ml para los perros, dependiendo del peso del animal. En otras formas de realización, el volumen aplicado puede ser entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 10 ml, entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 15 ml, entre aproximadamente 10 ml y aproximadamente 20 ml, o entre aproximadamente 20 ml y aproximadamente 30 ml, dependiendo del tamaño del animal tratado y de la concentración del agente activo en la formulación, entre otros factores.

En otra realización de la invención, la aplicación de una formulación de aplicación puntual de acuerdo con la presente invención también puede proveer una eficacia de acción prolongada y de amplio espectro cuando la solución se le aplica a un mamífero o a un ave. Las formulaciones de aplicación puntual permiten realizar la administración tópica de una solución, una suspensión, una microemulsión o una emulsión concentrada, para la aplicación intermitente en un punto del animal, generalmente entre los hombros (solución del tipo de aplicación puntual).

Para las formulaciones de aplicación puntual, el vehículo puede ser un vehículo líquido, como se describe en la Patente de los EEUU Nº 6426333 (que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia), el cual en una realización, la formulación de aplicación puntual comprende un solvente y un cosolvente, donde el solvente puede ser acetona, acetonitrilo, alcohol

bencílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, n-butil éter de dipropilenglicol, monometil éter de propilenglicol, monoetil éter de propilenglicol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsufóxido, amidas orgánicas, incluyendo dimetilformamida y dimetilacetamida, etanol, isopropanol, metanol, monoetil éter de etilenglicol, monometil éter de etilenglicol, monometilacetamida, monometil éter de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, incluyendo N-metilpirrolidona, monoetil éter de dietilenglicol, etilenglicol, ftalato de dietilo, ésteres de ftalato de ácidos grasos, tales como éster de dietilo o adipato de diisobutilo, y una mezcla de al menos dos de estos solventes. En otra forma de realización, las formulaciones de aplicación puntual incluyen un cosolvente que es etanol absoluto, isopropanol o metanol, o una mezcla de ambos. En otra forma de realización, las composiciones incluyen alcohol bencílico como un cosolvente.

En una realización de la invención, el vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de la formulación comprende C_1-C_{10} alcoholes o ésteres de éstos (incluyendo acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y semejantes), C_{10}-C_{18} ácidos grasos saturados o ésteres de éstos, C_{10}-C_{18} ácidos grasos monoinsaturados o ésteres de éstos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo, diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos, tales como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles (PEG) de diversos grados o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de éstos (por

ejemplo monoetil éter de dietilenglicol), o mezclas de los anteriores.

El vehículo líquido opcionalmente puede contener un inhibidor de la cristalización, incluyendo un agente tensioactivo aniónico, un agente tensioactivo catiónico, un agente tensioactivo no iónico, una sal de amina, un agente tensioactivo anfotérico o polivinilpirrolidona, alcoholes poliviníllicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, 2-pirrolidona, incluyendo N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, solventes como los definidos en la presente documentación que puedan inhibir la formación de cristales y derivados acrílicos, tales como acrilatos o metacrilatos, así como otros polímeros derivados de monómeros acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

Las formulaciones de aplicación puntual pueden prepararse disolviendo los ingredientes activos en el vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Como alternativa, la formulación de aplicación puntual puede prepararse encapsulando el ingrediente activo para dejar un residuo del agente terapéutico sobre la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con relación al peso del agente terapéutico en la combinación, dependiendo de la especie del animal huésped que se desee tratar, de la severidad y el tipo de la infección y del peso corporal del huésped.

Las formas de dosificación pueden contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g de un agente activo. En una realización de la forma de dosificación, la dosificación es de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un agente activo. Más típicamente la dosificacion

es entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg, entre 1 mg y aproximadamente 50 mg, entre 10 mg y aproximadamente 100 mg, o entre 20 mg y aproximadamente 200 mg. En otras formas de realización, la dosificación es entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 300 mg, 50 mg y aproximadamente 400 mg, 50 mg y aproximadamente 500 mg, 50 mg y aproximadamente 600 mg, 50 mg y aproximadamente 800 mg, o entre 100 mg y aproximadamente 1000 mg.

En una forma de realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una proporción peso/volumen de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 50%. En aun otras formas de realización, el agente activo puede estar presente en la formulación en una proporción (p/v) de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 30%, entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 20% o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10%. En otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de entre aproximadamente 0,1 y 2% en peso/volumen. En aun otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 1,5% en peso/volumen. En aun otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 1% en peso/volumen.

En una forma de realización ventajosa particular de la invención, la dosis de los compuestos de la invención es aproximadamente entre 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg del peso del animal. En otra forma de realización, la dosis es entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg

del peso del animal. En otras formas de realización, la dsis de los compuestos de la invención es entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 70 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg. En otras formas de realización preferidas, la dosis es entre 0,5 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg o entre 0,5 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. Más típicamente, en algunas formas de realización la dosis de los compuestos activos es entre aproximadamente 0,01 mg/kg y 5 mg/kg, entre 0,1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 3 mg/kg, o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y 1,5 mg/kg. En aún otras formas de realización de la invención, la dosis puede ser tan baja como 0,1 mg/kg (0,02 mg/ml), aproximadamente 0,2 mg/kg (0,04 mg/ml), aproximadamente 0,3 mg/kg (0,06 mg/ml), aproximadamente 0,4 mg/kg (0,08 mg/ml), aproximadamente 0,5 mg/kg (0,1 mg/ml), aproximadamente 0,6 mg/kg (0,12 mg/ml), aproximadamente 0,7 mg/kg (0,14 mg/ml), aproximadamente 0,8 mg/kg (0,16 mg/ml), aproximadamente 0,9 mg/kg (0,18 mg/ml), aproximadamente 1,0 mg/kg (0,2 mg/ml).

Composiciones agrícolas

Los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) pueden formularse de diversas maneras, dependiendo de los parámetros biológicos y/o químico-físicos prevalentes. Los ejemplos de formulaciones que pueden resultar apropiadas en el contexto de la presente invención incluyen los polvos humectables (WP), los polvos solubles en agua (SP), los concentrados solubles en agua, los concentrados con los que pueden formarse emulsiones (EC), las

emulsiones (EW), que pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua o de emulsiones de agua en aceite, las soluciones que pueden atomizarse, los concentrados en suspensión (SC), las dispersiones en bases oleosas o acuosas, las soluciones que pueden mezclarse con aceites, las cápsulas en suspensión (CS), los polvillos (DP), los productos apropiados para recubrir semillas, los gránulos que pueden dispersarse y aplicarse sobre el suelo, los microgránulos (GR), los gránulos que pueden atomizarse, los gránulos recubiertos, los gránulos que pueden absorberse, los gránulos que pueden dispersarse en agua (WG), los gránulos solubles en agua (SG), las formulaciones ULV, las microcápsulas y las ceras.

Las formas en estado sólido de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, Byrn et al., “Solid-State Chemistry of Drugs”, 2ª edición, SSCI Inc., (1999); Glusker et al., “Crystal Structure Analysis – A Primer”, 2ª edición, Oxford University Press, (1985).

Las formulaciones mencionadas pueden prepararse de una manera conocida per se, por ejemplo, mezclando los compuestos activos con al menos un solvente o un diluyente, un emulsionante, un dispersante y/o un aglutinante o un fijador, un repelente del agua y opcionalmente uno o más de los siguientes: un desecante, un estabilizador UV, un colorante, un pigmento y otros auxiliares de procesamiento.

Los tipos de formulaciones han de resultar conocidos. A modo de ejemplo, se los describe en Winnacker-Kücler, Chemische Technologie, volumen 7, editado por C. Hauser, Munich, 4ª edición, 1986; Wade van Valquenburg, Pesticide Formulations, Marcel Dekker, NY, 1973; y K. Martens,

Spray Drying Handbook, 3ª edición, 1979, G. Goodwin, Ltd., Londres.

También se conocen diversos auxiliares que pueden resultar útiles para la formulación, que abarcan los materiales inertes, los agentes tensioactivos y los solventes, entre otros. A modo de ejemplo, se los describe en Watkins, Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2ª edición, Darland Books, Caldwell, NJ; H.v. Olfen, Introduction to Clay Colloid Chemistry, 2ª edición, J. Wiley & Sons, NY; C. Marsden, Solvents Guide, 2ª edición, Interscience, NY, 1963; McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publ. Corp., Ridgewood, NJ; Sisley y Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chem. Publ. Co. Inc., NY, 1964; Schönfeldt, Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte, Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart, 1976; y Winnacker-Kücler, Chemische Technologie, volumen 7, editado por C. Hauser, Munich, 4ª edición, 1986.

Los polvos humectables son preparaciones que pueden dispersarse de manera uniforme en agua y que, además de los compuestos de fórmula (I), también comprenden agentes tensioactivos iónicos y/o no iónicos (humectantes, dispersantes), por ejemplo, alquilfenoles polioxietilados, alcoholes grasos polioxietilados, aminas grasas polioxietiladas, poliglicol éter sulfatos de alcoholes grasos, alcanosulfonatos o alquilbencenosulfonatos, lignosulfonato de sodio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato de sodio, dibutilnaftalensulfonato de sodio o oleoilmetiltaurinato de sodio, además de un diluyente o una sustancia inerte. Para preparar los polvos humectables, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se trituran finamente en aparatos convencionales, tales como molinos de martillo, molinos sopladores y molinos que operan con chorros de aire, y se los mezcla con auxiliares de formulación, de manera concomitante o después de la trituración.

Los concentrados emulsionables se preparan, por ejemplo, disolviendo los compuestos de fórmula (I) en un solvente orgánico, por ejemplo, butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno o aromáticos o hidrocarburos con puntos de ebullición elevados, o mezclas de éstos, con la adición de uno o más agentes tensioactivos (emulsionantes) iónicos y/o no iónicos. Los emulsionantes que pueden usarse abarcan las sales de calcio de los ácidos alquilarilsulfónicos, tales como el dodecilbencenosulfonato de calcio, y los emulsionantes no iónicos, tales como los ésteres de ácidos grasos de poliglicoles, los ésteres de alquilarilos de poliglicoles, los ésteres de alcoholes grasos de poliglicoles, los condensados de óxido de propileno y óxido de etileno, los poliéteres de alquilo, los ésteres de sorbitán, tales como los ésteres de ácidos grasos de sorbitán o los ésteres de polioxietilen sorbitán, que incluyen los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán.

Los polvos se obtienen triturando la sustancia activa con sustancias sólidas finamente divididas, por ejemplo, talco o arcillas naturales, tales como caolín, bentonita o pirofilita, o tierras diatomáceas.

Los concentrados en suspensión pueden estar basados en agua o en aceite. Es posible prepararlos, por ejemplo, realizando una trituración húmeda en molinos con esferas disponibles comercialmente, de ser apropiado, con la adición de los agentes tensioactivos mencionados con anterioridad, por ejemplo, en el caso de formulaciones de otros tipos.

Las emulsiones, por ejemplo, las emulsiones de aceite en agua (EW) pueden prepararse, por ejemplo, en agitadores, en molinos para coloides y/o en mezcladores estáticos, usando los solventes orgánicos acuosos, y de ser apropiados, los agentes tensioactivos mencionados con anterioridad, por

ejemplo, en el caso de formulaciones de otros tipos.

Los gránulos pueden prepararse rociando los compuestos de fórmula (I) sobre un material inserte adsortivo granulado o aplicando concentrados de las sustancias activas en la superficie de vehículos tales como la arena, las caolinitas o los materiales inertes granulados, por medio de aglutinantes, por ejemplo alcohol polivinílico, poliacrilato de sodio, o como alternativa, aceites minerales. Las sustancias activas apropiadas también pueden granularse de manera convencional, para producir gránulos con fertilizantes, si se lo desea, en una mezcla con fertilizantes.

En general, los gránulos dispersables en agua se preparan de acuerdo con procesos usuales, tales como el secado por aspersión, la granulación en lecho fluido, la granulación en disco, la mezcla en mezcladores de alta velocidad y la extrusión sin un material sólido inerte. La preparación de gránulos basada en el uso de discos, de lechos fluidos, de extrusores o de procedimientos de atomización puede consultarse, por ejemplo, en Spray-Drying Handbook, 3ª edición, 1979, G. Goodwin, Ltd., Londres; J. E. Browning, Agglomeration, Chemical and Engineering, 1967, páginas 147 en adelante; y Perry's Chemical Engineer's Handbook, 5ª edición, McGraw-Hill, Nueva York, 1973, p. 8-57. En general, las preparaciones agroquímicas comprenden los compuestos de fórmula (I) en una proporción en peso en el rango de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 99% o entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 95%.

La concentración de los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) e (IE) en los polvos humectables es, por ejemplo, de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 90% en peso, donde el resto hasta 100% en peso está

compuesto por los componentes de formulación usuales. En el caso de los concentrados emulsionables, la concentración de los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) e (IE) puede alcanzar cantidades seleccionadas del grupo que consiste en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 90% o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 80% en peso. Las formulaciones en forma de polvos usualmente comprenden un rango seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% en peso de los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) e (IE) y entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% en peso de los compuestos de fórmula (I). Las soluciones rociables comprenden un rango seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 80% en peso de los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) e (IE) y entre aproximadamente 2% y aproximadamente 50% en peso de los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) e (IE). En el caso de los gránulos dispersables en agua, el contenido de los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) e (IE) depende parcialmente del hecho de que los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) e (IE) se hallen en forma líquida o sólida, y de qué auxiliares de granulación, rellenos y semejantes se usen. Los gránulos dispersables en agua comprenden, por ejemplo, un rango que consiste en entre aproximadamente 1 y aproximadamente 95% y entre aproximadamente 10% y aproximadamente 80% en peso.

Además, las formulaciones de los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) e (IE) mencionados comprenderán, de ser apropiado, los adhesivos, los humectantes, los dispersantes, los emulsionantes, los penetrantes, los preservantes, los agentes anticongelantes, los solventes, los rellenos, los

vehículos, los colorantes, los antiespumantes, los inhibidores de la evaporación, los reguladores del pH y los reguladores de la viscosidad que sean convencionales en cada caso.

Los siguientes son ejemplos de composiciones agrícolas:

1. Productos para dilución con agua. Con propósitos de tratamiento de semillas, dichos productos pueden aplicarse diluidos o sin diluir a la semilla.

A) Concentrados solubles en agua

Se disuelven 10 partes en peso del compuesto activo en 90 partes en peso de agua o un solvente soluble en agua. Como alternativa, pueden agregarse humectantes u otros auxiliaries. El compuesto activo se disuelve al diluirlo con agua, obteniéndose de esta forma una formulación con 10 % (peso en peso) del compuesto activo.

B) Concentrados que pueden dispersarse (DC)

Se disuelven 20 partes en peso del compuesto activo en 70 partes en peso de ciclohexanona con agregado de 10 partes en peso de un dispersante, por ejemplo polivinilpirrolidona. La dilución con agua da una dispersión, obteniéndose de esta forma una formulación con 20% (peso en peso) de compuestos activos.

C) Concentrados que pueden emulsificarse (EC)

Se disuelven 15 partes en peso de los compuestos activos en 7 partes en peso de xileno con agregado de dodecilbencenosulfonato de calcio o etoxilato de aceite de castor (en cada caso 5 partes en peso). La dilución con agua da una emulsión, obteniéndose de esta forma una formulación con 15% (peso en peso) de compuestos activos.

D) Emulsiones

Se disuelven 25 partes en peso del compuesto activo en 35 partes en peso de xileno con agregado de dodecilbencenosulfonato de calcio o etoxilato de aceite de castor (en cada caso 5 partes en peso). Esta mezcla se introduce en 30 partes en peso de agua por medio de una máquina emulsificante (por ejemplo Ultraturrax) y se la vuelve una emulsión homogénea. La dilución con agua da una emulsión, obteniéndose de esta forma una formulación con 25% (peso en peso) del compuesto activo.

E) Suspensiones

En un molino agitado por esferas, se pulverizan 20 partes en peso del compuesto activo con agregado de 10 partes en peso de dispersantes, humectantes y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para dar una suspensión fina de compuesto activo. La dilución con agua da una suspensión estable del compuesto activo, obteniéndose de esta forma una formulación con 20% (peso en peso) del compuesto activo.

F) Gránulos que pueden dispersarse en agua y gránulos solubles en agua (WG, SG)

Se muelen finamente 50 partes en peso del compuesto activo con agregado de 50 partes en peso de dispersantes y humectantes y se convierte en gránulos que pueden dispersarse en agua o solubles en agua por medio de aparatos técnicos (por ejemplo extrusión, torre de aspersión, lecho fluidizado). La dilución con agua da una dispersión o solución estable del compuesto activo, obteniéndose una formulación con 50% (peso en peso) del compuesto activo.

G) Polvos que pueden dispersarse en agua y polvos solubles en agua

Se muelen 75 partes en peso del compuesto activo en un molino rotor-estator con agregado de 25 partes en peso de dispersantes, humectantes y gel de sílice. La dilución con agua da una dispersión o solución estable del compuesto activo, obteniéndose de esta forma una formulación con 75% (peso en peso) del compuesto activo.

H) Formulación en gel (GF)

En un molino agitado por esferas, se pulverizan 20 partes en peso del compuesto activo con agregado de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de un agente gelificante y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para dar una suspensión fina del compuesto activo. La dilución con agua da una suspensión estable del compuesto activo, obteniéndose de esta forma una formulación con 20% (peso en peso) del compuesto activo.

2. Productos para aplicarlos sin diluir para aplicación foliar. Con el propósito de tratamiento de semillas, dichos productos pueden aplicarse diluidos o sin diluir a la semilla.

I) Polvos secos

Se muelen finamente 5 partes en peso del compuesto activo y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín dividido finamente. Esto da un producto en polvo seco que tiene 5% (peso en peso) del compuesto activo.

J) Gránulos

Se muelen finamente 0,5 partes en peso del compuesto activo y se asocia con 95,5 partes en peso de transportadores, obteniéndose de esta forma una formulación con 0,5% (peso en peso) del compuesto activo. Los métodos actuales son extrusión, secado por aspersión o el lecho fluidizado.

Esto genera gránulos para aplicarlos sin diluir para uso foliar.

K) Soluciones ULV (UL)

Se disuelven 10 partes en peso del compuesto activo en 90 partes en peso de un solvente orgánico, por ejemplo xileno. Esto da un producto que tiene 10% (peso en peso) del compuesto activo, que se aplica sin diluir para uso foliar.

Métodos de tratamiento

En otro aspecto de la invención, se provee un método para prevenir o tratar una infestación/infección por parásitos en un animal, que comprende la administración al animal de por lo menos un compuesto de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE), opcionalmente junto con un transportador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención tienen eficacia a largo plazo contra ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas) y en ciertas formas de realización también pueden ser activos contra endoparásitos que son dañinos para animales.

En una forma de realización de la invención, se proveen métodos para el tratamiento o prevención de una infestación o infección por parásitos en un animal doméstico, los cuales comprenden administrar al animal una cantidad eficaz de por lo menos un agente activo de isoxazolina de la invención. Los ectoparásitos contra los cuales los métodos y composiciones de la invención son eficaces incluyen, a título enunciativo no taxativo, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. En ciertas formas de realización en donde las composiciones incluyen uno o más agentes activos adicionales que son activos contra parásitos internos, las composiciones y métodos de la invención también pueden ser eficaces contra endoparásitos que incluyen, a título

enunciativo no taxativo, cestodes, nematodes, anquilostomas y áscaris del tracto digestivo de animales y humanos.

En una forma de realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos que incluyen aquellos del género *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Ambylomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenoptes, Trichodectes* y *Felicola*.

En otra forma de realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen a, a título enunciativo no taxativo, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscas azules y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, pulgas de perros y gatos (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y similares), garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyoma* sp. y similares), y ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognathus* sp., y similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., y similares) y moscas (*Hematobia* sp. incluyendo a *Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxis* sp. incluyendo a *Stomoxis calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., y similares).

Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, el género de garrapatas *Boophilus*, en especial las de las especies *microplus* (garrapata de ganado), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tales como *Dermatobia hominis* (conocida en Berna en Brasil) y *Cochliomyia*

hominivorax (mosca verde); miasis en ovejas tales como por *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocidas como moscas azules en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Las moscas activas, o sea aquellas cuyos adultos constituyen el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos) y *Stomoxis calcitrans* (mosca de establo); piojos tales como *Linognathus vituli*, etc.; y ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y se conocen bien en el arte otros ectoparásitos que son peligrosos para animales y humanos. Estos incluyen a, por ejemplo, larvas de dípteros migrantes.

En algunas formas de realización de la invención, la composición también se puede usar pata tratar a endoparásitos tales como aquellos helmintos que se eligen del grupo que consiste en *Anaplocephala*, *Ancylostoma, Anecator, Ascaris, Capillaria, Cooperia, Dipylidium, Dirofilaria, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Haemonchus, Oesophagostumum, Ostertagia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris,* y *Trichostrongylus,* entre otros.

En una forma de realización, la invención provee métodos para el tratamiento y prevención de infecciones e infestaciones por parásitos de animales (ya sean salvajes o domesticados), incluyendo a animales de ganado y de compañía tales como gatos, perros, caballos, aves incluyendo a pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ovinos, con el objetivo de limpiar a esos huéspedes de los parásitos comúnmente se encuentran en dichos animales.

En una forma de realización preferida, la invención provee métodos para el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en animales de compañía incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, gatos y

perros. Los métodos de la invención son particularmente eficaces para prevenir o tratar infestaciones por parásitos en gatos y perros con pulgas y garrapatas.

En otra forma de realización preferida, los métodos de la invención se usan para el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en bovinos u ovinos. Cuando se tratan animales de ganado tales como bovinos u ovinos, los métodos y las composiciones son particularmente eficaces contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus, Haematobia irritans* (mosca de los cuernos), *Stomoxis calcitrans* (mosca de establo), y miasis en ovejas tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como moscas azules en Australia, New Zelanda y Sudáfrica).

Los términos “tratar” o “trata” o “tratamiento” designan a la aplicación o administración de un compuesto de isoxazolina de la invención a un animal que tiene una infestación por parásitos para la erradicación del parásito o la reducción del número de parásitos que infestan al animal bajo tratamiento. Es de destacar que las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de isoxazolina junto con un transportador farmacéuticamente aceptable pueden usarse para prevenir dicha infestación por parásitos.

Los compuestos y las composiciones de la invención se administran en cantidades antiparasitariamente eficaces que son aquellas adecuadas para controlar al parásito en cuestión en la extensión deseada, como se describe más adelante. En cada aspecto de la invención, los compuestos y las composiciones de la invención se pueden aplicar contra una plaga individual o combinaciones de las mismas.

Los compuestos y las composiciones de la invención se pueden administrar en forma continua, para el tratamiento o prevención de infecciones

o infestaciones por parásitos. De esta forma, se administra una cantidad eficaz de los compuestos activos de isoxazolina de la invención al animal en necesidad de los mismos para controlar los parásitos objetivos. Como “cantidad eficaz” se designa a una cantidad suficiente de una composición de la invención para erradicar o reducir el número de parásitos que infestan al animal. En una forma de realización, una cantidad eficaz del agente activo consigue por lo menos 70% de eficacia contra el parásito objetivo en comparación con un control negativo de acuerdo a métodos conocidos que se usan en el arte (animal no tratado o tratado con un placebo). En otras formas de realización, una cantidad eficaz del agente activo consigue por lo menos 80%, o por lo menos 90% de eficacia contra las plagas objetivos. Preferentemente, una cantidad eficaz del agente activo conseguirá por lo menos 95% de eficacia contra las plagas objetivos. En algunas formas de realización, una cantidad eficaz de los compuestos y las composiciones de la invención consigue por lo menos 98% o 100% de eficacia contra los parásitos objetivos.

En general, una dosis de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal dados como una dosis individual o en dosis divididas durante un periodo de entre 1 y 5 días será satisfactoria pero, por supuesto, puede haber casos en donde se indican rangos de dosis superiores o inferiores, y dichos rangos están dentro del alcance de esta invención. Está bien dentro de la experiencia de rutina del practicante el determinar un régimen de dosis particular para un huésped y parásito específico.

En algunas formas de realización para los animales de compañía, la

dosis del agente activo de isoxazolina que se administra es entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal. Más típicamente, la dosis del agente activo de isoxazolina que se administra es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal. Preferentemente, la dosis del agente activo de isoxazolina que se administra es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 8 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal.

En ciertas formas de realización para el tratamiento y prevención de infestaciones e infecciones por parásitos en animales pequeños (por ejemplo gatos y otros mamíferos pequeños), la dosis del agente activo de isoxazolina que se administra será de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. En otras formas de realización para el tratamiento y protección de muy larga duración de animales pequeños contra infestaciones o infecciones por parásitos se administrará una dosis de ente aproximadamente 2 y aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal o preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal.

En algunas formas de realización para el tratamiento y protección de perros ante infestaciones o infecciones por parásitos, se administrará una dosis de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal del agente activo de isoxazolina. En otras formas de realización, se administrará una dosis de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8 mg/kg o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 mg/kg de peso

corporal.

En otras formas de realización para el tratamiento de animales de ganado tales como bovinos u ovinos, las dosis del agente activo de isoxazolina que se administra pueden ser entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Más típicamente, las dosis que se administran serán de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 mg/kg. Preferentemente, una dosis del agente activo de isoxazolina administrado a los animales de ganado será de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

Se pueden proveer cantidades superiores para liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. En otra forma de realización de tratamiento, la cantidad de agentes activos para aves y otros animales que son de tamaño pequeño es mayor de aproximadamente 0,01 mg/kg, y en otra forma de realización para el tratamiento de aves y otros animales de tamaño pequeño, la cantidad es entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mg/kg de peso de animal. Más típicamente, la dosis de isoxazolina para los animales y aves de tamaño pequeño es entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal.

En una forma de realización del método de uso en perros o gatos, una composición que comprende un compuesto de isoxazolina de la invención tiene una eficacia contra pulgas y/o garrapatas de por lo menos aproximadamente 90,0% o más durante aproximadamente 1 mes, o más. En otra forma de realización, las composiciones de la invención proveen una eficacia contra

pulgas y/o garrapatas de por lo menos 95,0% o más durante aproximadamente 30 días, o más.

En otra forma de realización, los compuestos y las composiciones de la invención proveen una eficacia contra pulgas y/o garrapatas en gatos y perros de por lo menos aproximadamente 80% durante dos meses, o más. En otra forma de realización, los compuestos y las composiciones proveen eficacia contra pulgas y/o garrapatas en gatos y perros de aproximadamente 90% durante aproximadamente dos meses, o más. En aún otra forma de realización, los compuestos y las composiciones proveen una eficacia de aproximadamente 95% durante aproximadamente 2 meses o más. En otras formas de realización, los compuestos y composición proveen una eficacia de larga duración contra pulgas y/o garrapatas incluyendo durante aproximadamente 3 meses, o más.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de isoxazolina se pueden administrar en la forma de composiciones tópicas al animal. Los composiciones tópicas incluyen enjuagues, champús, atomizados, administraciones localizadas, administraciones dispersas, y similares. La aplicación de las composiciones tópicas se hace a los animales para controlar parásitos bien conocidos en el arte.

En algunas formas de realización, los compuestos de isoxazolina se pueden administrar en soluciones usando cualquier medio conocido en el arte, incluyendo el uso de una pistola aplicadora o un envase dosificador, pipeta, jeringas, aplicadores a bolilla, goteros, cápsulas, envases de hoja de aluminio, viales, envases con punta a rosca, aerosoles dosificadores o atomizados y otros recipientes de dosis individuales y dosis múltiples.

En otro aspecto de la invención, se provee un conjunto de componentes

para el tratamiento o prevención de una infestación por parásitos en un animal, que comprende por lo menos un agente activo de isoxazolina de la invención junto con un transportador farmacéuticamente aceptable y un dispositivo dispensador para la aplicación de la composición. El dispositivo dispensador puede ser una pipeta, jeringas, aplicadores a bolilla, goteros, cápsulas, envases de hoja de aluminio, viales, envases con punta a rosca, aerosoles dosificadores atomizados y otros recipientes de dosis individuales y dosis múltiples, incluyendo una dosis eficaz de cada agente activo en el transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización de la invención, los compuestos y las composiciones de la invención son adecuados para controlar plagas en una localización. Por lo tanto, una forma de realización adicional de la invención es un método para controlar plagas en una localización, que comprende aplicar una cantidad pesticidamente eficaz de compuesto de fórmula (I) o una composición que comprende el compuesto en la localización. La plagas que se pueden controlar con los compuestos de la invención incluyen insectos tales como *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, L*eptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los mismos.

En aún otra forma de realización, los compuestos y las composiciones de la invención son eficaces para proteger contra las plagas a cultivos, plantas y material hecho de madera. Por consiguiente, la invención provee un método para proteger a los cultivos, plantas, material de propagación vegetal y material hecho de madera contra las plagas que son dañinas para estos materiales, que comprende aplicar los compuestos de la invención o las composiciones que comprenden los compuestos a los cultivos, plantas, material de propagación

vegetal y material hecho de madera.

En otras formas de realización, los compuestos y las composiciones de la invención se pueden usar contra los nematodes fitoparasíticos que incluyen a, por ejemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus enjuaguesaci*, *Globodera* spp., *Helicotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, y *Xiphinema* spp.

Adicionalmente, los compuestos y las composiciones de la invención también se pueden usar contra plagas que incluyen a, a título enunciativo no taxativo, las siguientes plagas:

(1) del orden de Isopoda, por ejemplo *Oniscus asellus, Armadillidium vulgare* y *Porcellio scaber;*

(2) del orden de Diplopoda, por ejemplo *Blaniulus guttulatus;*

(3) del orden de Chilopoda, por ejemplo *Geophilus carpophagus* y *Scutigera* spp.;

(4) del orden de Symphyla, por ejemplo *Scutigerella immaculata;*

(5) del orden de Tisanura, por ejemplo *Lepisma saccharina;*

(6) del orden de Collembola, por ejemplo *Onychiurus armatus;*

(7) del orden de Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis, Periplaneta americana, Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;

(8) del orden de Hymenoptera, por ejemplo *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* y *Vespa* spp.;

(9) del orden de Siphonaptera, por ejemplo *Xenopsylla cheopis* y

Ceratophyllus spp.;

(10) del orden de Anoplura (Phthiraptera), por ejemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;

(11) de la clase de Arachnida, por ejemplo, *Acarus* siro, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus piri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Poliphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*.;

(12) de la clase de *Bivalvia*, por ejemplo, *Dreissena* spp.;

(13) del orden de Coleoptera, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorfa elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, L*issorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus*

xanthographus, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxicetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.;

(14) del orden de Diptera, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxis* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;

(15) de la clase de Gastropoda, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;

(16) de la clase de helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Acylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori, Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp, *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllobothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongulus* spp., *Loa*

Loa, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Stronyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongulus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.;

(17) del orden de Heteroptera, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocorisa* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta persea*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stefanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(18) del orden de Homoptera, por ejemplo, *Acyrthosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Afanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysii*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis*

spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria piriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pirilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspidus articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*.;

(19) del orden de Isoptera, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

(20) del orden de Lepidoptera, por ejemplo, *Acronicta major, Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias*

insulana, E*phestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithofane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pirausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;

(21) del orden de Orthoptera, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.;

(22) del orden de Tisanoptera, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

(23) de la clase de Protozoa, por ejemplo, *Eimeria* spp.

Combinaciones de agentes activos

Los compuestos de isoxazolina de la invención o sus sales pueden emplearse como tal o en la forma de sus preparaciones (formulaciones) como combinaciones con otras sustancias activas. Para usos agrícolas, los compuestos de isoxazolina de la invención se pueden usar en combinación con, por ejemplo, insecticidas, atractantes, esterilizantes**,** acaricidas, nematicidas, herbicidas, fungicidas, y con aseguradores, fertilizantes y/o

reguladores de crecimiento, por ejemplo como una premezcla/mezcla lista.

Las clasificaciones de los fungicidas son bien conocidas en el arte e incluyen las clasificaciones de FRAC (Fungicide Resistance Action Committee). Los fungicidas que opcionalmente se pueden mezclar con los compuestos de isoxazolina de la invención incluyen a, a título enunciativo no taxativo, metil bencimidazol carbamatos, tales como bencimidazoles y tiofanatos; dicarboximidas; inhibidores de desmetilación, tales como imidazoles, piperazinas, piridinas, pirimidinas, y triazoles; fenilamidas, tales como acilalaninas, oxazolidinonas, y butirolactonas; aminas, tales como morfolinas, piperidinas, y espirocetalaminas; fosforotiolatos; ditiolanos; carboxamidas; hidroxi-(2-amino-)pirimidinas; anilino-pirimidinas; N-fenil carbamatos; inhibidores de quinona externo; fenilpirroles; quinolinas; hidrocarburos aromáticos; heteroaromáticos; inhibidores de reductasa de la biosíntesis de melanina; inhibidores de deshidratasa de la biosíntesis de melanina; hidroxianilidas (SBI clase III), tales como fenhexamid; SBI clase IV, tales como tiocarbamatos y alilaminas; polioxinas; fenilureas; inhibidores internos de quinona; benzamidas; antibiótico de ácido enopiranuronico; antibiótico de hexopiranosilo; antibiótico de glucopiranosilo; antibiótico de glucopiranosilo; cianoacetamidaoximas; carbamatos; desacoplante de fosforilación oxidativa; órganocompuestos de estaño; ácidos carboxílicos; heteroaromáticos; fosfonatos; ácidos ftalámicos; benzotriazinas; bencenosulfonamidas; piridazinonas; amidas de ácido carboxílicos; antibióticos de tetraciclina; tiocarbamato; benzo-tiadiazol BTH; bencisotiazol; tiadiazolcarboxamida; tiazolcarboxamidas; benzamidoxima; quinazolinona; benzofenono; acilpicolide; compuestos inorgánicos, tales como sales de cobre y azufre; ditiocarbamatos y

relacionados; ftalimidas; cloronitrilos; sulfamidas; guanidinas; triazinas; quinonas.

Otros fungicidas que opcionalmente se pueden mezclar con los compuestos de isoxazolina de la invención también pueden ser de las clases de los compuestos que se describen en las Patentes de los EE.UU. Nº 7.001.903 y 7.420.062, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia.

Los herbicidas que se conocen de la literatura y se clasifican según el HRAC (Herbicide Resistance Action Committee) y que se pueden combinar con los compuestos de la invención son, por ejemplo: ariloxifenoxi-propionato; ciclohexanediona; fenilpirazolina; sulfonilurea; imidazolinona, tal como imazapic e imazetapir; triazolopirimidina; pirimidinil(tio)benzoato; sulfonilaminocarbonil-triazolinona; triazina, tal como atrazina; triazinona; triazolinona; uracilo; piridazinona; fenil-carbamato; urea; amida; nitrilo; benzotiadiazinona; fenil-piridazina; bipiridilio, tal como paraquat; difeniléter; fenilpirazol; N-fenilftalimida; tiadiazol; tiadiazol; triazolinona; oxazolidinediona; pirimidindiona; piridazinona; piridinecarboxamida; tricetone; isoxazol; pirazol; triazol; isoxazolidinona; urea, tal como linuron; difeniléter; glicina, tal como glifosato; ácido fosfínico, tal como glufosinato-amonio; carbamato; dinitroanilina, tal como pendimetalina; fosforoamidata; piridina; benzamida; ácido benzoico; cloroacetamida; metolaclor; acetamida; oxiacetamida; tetrazolinona; nitrilo; benzamida; triazolocarboxamida; ácido quinolin carboxílico; dinitrofenol; tiocarbamato; fosforoditioato; benzofuran; ácido cloro-carbónico; ácido fenoxi-carboxílico, tal como ácido 2,4-D-benzoico, tal como dicamba; ácido piridin carboxílico, tal como clopiralid, triclopir, fluroxipir y picloram; ácido quinolin carboxílico;

ftalamato semicarbazona; ácido crilaminopropiónico; organoarsénico.

Otros herbicidas que opcionalmente se pueden mezclar con los compuestos que se describen en las Patentes de los EE.UU. Nº 7.432.226, 7.012.041, y 7.365.082, todas incorporadas a la presente como referencia.

Los aseguradores de herbicidas apropiados incluyen a, a título enunciativo no taxativo, benoxacor, cloquintocet, ciometrinil, ciprosulfamida, diclormid, diciclonon, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen, mefenpir, mefenato, anhídrido naftálico y oxabetrinil.

Los bactericidas incluyen a, a título enunciativo no taxativo, bronopol, diclorofen, nitrapirin, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilinono, ácido furancarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomicina, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

Los insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen a aquellos compuestos que se mencionan en las Patentes de los EE.UU. Nº 7.420.062 y 7.001.903, la publicación de Patentes de los EE.UU. 2008/0234331, cada una incorporada a la presente como referencia, y los compuestos clasificados por el IRAC (Insecticide Resistance Action Committee). Los ejemplos de insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen a, a título enunciativo no taxativo, carbamatos; triazemato; organofosfatos; ciclodieno organoclorinas; fenilpirazoles; DDT; metoxiclor; piretroidees; piretrinas; neonicotinoides; nicotina; bensultap; clorhidrato de cartap; análogos de nereistoxina; espinosinas; avermectinas y milbemicinas; análogos de hormonas juveniles; fenoxicarb;; haluros de alquilo; cloropicrina; fluoruro de sulfurilo; criolita; pimetrozina; flonicamid; clofentezina; hexitiazox; etoxazol; *Bacillus sphaericus*; diafentiuron; organotin miticidas; propargita; tetradifon; clorfenapir; DNOC;

benzoilureas; buprofezina; ciromazina; diacilhidrazinas; azadiractina; amitraz; hidrametilnon; acequinocil; fluacripirim; acaricidas de METI; rotenona; indoxacarb; metaflumizona; derivados de ácido tetrónico; fosfito de aluminio; cianuro; fosfina; bifenazato; fluoroacetato; inhibidores de monooxigenasa dependientes de P450; inhibidores de esterasa; diamidas; benzoximato; quinometionat; dicofol; piridalil; borax; emético tartárico; fumigantes, tales como bromuro de metilo; ditera; clandosan; sincocina.

Las composiciones veterinarias pueden incluir uno o más compuestos de isoxazolina de la invención en combinación con agentes adicionales farmacéuticamente o veterinariamente activos. En algunas formas de realización, el o los agentes activos adicionales pueden ser uno o más agentes activos acaricidas, antihelmínticos, endectocidas e insecticida. Los agentes antiparasitarios pueden incluir agentes tanto ectoantiparasitarios como endoantiparasitarios.

Los agentes farmacéuticos veterinarios que se pueden incluir en las composiciones de la invención son bien conocidos en el arte (véase, por ejemplo, *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5ª edición, editado por Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005); o *The Merck Veterinary Manual*, 9ª edición (Enero de 2005)) e incluyen, sin limitaciones, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanil, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrógeno sulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina,

clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio, antácidos (orales), antivenina, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparraginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofen, barbituatos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, indanil carbenicilina de sodio, carbimazol, carboplatina, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxil, cefazolina de sodio, cefixima, clorsulón, cefoperazona de sodio, cefotaxima de sodio, cefotetán de disodio, cefoxitina de sodio, proxetil cefpodoxima, ceftazidima, ceftiofur de sodio, ceftiofur, ceftiaxona de sodio, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucil, cloramfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotrofina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, claonazepam, clonidina, cloprostenol de sodio, clorazepato de dipotasio, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACT), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina de sodio, danazol, dantroleno de sodio, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona,

detomidina, dexametasona, dexpantenol, dexraazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenac de sodio, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetil sulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorrubicina, doxiciclina, edetato de calcio de disodio, EDTA de calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina de sodio, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoyetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato de sodio, etanol (alcohol), etidronato de sodio, etodolac, etomidato, agentes para la eutanasia con entobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasteride, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitín, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (oxiglobin®), heparina, almidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfina, hidroxiurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina de sodio, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), ioduro (de sodio/de potasio), ipecac (jarabe), ipodato

de sodio, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, quetamina, quetoconazol, quetoprofeno, quetorolac trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina de sodio, lidocaína, lincomicina, liotironina de sodio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena mediana, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicán, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital de sodio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlona, midazolam, oxima de milbemicina, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, móxidoctina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, agonistas analgésicos narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusida de sodio, nizatidina, novobiocina de sodio, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sodio, omeprozol, ondansetrón, antidiarréicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina de sodio, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfina, oxitretraciclina, oxitocina, pamidronato de disodio, pancreplipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, pencilamina, penicilinas de aplicación general, penicilina G, penicilina V de potasio, pentazocina, pentobarbital de sodio, polisulfato de pentosón de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina,

fenilbutazona, fenilefrina, fenipropanolamina, fenitoina de sodio, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendán, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazina, proclorperazina, bromuro de propantelina, una inyección contra el acné de propionibacterias, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrofílico de *Psyllium*, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampina, s-adenosil-metionina (SAM), laxantes salinos/hoperosmóticos, selamectina, selegilina/l-deprenilo, sertralina, sevelámero, sevoflurano, silimarina/un derivado de la leche, bicarbonato de sodio, poliestiren sulfonato de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotrofina, sotalol, espectinomicina, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanil, sulfaclorpiridazina de sodio, sulfadiazina/trimetroprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental de sodio, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina de disodio, tiletamina/zolazepam, tilmocsina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainuro, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, trimcinolona acetonida, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamil, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina de sodio, xilazina, yohimbina,

zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de éstos.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de arilpirazol, tales como fenilpirazoles, conocidos en el arte, pueden combinarse con los compuestos de isoxazolina de la invención. Los ejemplos de dichos compuestos de arilpirazol incluyen a, a título enunciativo no taxativo, aquellos que se describen en las Patentes de los EE.UU. Nº 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131 (todas las cuales se incorporan a la presente como referencia, asignadas cada una a Merial, Ltd., Duluth, GA). Un compuesto de arilpirazol particularmente preferido es el fipronilo.

En otra forma de realización de la invención, una o más lactonas macrocíclicas, que actúan como acaricida, agente anthelmíntico y/o insecticida, pueden combinarse con los compuestos de isoxazolina de la invención. Las lactinas macrocíclicas incluyen a, a título enunciativo no taxativo, avermectinas tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y ML-1,694,554, y milbemicinas tales como milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

Los compuestos de lactonas macrocíclicas son conocidos en el arte, se hallan disponibles comercialmente con facilidad o pueden obtenerse por medio de técnicas conocidas. Para las avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, al trabajo titulado “Ivermectin and Abamectin”, 1989, de M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado

por Springer Verlag., o Albers-Schönberg y col. (1981), “Avermectins Structure Determination”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Con relación a la doramectina, puede consultarse “Veterinary Parasitology”, vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Con relación a las milbemicinas, se puede consultar, entre otros, a Davies H.G. y col., 1986, “Avermectins and Milbemycins”, Nat. Prod. Rep., 3, 87-121; Mrozik H. y col., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, la Patente de los EE.UU. N°: 4134973 y EP 0 677 054.

Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o derivados semisintéticos de éstos. Las estructuras de las avermectinas y de las milbemicinas están relacionadas estrechamente, por ejemplo, debido a que comparten un complejo de un anillo macrocíclico de 16 miembros. Los productos naturales de las avermectinas se describen en la Patente de los EE.UU. Nº: 4.310.519 y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en la Patente de los EE.UU. Nº: 4.199.569 (ambas incoporadas como referencia). También se pueden mencionar las Patentes de los EE.UU. Nº: 4.468.390, 5.824.653, EP 0 007 812 A1, la Solicitud de Patente del Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916 y la Patente de Nueva Zelanda Nº 237 086, (todas incorporadas como referencia) entre otros. Las milbemicinas de ocurrencia natural se describen en la Patente de los EEUU Nº 3950360, que se incorpora a la presente a modo de referencia, así como en las diversas referencias que se citan en “The Merck Index”, 12ª edición, S. Budavari, editor, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). La latidectina se describe en “International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”, *WHO Drug Information*, vol. 17, Nº 4, pp. 263- 286, (2003).

Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nº: 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 4.871.719, 4.874.749, 4.427.663, 4.310.519, 4.199.569, 5.055.596, 4.973.711, 4.978.677, 4.920.148 y en EP 0 667 054 (todas incorporadas a la presente a modo de referencia).

En otra forma de realización preferida, los compuestos de isoxazolina de la invención pueden combinarse con una clase de compuestos conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (IGRs). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos por los especialistas en el arte y representan un amplio rango de clases químicas diferentes. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o el crecimiento de los insectos plaga. Los reguladores del crecimiento de los insectos se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nº: 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, en EP 0 179 022 o en U.K. 2 140 010, así como en las Patentes de los EE.UU. Nº: 6.096.329 y 6.685.954 (todas incorporadas en la presente a modo de referencia).

En una forma de realización el IGR es un compuesto que imita a la hormona juvenil. Los ejemplos de miméticos de la hormona juvenil incluyen azadiractina, diofenolán, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-iodo-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-ona.

En otra forma de realización, el compuesto de IGR es un inhibidor de la síntesis de quitina. Los inhibidores de la síntesis de quitina incluyen clorofluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumorona, lufenurón, tebufenozida, teflubenzurón, triflumorona, novalurón,

1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluoro-benzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

En aun otra forma de realización de la invención, los compuestos de isoxazolina de la invención también puede combinarse con insecticidas y acaricidas dirigidos contra las formas adultas. Estos incluyen piretrinas (las cuales incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de éstas) y piretroides (incluyendo permetrina cialotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato), y carbamatos (que incluyen, sin limitaciones, benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofurano, metotiocarb, metolcarb, promacil, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima y tiofanox).

En algunas formas de realización, los compuestos de isoxazolina de la invención pueden combinarse con uno o más agentes anti-nematodes, incluyendo, sin limitaciones, agentes activos que son compuestos de las clases de los benzimidazoles, de los imidazotiazoles, de las tetrahidropirimidinas, de los organofosfatos. En algunas formas de realización, en las composiciones pueden incluirse benzimidazoles, incluyendo, sin limitaciones, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo de o,o-dimetilo.

En otras formas de realización, los compuestos de isoxazolina de la invencion pueden combinarse con compuestos de imidazotiazol, incluyendo, sin limitaciones, tetramisol, levamisol y butamisol. En aun otras formas de realización, los compuestos de isaxozolina de la invención pueden combinarse

con agentes activos de tetrahidropirimidina, incluyendo, sin limitaciones, pirantel, oxantel y morantel. Los agentes activos de organofosfato apropiados incluyen, sin limitaciones, cumafos, triclorfón, haloxón, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.

En otras formas de realización, los compuestos de isoxazolina de la invención pueden combinarse con los compuestos anti-nematodes fenotiazina, piperazina como el compuesto neutro y en sus diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles, tales como disofenol, arsenicales, tales como arsenamida, etanolaminas, tales como befenio, closolato de tenio y metiridina; colorantes de cianina, incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio e ioduro de ditiazanina; isotiocianatos, incluyendo bitoscanato, suramina de sodio, ftalofina y diversos productos naturales, incluyendo, sin limitaciones, higromicina B, a-santonina y ácido kaínico.

En otras formas de realización, los compuestos de isoxazolina de la invención pueden combinarse con agentes anti-trematodes. Los agentes apropiados incluyen, sin limitaciones, los miracilos, tales como el miracilo D y el mirasán; praziquantel, clonazepam y su derivado de 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, diversos compuestos de bisfenol conocidos en el arte, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolán; diversos compuestos de salicilanilida, incluyendo tribromsalán, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotianida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulon, hetolina y emetina.

Ventajosamente, también pueden combinarse con los compuestos de isoxazolina de la invención compuestos anti-cestodes, incluyendo, sin

limitaciones, arecolina en diversas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

En aun otras formas de realización, los compuestos de isoxalina de la invención pueden combinarse con otros agentes activos que sean efectivos contra parásitos artrópodos. Los agentes activos apropiados incluyen, sin limitaciones, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxiclor, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, iodofenfos, malatión, naled, fosalona, fosmet, foxim, propetamfos, ronel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, acetato de tiocianato de isobornilo, metoprene, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifeniltina, hidróxido de trifeniltina, deet, ftalato de dimetilo y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridinedicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

En otra forma de realización, los compuestos de isoxazolina de la invención pueden combinarse con agentes activos de piretroide incluyendo a, a título enunciativo no taxativo, permetrina, deltametrina, cipermetrina, cifenotrina, etofenprox, fenvalerato y ciflutrina.

Otro agente antiparasitario que puede combinarse con los compuestos de isoxazolina de la invención incluye un péptido o una proteína con actividad biológica, incluyendo, sin limitaciones, los depsipéptidos, que actúan sobre la

unión neuromuscular estimulando los receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor de secretina, lo que resulta en la parálisis y la muerte de los parásitos. En una forma de realización, el depsipéptido es emodepsida (véase Willson y col., Parasitology, Enero de 2003, 126 (parte 1): 79-86). En otra forma de realización, el depsipéptido es PF1022a

En otra forma de realización, los compuestos de isoxazolina de la invención pueden combinarse con un agente activo de la clase de plaguicidas de los neonicotinoides. Los neonicotinoides se unen e inhiben los receptores de acetilcolina nicotínicos específicos de insectos. En una forma de realización, el agente insecticida neonicotinoide es imidacloprida. La imidacloprida es un agente activo neonicotinoide bien conocido y es el ingrediente activo clave de los productos antiparasitarios tópicos Advantage®, Advantage® II, K9 Advantix® y K9 Advantix® II comercializados por Bayer Animal Health. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N°: 4.742.060 o en EP 0 892 060 (que se incorporan a la presente como referencia).

En otra forma de realización, el agente activo neonicotinoide es nitenpiram. El nitenpiram es el ingrediente activo del producto oral CAPSTAR™ Tablets vendido por Novartis Animal Health.

El nitenpiram es activo contra pulgas adultas cuando se da en forma diaria como comprimido oral. El nitenpiram trabaja interfiriendo la transmisión nerviosa normal y conduce a la muerte del insecto. El nitenpiram tiene un inicio de acción muy rápido contra las pulgas. Por ejemplo, CAPSTAR™ Tablets comienza a actuar contra las pulgas tan rápido como 30 minutos después de la administración y está indicado para usar con una frecuencia de una vez por

día.

En ciertas formas de realización, un agente insecticida que se puede combinar con los compuestos de isoxazolina de la invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

En otra forma de realización, los compuestos de isoxazolina de la invención ventajosamente se pueden combinar con otros compuestos de isoxazolina conocidos en el arte. Estos agentes activos se describen en US 7.964.204; US 8.410.153; US 2011/0152312; US 2010/0254960 A1; US2011/0159107; US2012/0309620; US2012/0030841; US2010/0069247; WO 2007/125984; WO 2012/086462; US 8.318.757; US 2011/0144349; US 8.053.452; US 2010/0137612; US 2010/0254959; US 2011/152081; WO 2012/089623; WO 2012/089622; US 8.119.671; US 7.947.715; WO 2102/120135; WO 2012/107533; WO 2011/157748; US 2011/0245274; US 2011/0245239; US 2012/0232026; US 2012/0077765; US 2012/0035122; US 2011/0251247; WO 2011/154433; WO 2011/154434; US 2012/0238517; US 2011/0166193; WO 2011/104088; WO 2011/104087; WO 2011/104089; US 2012/015946; US 2009/0143410; WO 2007/123855 A2; US 2011/0118212; US7951828 & US7662972; US 2010/0137372 A1; US 2010/0179194 A2; US 2011/0086886 A2; US 2011/0059988 A1; US 2010/0179195 A1; US 7.897.630; U.S. 7.951.828 y US 7.662.972; todas las cuales se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

En otra realización de la invención, los compuestos de isoxazolina de la invención puede combinarse con ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos). Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en

seres humanos y en animales, y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nº 5399582, 5962499, 6221894 y 6399786, todas incorporadas en la presente modo de referencia en su totalidad.

En otra realización, los compuestos de isoxazolina de la invención pueden combinarse con compuestos antihelmínticos de la clase de los compuestos de amino acetonitrilo (AAD), tales como el monepantel (ZOLVIX) y semejantes. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en WO 2004/024704 y en la Patente de los EE.UU. N°: 7.084.280 (incorporadas a modo de referencia); Sager y col., Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky y col., Nature vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181.

Los compuestos de isoxazolina de la invención también pueden combinarse con compuestos de cianoetilamino ariloazol-2-ilo, tales como los que se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 8.088.801 de Soll y col., incorporada como referencia en la presente, y derivados de tioamida de estos compuestos, según se describe en la Patente de los EE.UU. N°: 7.964.621, también incorporada en la presente a modo de referencia.

Los compuestos de isoxazolina de la invención también pueden combinarse con compuestos de paraherquamida y con derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véanse Ostlind et al., Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; y Ostlind et al., Medical y Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). Los compuestos de la familia de la paraherquamida constituyen una clase de compuestos conocidos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol y que presentan actividad contra determinados parásitos (véase Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Además, los compuestos de la familia de

los compuestos relacionados desde el punto de vista estructural con la marcfortina, tales como las marcfortinas A-C, también son conocidos y pueden combinarse con las formulaciones de la invención (véase J. Chem. Soc. – Chem. Comm. 1980, 601 y Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Pueden hallarse referencias adicionales a los derivados de paraherquamida, por ejemplo, en WO 91/09961, en WO 92/22555, en WO 97/03988, en WO 01/076370, en WO 09/004432, en la Patente de los EEUU Nº 5703078 y en la Patente de los EEUU Nº 5750695, todas las cuales se incorporan en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad.

En general, el agente activo adicional se incluye en la composición en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1000 mg. Más típicamente, el agente activo adicional puede incluirse en una cantidad de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg.

En otras formas de realización de la invención, el agente activo adicional puede incluirse en la composición para administrar una dosis de entre aproximadamente 5 µg/kg y aproximadamente 50 mg/kg por peso del animal. En otras formas de realización, el agente activo adicional puede estar presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso del animal. En otras formas de realización, el agente activo adicional puede estar presente

en una dosis de entre aproximadamente 5 µg/kg y aproximadamente 200 µg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso del animal. En aún otra forma de realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

La invención se describirá ahora en forma adicional a través de los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Todas las temperaturas se dan en grados Centígrados; temperatura ambiente significa entre 20 y 25°C. Los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo los procedimientos de la literatura.

DCM = diclorometano

THF = tetrahidrofurano

MeOH = metanol

EtOH = etanol

EtOAc = acetato de etilo

DMF = dimetilformamida

TFAA = anhídrido trifluoroacético

EDCI = 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HATU = 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

TLC = cromatografía de capa delgada

TEA = trietilamina

DIEA = diisopropiletilamina

LAH = hidruro de litio y aluminio

HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

PCC = clorocromato de piridinio

NBS = N-bromosuccinimida

rt = temperatura ambiente

$Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)

Py/TEA = piridina / trietilamina

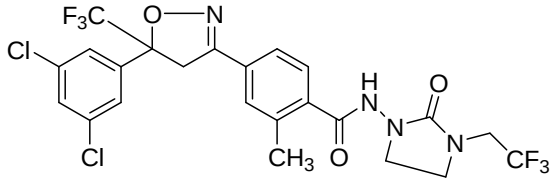
Los espectros de resonancia magnética de protones y flúor (respectivamente ^{1}H NMR y ^{19}F NMR) se registraron en un espectrofotómetro Varian INOVA NMR [400 MHz (1H) o 500 MHz (^{1}H) y 377 MHz (^{19}F)]. Todos los espectros se determinaron en los solventes indicados. Los desplazamientos químicos se informan en ppm campo abajo del tetrametilsilano (TMS), en referencia al pico de protones residuales del respectivo pico de solvente para ^{1}H NMR. Las constantes de acoplamiento interprotónicas se informan en Hertz (Hz).

Los espectros de LC-MS se obtuvieron usando dos sistemas diferentes. Para el método de LCMS 1, los espectros de LC-MS se obtuvieron usando una HPLC Agilent 1200SL equipada con un espectrómetro de masa 6130 operando con ionización por electroatomizado; los datos cromatográficos se obtuvieron usando una columna Shimadzu Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 30 mm, 2,2 micrones de tamaño de partícula y un gradiente de agua: metanol entre 15% de metanol y 95% de metanol en 2,2 minutos a un flujo de 1,5 mL/min; se aplicó un paso de 95% de metanol al final del gradiente durante 0,8 minutos; y tanto la fase móvil de agua como de metanol contuvieron 0,1% de ácido fórmico. Para el método de LCMS 2, los espectros de LCMS se obtuvieron usando una Waters ACQUITY UPLC™ equipada con un espectrómetro de masa

Thermofinnigan AQA™ operando con ionización por electroatomizado; los datos cromatográficos se obtuvieron usando una columna Supelco® Analytical Ascentis® Express, 2,1 x 50 mm, 2,7 micrones de tamaño de partícula (C_{18}) y un gradiente de agua: acetonitrilo entre 5% de acetonitrilo y 100% de acetonitrilo en 0,8 minutos a un flujo de 1,5 mL/min; se aplicó un paso de 100% de metanol al final del gradiente durante 0,05 minutos; y la fase móvil de agua se amortiguó con acetato de amonio (10 mmolar) y 0,1% v/v de ácido acético. Al informar los tiempos de retención del LCMS como RT, se especifica el método 1 o el método 2 del LCMS.

Para llevar a cabo las HPLC semipreparativas para purificar la mezcla de reacción, se usó un sistema Gilson HPLC modificado con regeneración fuera de línea; los datos cromatográficos se obtuvieron usando una columna Varian Pursuit™ XRS, 21,4 x 50 mm, 10 micrones de tamaño de partícula (C18) y un gradiente de agua: metanol entre 40% de metanol y 100% de metanol en 5 minutos a un flujo de 28 mL/min; y la fase móvil de agua se amortiguó con acetato de amonio (10 mmolar) y 0,1% v/v de hidróxido de amonio.

Ejemplo 1: 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metil-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-1-il]benzamida, **Compuesto Nro. 67**.

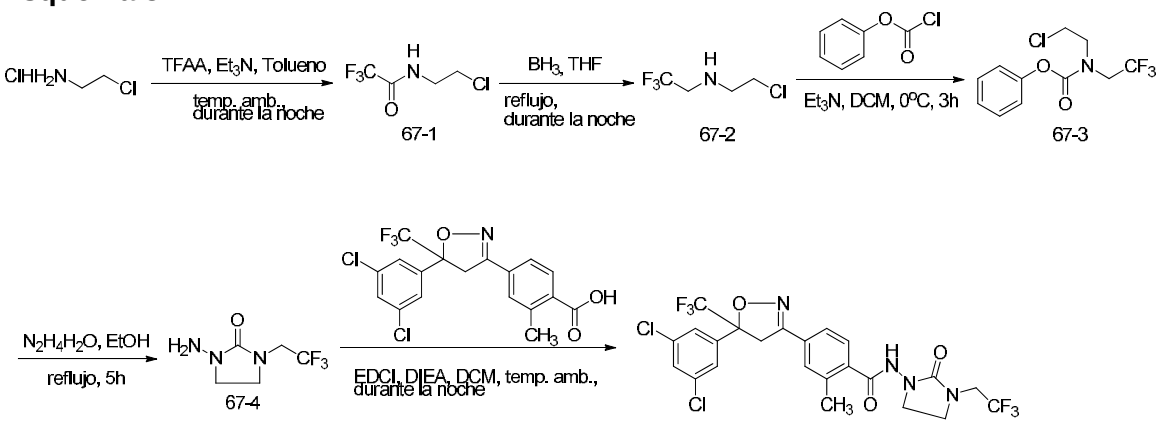


Compuesto 67

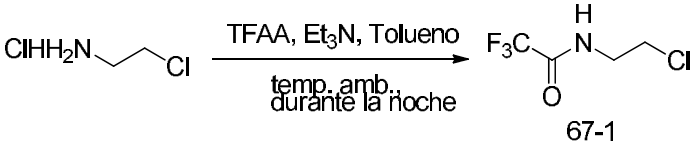
El compuesto 67 se preparó de acuerdo con el procedimiento mostrado en el

esquema 3 y descrito a continuación.

Esquema 3

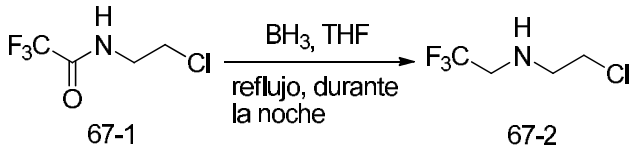


Paso 1



N-(2-cloroetil)-2,2,2-trifluoroacetamida En un balón de 1000 mL, se colocó una solución de clorhidrato de 2-cloroetan-1-amina (15 g, 129,32 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (500 mL). Luego se agregó trietilamina (19,5 g, 192,71 mmol, 1,49 equiv) por goteo con agitación. A esto se agregó TFAA (32,6 g, 155,22 mmol, 1,20 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 200 mL de HCl 1M. La solución resultante se extrajo con 100 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 20 g (crudo) de N-(2-cloroetil)-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido blanco opaco. (ES, *m/z*): 177 $[M+H]^+$

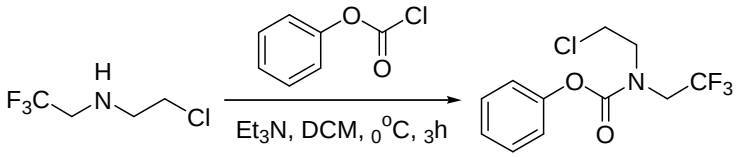
Paso 2



67-1 67-2

(2-cloroetil)(2,2,2-trifluoroetil)amina En un balón de 500 mL, se colocó una solución de N-(2-cloroetil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17,6 g, 100,26 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (50 mL). Luego se agregó BH_3.THF (200 mL) por goteo con agitación. La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con 200 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 15 g (crudo) de (2-cloroetil)(2,2,2-trifluoroetil)amina como un aceite amarillo. (ES, *m/z*): 163 $[M+H]^+$

Paso 3

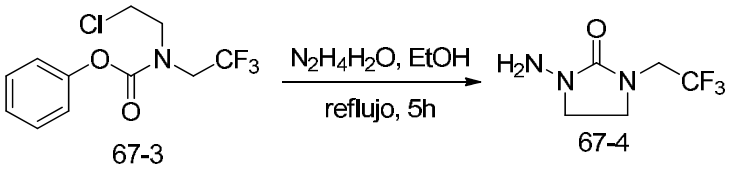


67-2 67-3

N-(2-cloroetil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de fenilo En un balón de 500 mL, se colocó (2-cloroetil)(2,2,2-trifluoroetil)amina (15 g, 92,85 mmol, 1,00 equiv), una solución de trietilamina (16,4 g, 162,07 mmol, 1,75 equiv) en diclorometano (200 mL). Luego se agregó cloroformato de fenilo (20,3 g, 129,66 mmol, 1,40 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 100 mL de HCl 1M. La mezcla resultante se lavó con 2x100 mL de bicarbonato de sodio(sat.). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio

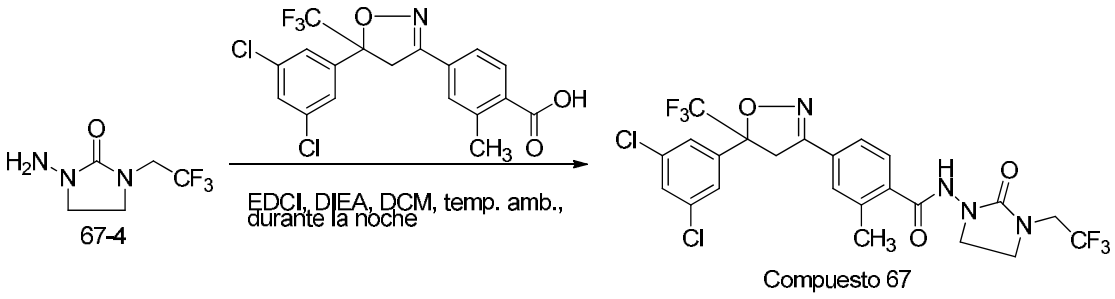
anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con éter de petróleo. Esto resultó en 10 g (22%) de N-(2-cloroetil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de fenilo como un aceite color amarillo claro. (ES, *m/z*): 283 $[M+H]^+$

Paso 4



1-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona En un balón de 250 mL, se colocó una solución de N-(2-cloroetil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de fenilo (5,6 g, 19,88 mmol, 1,00 equiv) en etanol (100 mL), $NH_2NH_2.H_2O$ (10 mL, 80%). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo (1:1). Esto resultó en 0,8 g (22%) de 1-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona como un aceite incoloro. (ES, *m/z*): 184 $[M+H]^+$

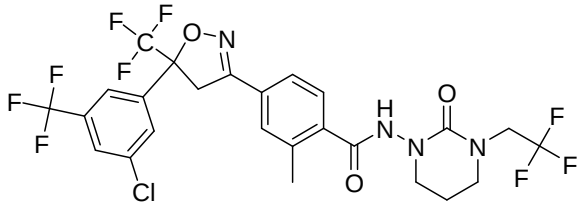
Paso 5



4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metil-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-1-il]benzamida En un balón de 25 mL, se colocó 1-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-2-ona (90 mg, 0,49

mmol, 1,00 equiv), ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico (200 mg, 0,48 mmol, 0,97 equiv), EDCI (192 mg, 1,00 mmol, 2,04 equiv), HOBT (135 mg, 1,00 mmol, 2,03 equiv), trietilamina (303 mg, 2,99 mmol, 6,09 equiv), diclorometano (10 mL). La solución resultante se agitó durante 30 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto resultó en 39 mg (13%) de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metil-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-1-il]benzamida como un sólido blanco. (ES, *m/z*): 583 $[M-H]^-$; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) d 7,89 (s, 1H), 7,43-7,62(m, 6H), 4,06-4,12(m, 1H), 3,54-3,89(m, 7H), 2,47(s, 3H).

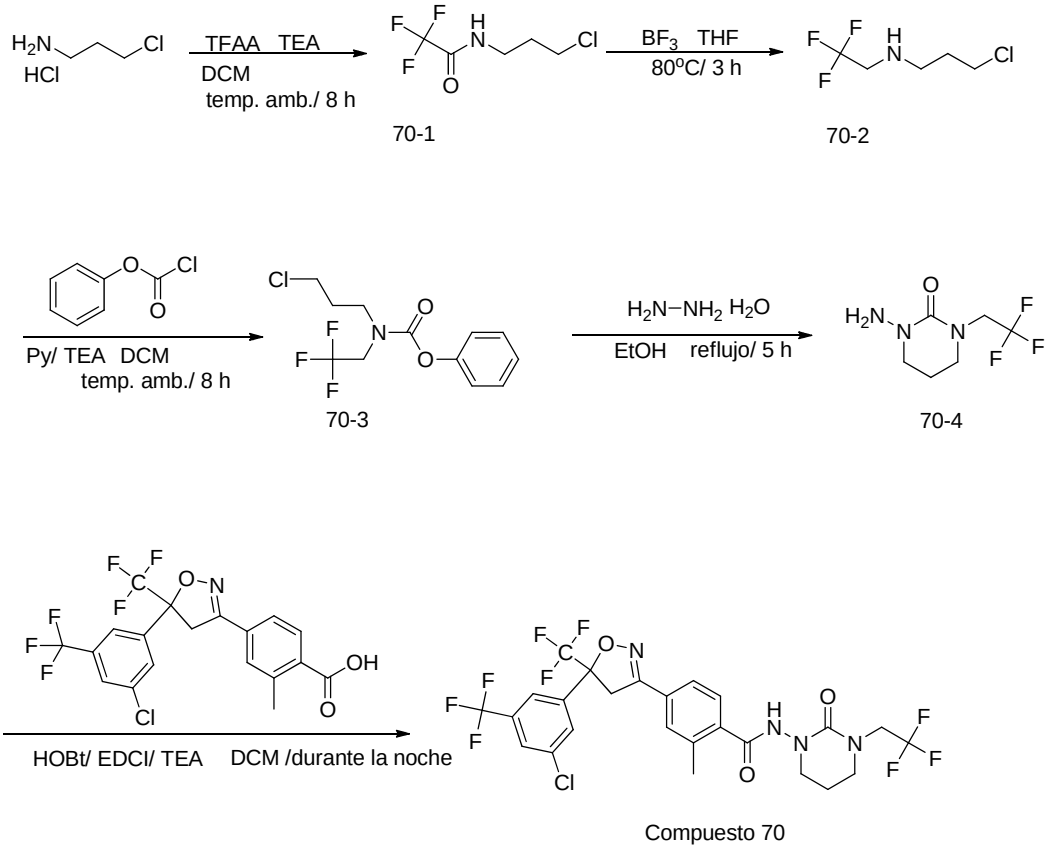
Ejemplo 2: 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]-2-metil-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-1-il]benzamida, Compuesto 70.



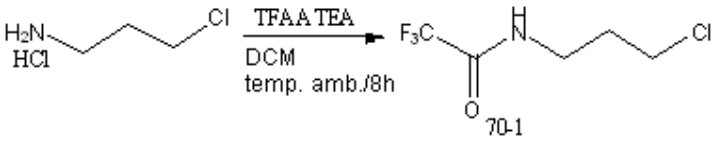
Compuesto 70

El compuesto 70 se preparó por medio del método descrito a continuación e ilustrado en el esquema 4:

Esquema 4



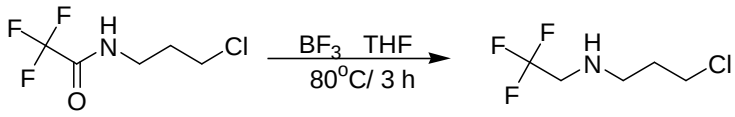
Paso 1



N-(3-cloropropil)-2,2,2-trifluoroacetamida En un balón de 500 mL, se colocó clorhidrato de 3-cloropropan-1-amina (10 g, 76,91 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (300 mL), TEA (15,6 g, 154,17 mmol, 2,00 equiv). Luego se agregó piridina (2 mL) por goteo con agitación a 0°C. A esto se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroacetilo (16,2 g, 77,13 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2x200 mL de cloruro de hidrógeno 0,1N y 2x200 mL de bicarbonato

de sodio ac. La mezcla resultante se lavó con 2x200 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 6 g (41%) de N-(3-cloropropil)-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido blanco. H-RMN ($CDCl_3$, *ppm*): 6,564(s, 1H) , 3,634-3,535(m, 4H), 2,135-2,050(m, 2H)

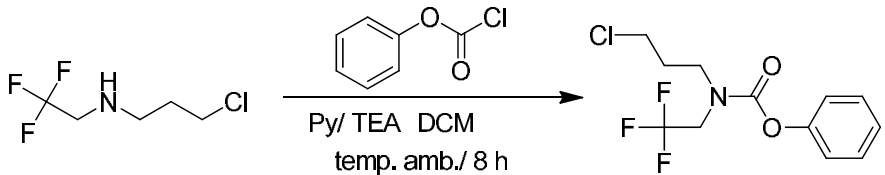
Paso 2



70-1 70-2

(3-cloropropil)(2,2,2-trifluoroetil)amina En un balón de 250 mL, se colocó N-(3-cloropropil)-2,2,2-trifluoroacetamida (6 g, 31,65 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (30 mL), BH_3 /THF (80 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con 200 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 4x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Esto resultó en 5 g (90%) de (3-cloropropil)(2,2,2-trifluoroetil)amina como un líquido color amarillo claro.

Paso 3

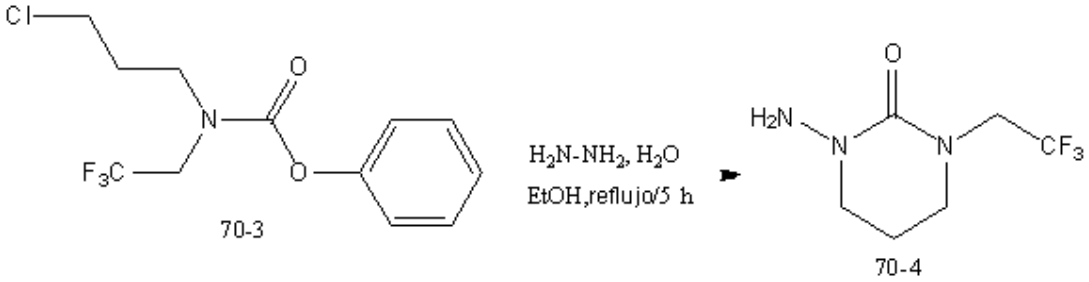


70-2 70-3

N-(3-cloropropil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de fenilo En un balón de 500 mL, se colocó (3-cloropropil)(2,2,2-trifluoroetil)amina (5 g, 28,48 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (300 mL), TEA (5,8 g, 57,32 mmol, 2,00 equiv), piridina

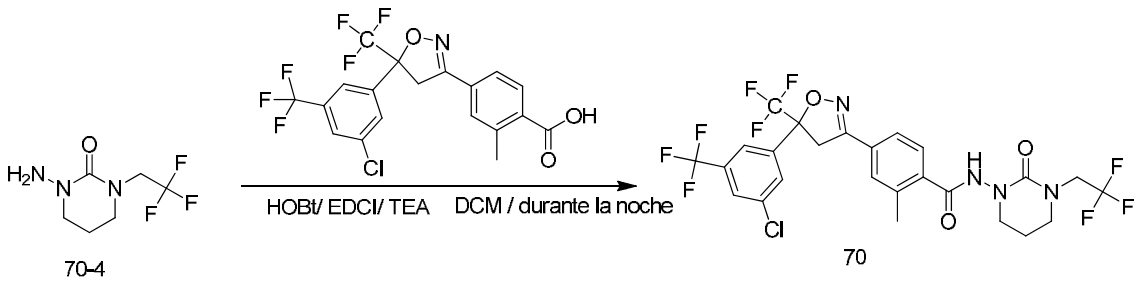
(0,5 mL). A esto se agregó por goteo cloroformato de fenilo (4,4 g, 28,10 mmol, 1,00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2x100 mL de H_2O. La mezcla resultante se lavó con 2x100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 1,4 g (crudo) de N-(3-cloropropil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de fenilo como un líquido incoloro.

Paso 4



1-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-2-ona En un balón de 100 mL, se colocó N-(3-cloropropil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de fenilo (1,4 g, 4,73 mmol, 1,00 equiv), $NH_2NH_2.H_2O$ (6 mL), etanol (40 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a 90°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con 50 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x30 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 200 mg (crudo) de 1-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-2-ona como un sólido color amarillo claro.

Paso 5



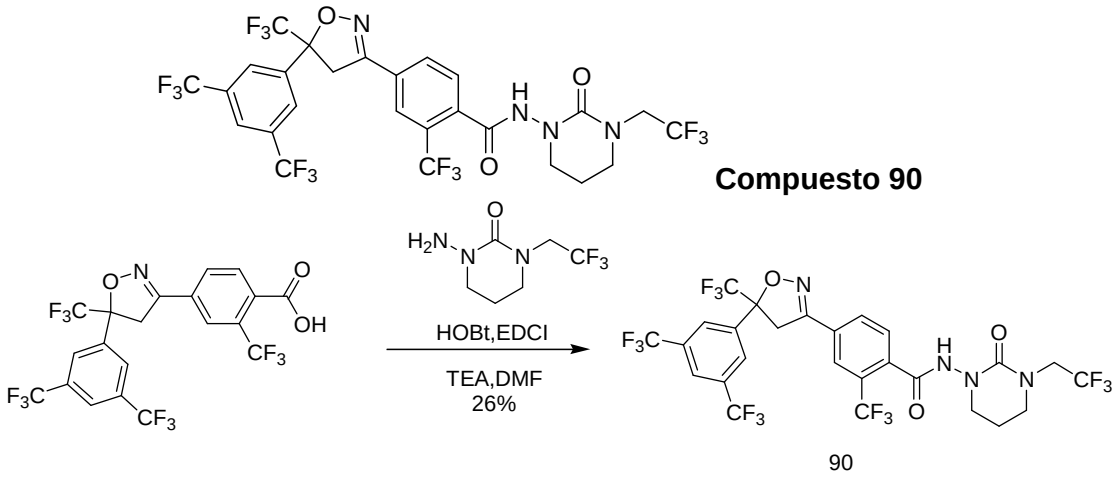
70-4

70

4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]-2-metil-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-1-il]benzamida En un balón de 50 mL, se colocó ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]-2-metilbenzoico (50 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 mL), EDCI (25 mg, 0,13 mmol, 1,20 equiv), HOBt (18 mg, 0,13 mmol, 1,20 equiv), TEA (30 mg, 0,30 mmol, 3,00 equiv), 1-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-2-ona (22 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 40 mL de DCM. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto resultó en 12 mg (17,2%) de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]-2-metil-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-1-il]benzamida como un sólido blanco. (ES, *m/z*): 631[M+H] $^{+}$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, *ppm*): 7,82(s, 1H), 7,76-7,73(m, 2H), 7,69(s, 1H), 7,61-7,50(m, 3H) , 4,14(d, *J*=18,6Hz, 1H) , 4,07-3,98(m, 2H), 3,80-3,69(m, 3H), 3,58-3,52(m, 2H), 2,51(s, 3H), 2,25-2,17(m, 2H).

Ejemplo 3: 4-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-1-il]-2-

(trifluorometil)benzamida, **Compuesto 90.**



Compuesto 90

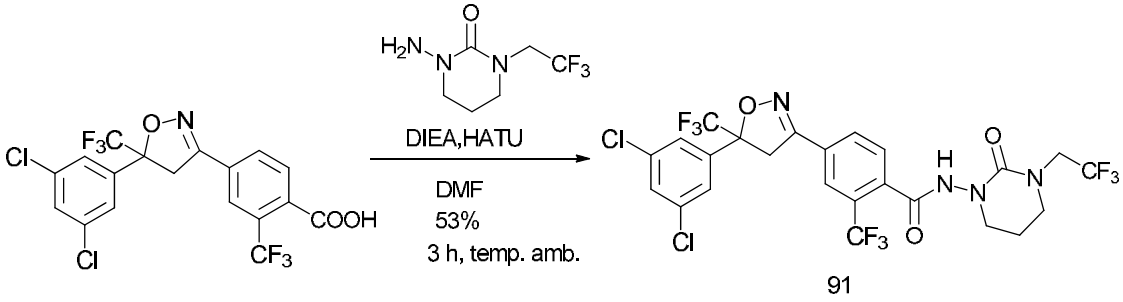
90

IEn un balón de 25 mL, se colocó ácido 4-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL), HATU (141 mg, 0,37 mmol, 2,00 equiv), DIEA (96 mg, 0,74 mmol, 4,00 equiv), 1-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-2-ona (40 mg, 0,20 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/éter = 1:2). Esto resultó en 34,3 mg (26%) de 4-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco; (ES, m/z): $[M+H]^+$ 719,00, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): d 10,72(s, 1H), 8,37(s, 1H), 8,23(s, 2H), 8,16~8,14(d, *J* = 6Hz, 1H), 8,08(s, 1H), 7,74~7,72(d, 1H), 4,70~4,49(dd, *J* = 21 Hz, *J* = 45 Hz, 2H) , 4,17~4,11(q, *J* =9 Hz, 2H), 3,58~3,54(t, *J* =6 Hz, 2H),

3,48~3,45(t, *J* = 5,1 Hz,), 2,07~2,05(m, 2H).

Ejemplo 4: 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida, Compuesto 91

El compuesto 91 se preparó de acuerdo con el método descrito a continuación.

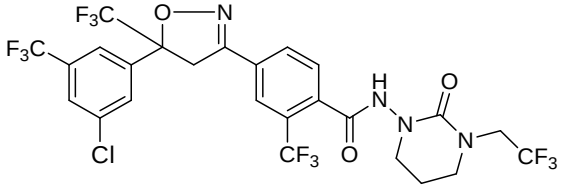


91

En un balón de 50 mL, se colocó ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico (100 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv), HATU (161 mg, 0,42 mmol, 2,00 equiv), DIEA (54 mg, 0,42 mmol, 2,00 equiv), 1-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-2-ona (84 mg, 0,43 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 20°C. La solución resultante se diluyó con 50 de salmuera. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 72,5 mg (53%) de 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco opaco; (ES, *m/z*):[M+H]$^{+}$ 651; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) d: 8,03 (s, 1H), 7,88 - 7,91 (m,1H), 7,78-7,84 (m,2H), 7,46 - 7,53 (dd, *J* = 1,2 Hz, *J* = 1,8 Hz, 3H), 3,99 – 4,15 (m, 3H), 3,76 - 3,80 (m, 3H), 3,53- 3,91 (m, 2H), 2,20-2,24 (m,

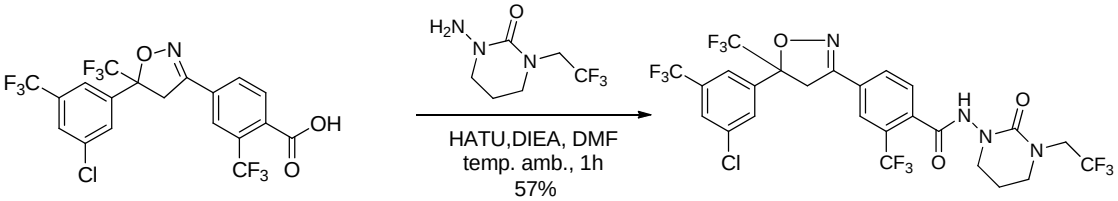
2H)

Ejemplo 5: 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida, Compuesto 97.



Compuesto 97

El compuesto 97 se preparó por medio del método descrito a continuación comenzando a partir del ácido carboxílico sustituido de manera apropiada

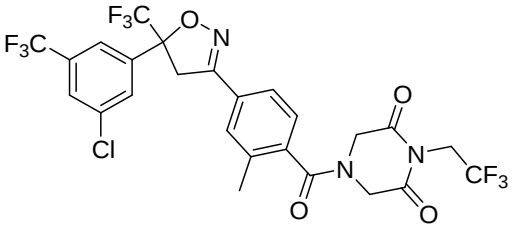


97

En un balón de 25 mL, se colocó una solución de ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico (60 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 mL), 1-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-2-ona (43 mg, 0,22 mmol, 2,00 equiv), HATU (90 mg, 0,24 mmol, 2,00 equiv), DIEA (31 mg, 0,24 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:3). Esto resultó

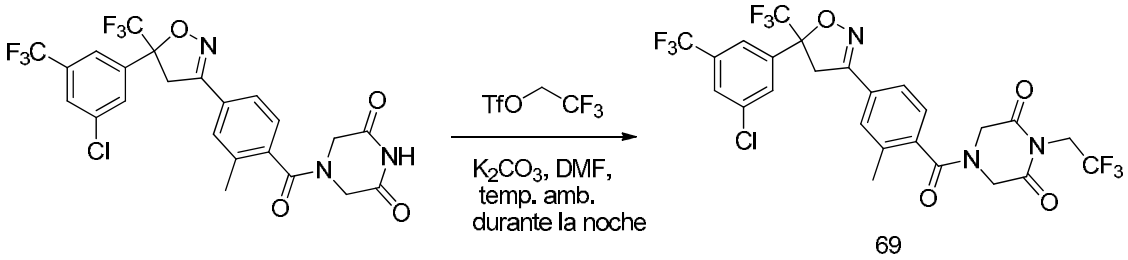
en 46,3 mg (57%) de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-N-[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-diazinan-1-il]-2-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco. (ES, m/z): $[M+H]^+$ 685,0 ; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): d8,18 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89(d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 4,314-4,859 (m, 1H), 4,07-4,20 (m, 3H), 3,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,57(t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,16-2,24(m, 2H).

Ejemplo 6: 4-[(5-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2,6-diona, Compuesto 69



Compuesto 69

El compuesto 69 se preparó por medio del método descrito a continuación.

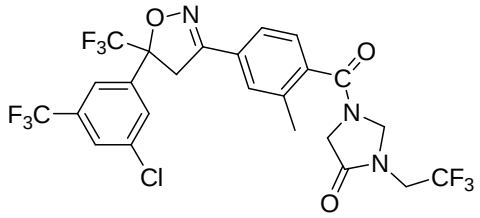


69

En un balón de 250 mL, se colocó 4-[(5-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]piperazin-2,6-diona (120 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv), 1,1,1-trifluoropropano (102 mg, 1,04 mmol, 2,00 equiv), carbonato de potasio (75 mg, 2,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 37,4 mg (27%) de 4-[(5-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2,6-diona como un sólido blanco opaco; (ES, m/z): $[M-H]^-$ 628,25; ^{1}H RMN (300 MHz, CCl_3D): d 8,10(s, 1H), 7,98(s, 1H), 7,86(s,1H), 7,68(m,2H), 7,36(d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,75(brs, 2H), 4,45(m, 4H), 4,23(s, 2H), 2,20(s, 3H).

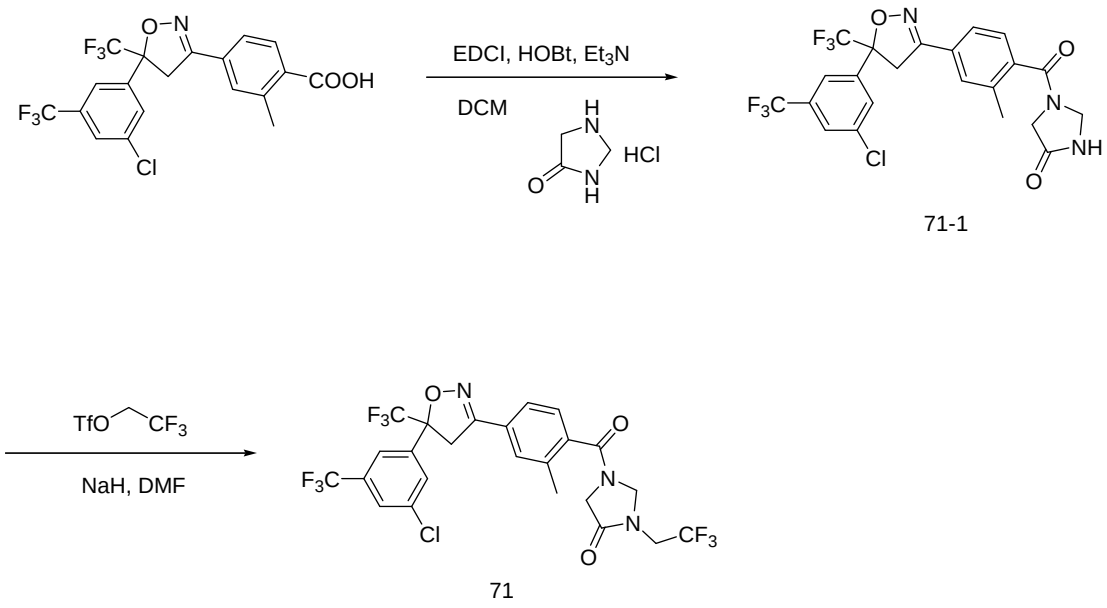
Ejemplo 7: 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-4-ona, Compuesto 71.



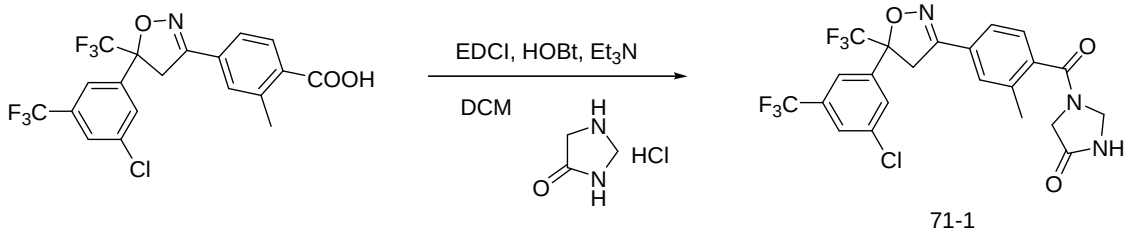
71

El compuesto 71 se preparó por medio del método descrito a continuación e ilustrado en el esquema 5:

Esquema 5



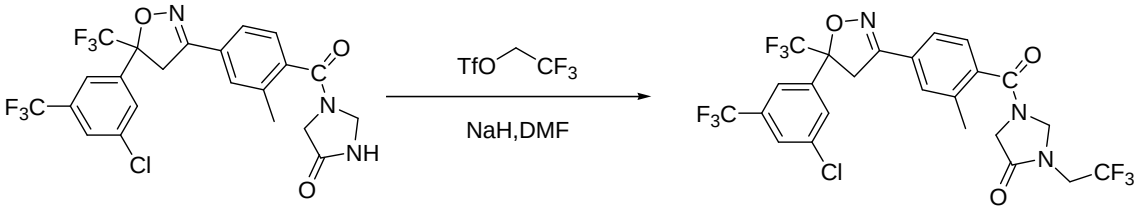
Paso 1



1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]imidazolidin-4-ona En un balón de tres bocas de 100 mL, se colocó una solución de ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 mL), clorhidrato de imidazolidin-4-ona (27,05 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv), HOBt (32,92 mg, 0,24 mmol, 1,10 equiv), trietilamina (33,59 mg, 0,33 mmol, 2,10 equiv), EDCI (63,85 mg, 0,33 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con

3x10 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5-1:1). Esto resultó en 80 mg (68%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]imidazolidin-4-ona como un sólido blanco.

Paso 2

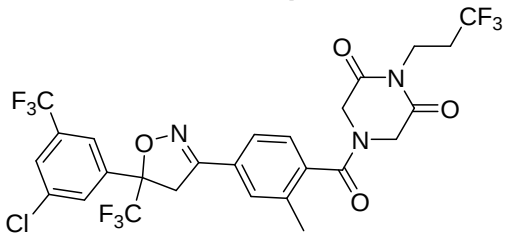


71-1 71

1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-4-ona En un balón de tres bocas de 100 mL purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]imidazolidin-4-ona (80 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL). Luego se agregó NaH (60%) (12,3 mg, 0,51 mmol, 2,00 equiv) en varios lotes a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0°C. A esto se agregó trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (71 mg, 0,31 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante otras 3 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 20 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. Esto resultó en 14 mg (15%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-4-ona como un sólido color amarillo claro. (ES, m/z): $[M+CH_3CN]^+$ 643 ; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): d 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,697 (s, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 1H), 5,196 (s, 1H), 4,911 (s, 1H), 4,646 (s, 1H), 4,03 - 4,18 (m, 2H), 3,998 (s, 1H), 3,70 - 3,76 (m, 1H), 2,399 (s, 3H).

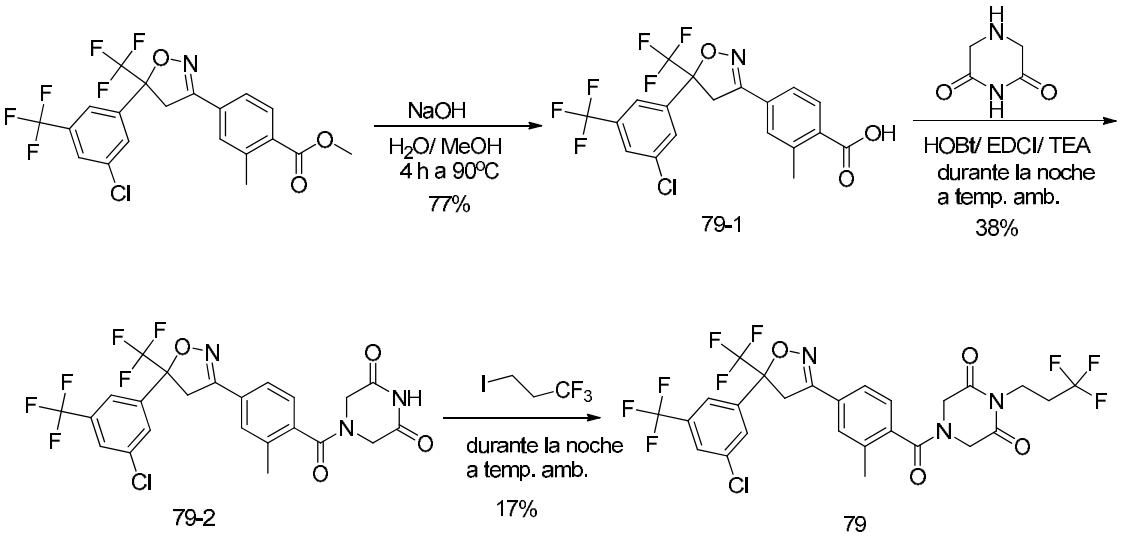
Ejemplo 8: 4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-2,6-diona, Compuesto 79.



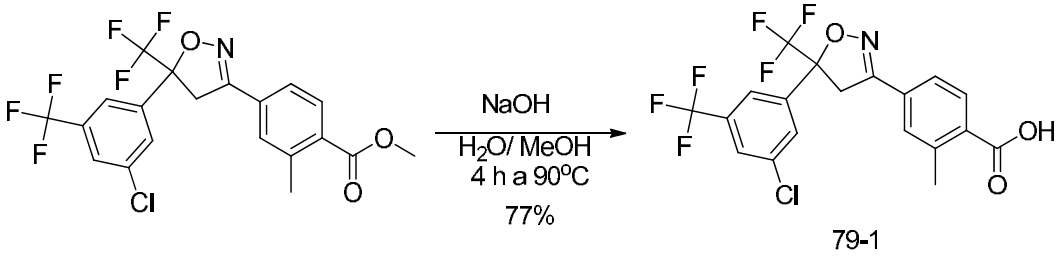
Compuesto 79

El compuesto 79 se preparó de acuerdo con el método descrito a continuación e ilustrado en el esquema 6.

Esquema 6



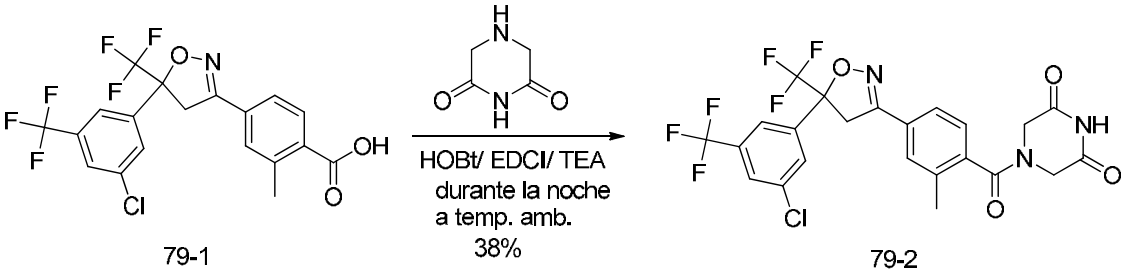
Paso 1



ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico En un balón de 500 mL, se colocó 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoato de etilo (7 g, 14,59 mmol, 1,00 equiv), metanol (100 mL), agua(100 mL), hidróxido de sodio (1,75 g, 43,75 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 90°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo y las fases acuosas se combinaron. El valor del pH de la solución se ajustó a 1-2 con cloruro de hidrógeno acuoso. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La

mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 5,1 g (77%) de ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico como un sólido color amarillo claro.

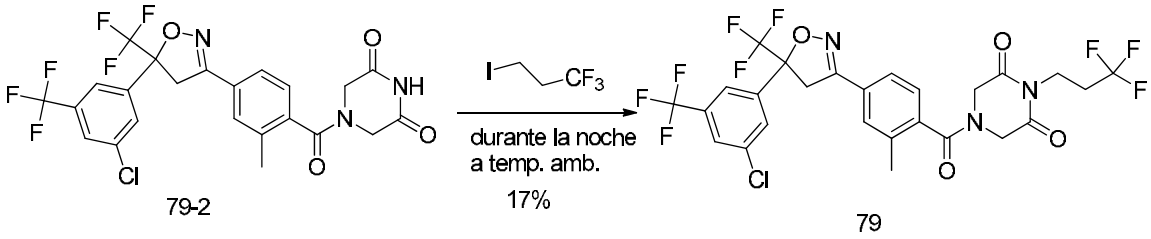
Paso 2



79-1 79-2

4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]piperazin-2,6-diona En un balón de 100 mL, se colocó ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico (452 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (50 mL), TEA (202 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv), EDCI (384 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv), HOBt (270 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv). La mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Luego se agregó piperazin-2,6-diona (125 mg, 1,10 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 mL de DCM. La mezcla resultante se lavó con 3x50 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto resultó en 210 mg (38%) de 4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]piperazin-2,6-diona como un sólido color amarillo claro.

Paso 3

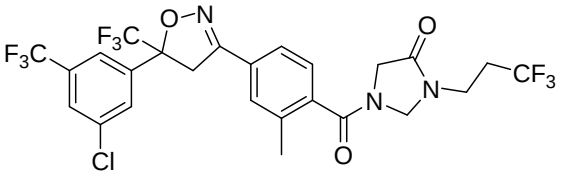


79-2 79

4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-2,6-diona En un balón de 50 mL, se colocó 4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]piperazin-2,6-diona (200 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv), 1,1,1-trifluoro-3-iodopropano (163,5 mg, 0,73 mmol, 2,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), carbonato de potasio (100,7 mg, 0,73 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 60 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 4x40 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo (85 mg) se purificó mediante HPLC preparativa. Esto resultó en 39,5 g (17%) de 4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-2,6-diona como un sólido blanco. (ES, m/z): $[M+CH_3CN]^+$ 685,0 ; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): d 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72(s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,19-4,10 (m, 5H), 3,75 (d, *J* = 17,4Hz, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 9: 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-

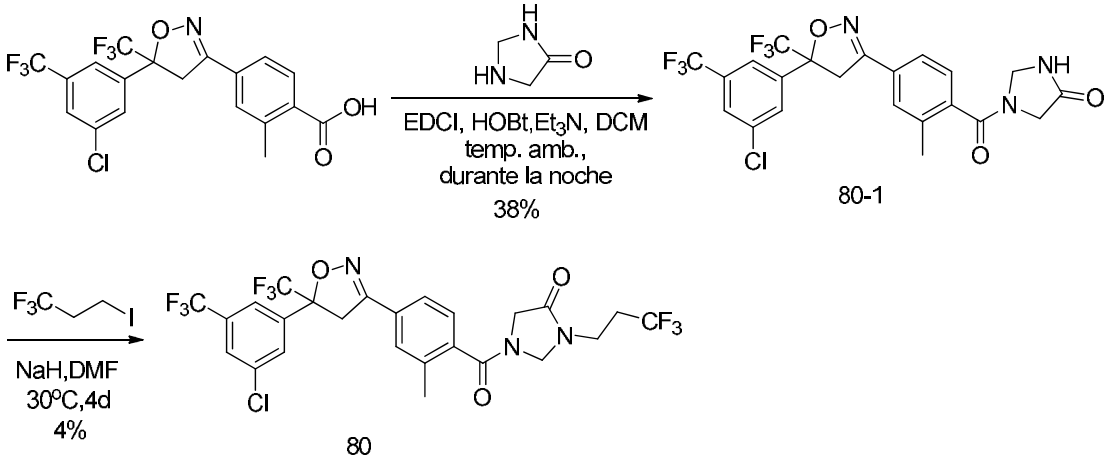
dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona, Compuesto 80.



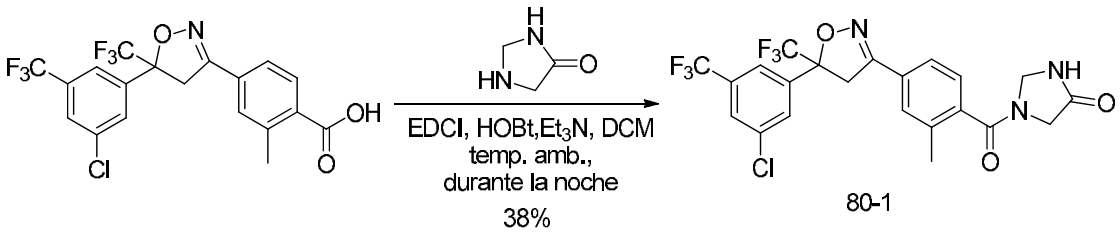
Compuesto 80

El compuesto 80 se preparó de acuerdo con el método descrito a continuación e ilustrado en el esquema 7.

Esquema 7



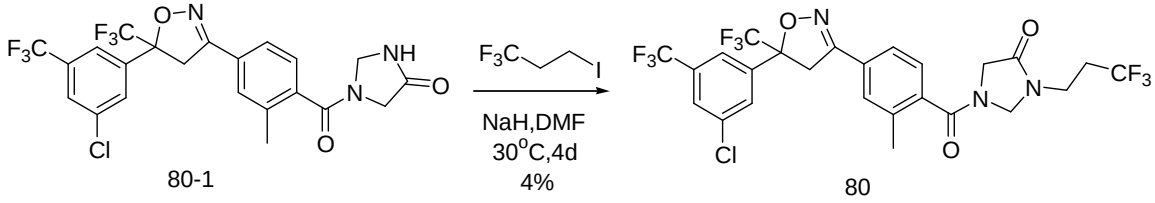
Paso 1.



1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]imidazolidin-4-ona En un balón de 100 mL, se colocó ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-

1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico (452 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (50 mL), EDCI (384 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv), HOBt (270 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv), TEA (303 mg, 2,99 mmol, 3,00 equiv), clorhidrato de imidazolidin-4-ona (135 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 mL de DCM. La mezcla resultante se lavó con 3x50 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto resultó en 200 mg (38%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]imidazolidin-4-ona como un sólido color amarillo claro.

Paso 2.

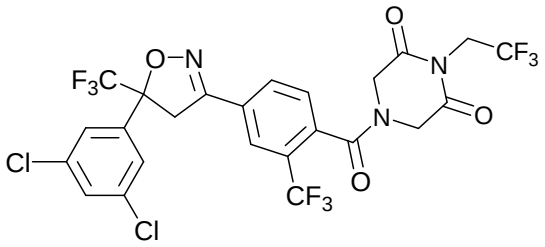


1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona

En un balón de tres bocas de 50 mL purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]imidazolidin-4-ona (200 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL). Luego se agregó hidruro de sodio (46 mg, 1,15 mmol, 3,00 equiv, 60%), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0°C. A esto se agregó 1,1,1-trifluoro-3-iodopropano (863 mg, 3,85 mmol, 10,00 equiv). La solución

resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante otros 4 días a 30°C. La reacción luego se detuvo por adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una placa de TLC con EA/PE (5:1). Esto resultó en 10,9 mg (4%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona como un semisólido color amarillo claro. (ES, *m/z*): $[M+H]^+$ 616; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) d: 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,05-4,39 (m, 3H), 3,87(s, 1H), 3,70(t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,56(t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,46-2,65(m, 3H), 2,39(s, 3H).

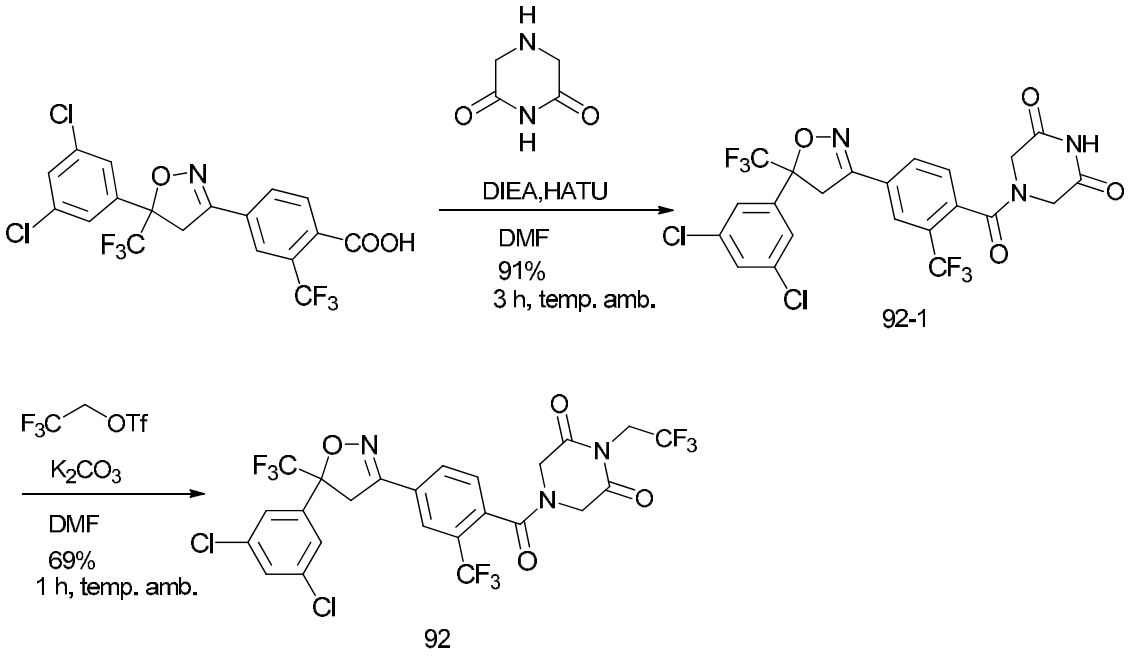
Ejemplo 10: 4-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2,6-diona, Compuesto 92.



Compuesto 92

El compuesto 92 se preparó de acuerdo con la descripción provista a continuación e ilustrada en el esquema 8.

Esquema 8



Paso 1

4-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)piperazin-2,6-diona En un balón de 50 mL, se colocó una solución de ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico (300 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 mL), HATU (483 mg, 1,27 mmol, 2,00 equiv), DIEA (164 mg, 1,27 mmol, 2,00 equiv), piperazin-2,6-diona (145 mg, 1,27 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 20°C. La solución resultante se diluyó con 50 mL de salmuera. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con PE/EA (10:1). Esto resultó en 330 mg (91%) de 4-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-

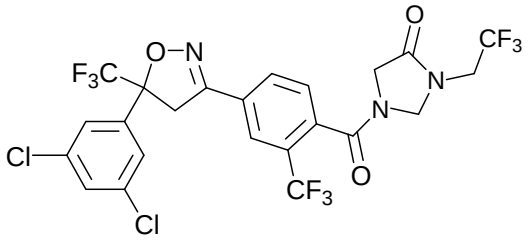
2-(trifluorometil)fenil]carbonil)piperazin-2,6-diona como un sólido blanco.

Paso 2

4-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2,6-diona

En un balón de 50 mL, se colocó una solución de 4-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)piperazin-2,6-diona (300 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL), K_2CO_3 (140 mg, 1,01 mmol, 2,00 equiv), trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (240 mg, 1,03 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 20°C. La solución resultante se diluyó con 50 mL de salmuera. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto resultó en 235,9 mg (69%) de 4-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2,6-diona como un sólido blanco opaco. (ES, *m/z*): $[M-H]^-$ 648; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) d: 8,00-8,05 (m, 2H), 7,44 - 7,53 (m, 4H), 4,94-5,01 (m, 1H), 4,68(s, 1H), 4,50 – 4,56 (m, 2H),4,10 – 4,16 (m, 3H), 3,76 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H)

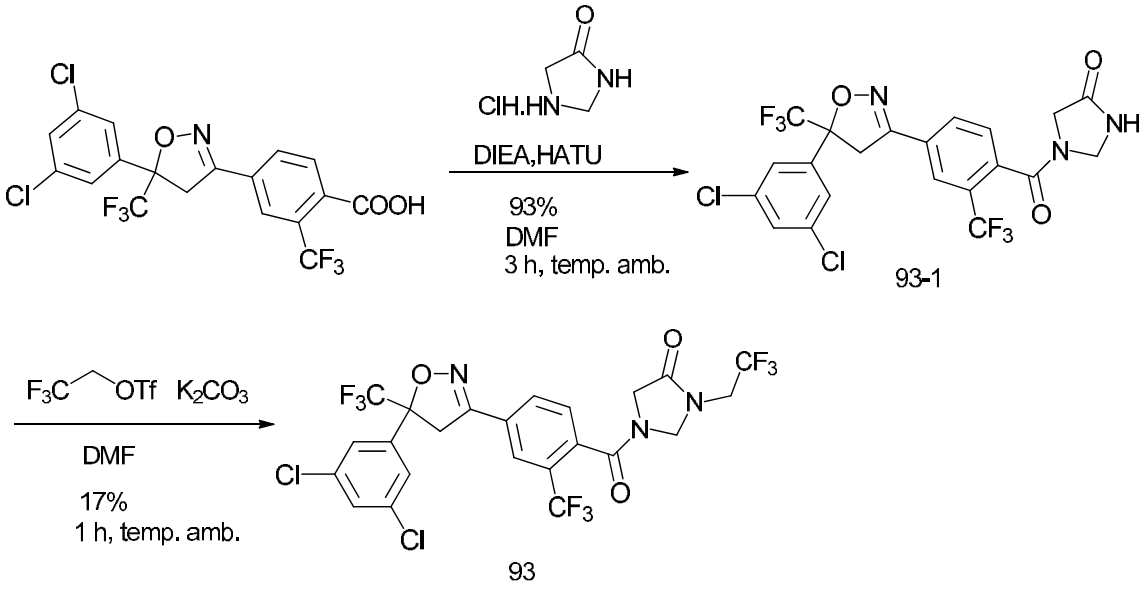
Ejemplo 11: 1-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-4-ona, Compuesto 93.



Compuesto 93

El compuesto 93 se preparó de acuerdo con la descripción provista a continuación e ilustrada en el esquema 9.

Esquema 9



Paso 1

1-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)imidazolidin-4-ona En un balón de 50 mL, se colocó una solución de ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico (300 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 mL), HATU (483 mg, 1,27 mmol, 2,00 equiv), DIEA

(164 mg, 1,27 mmol, 2,00 equiv), clorhidrato de imidazolidin-4-ona (155 mg, 1,26 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 20°C. La solución resultante se diluyó con 50 mL de salmuera. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con PE/EA (10:1). Esto resultó en 320 mg (93%) de 1-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)imidazolidin-4-ona como un aceite color amarillo claro.

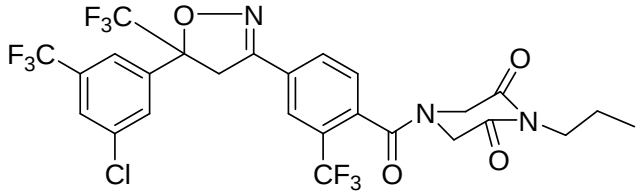
Paso 2

1-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-4-ona

En un balón de 50 mL, se colocó una solución de 1-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)imidazolidin-4-ona (300 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL), hidruro de sodio (26 mg, 1,08 mmol, 2,00 equiv), trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (260 mg, 1,12 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 20°C. La solución resultante se diluyó con 50 mL de salmuera. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto resultó en 58,8 mg (17%) de 1-([4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-4-ona como un sólido blanco opaco. (ES, *m/z*):[M-H]$^{-}$ 620; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)

d: 8,01-8,03 (m, 2H), 7,53 (s, 3H), 7,47 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,65(s, 1H),4,32(s, 1H),4,17(s, 1H),4,02-4,11 (m, 2H), 3,73-3,84(m, 2H)

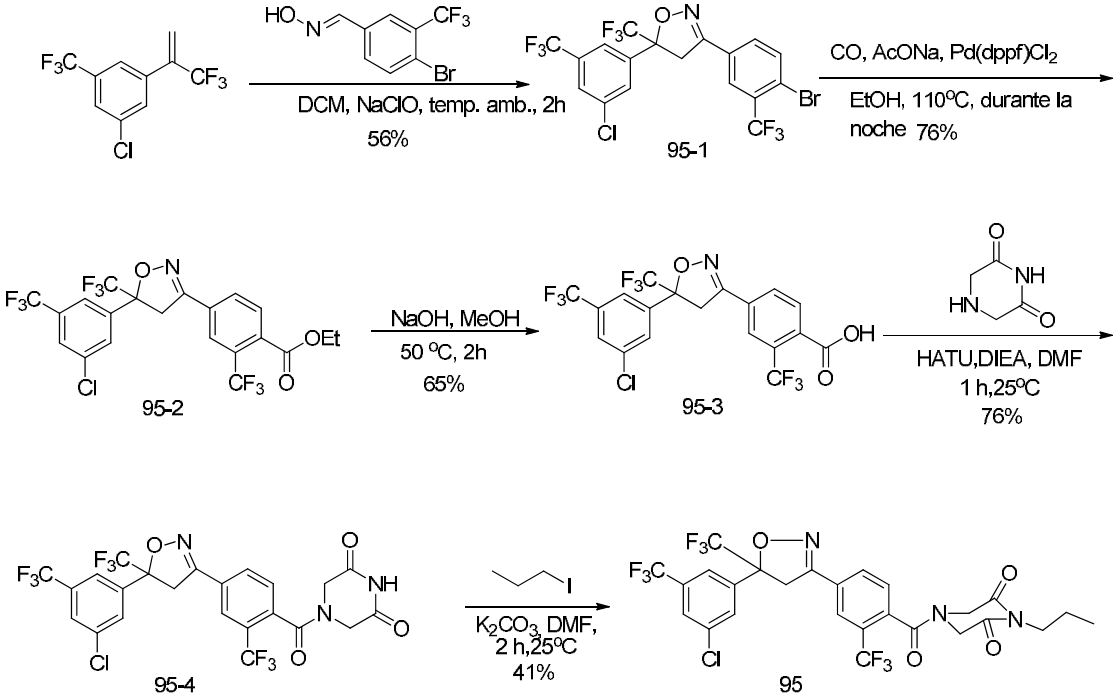
Ejemplo 12: 4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-1-propilpiperazin-2,6-diona, Compuesto 95.



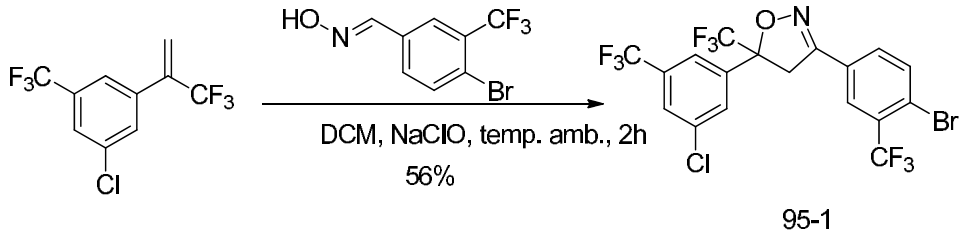
Compuesto 95

El compuesto 95 se preparó de acuerdo con la descripción provista a continuación e ilustrada en el esquema 10.

Esquema 10



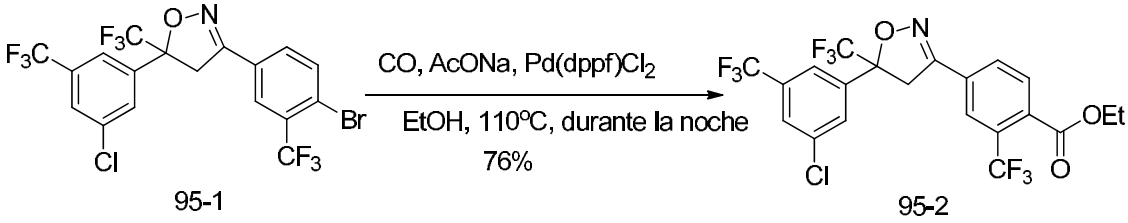
Paso 1



95-1

3-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol En un balón de 50 mL, se colocó (E)-N-[[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]metiliden]hidroxilamina (1,5 g, 5,60 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 mL), 1-cloro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (1,6 g, 5,83 mmol, 1,10 equiv), NaOCl (10 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 30 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x50 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto resultó en 1,7 g (56%) de 3-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol como un sólido color amarillo claro.

Paso 2

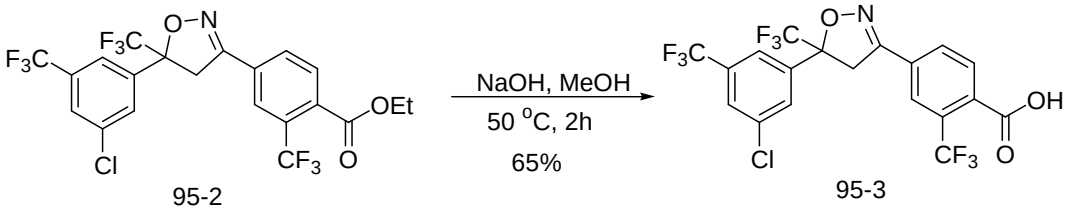


95-1 95-2

4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-

3-il]-2-(trifluorometil)benzoato de etilo En un tanque reactor para presión de 30 mL (10 atm), se colocó 3-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol (600 mg, 1,11 mmol, 1,00 equiv), etanol (20 g, 434,12 mmol, 391,15 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg, 0,05 mmol, 0,05 equiv), NaOAc (179 mg, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite bajo CO (gas). La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto resultó en 450 mg (76%) de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoato de etilo como un aceite marrón.

Paso 3

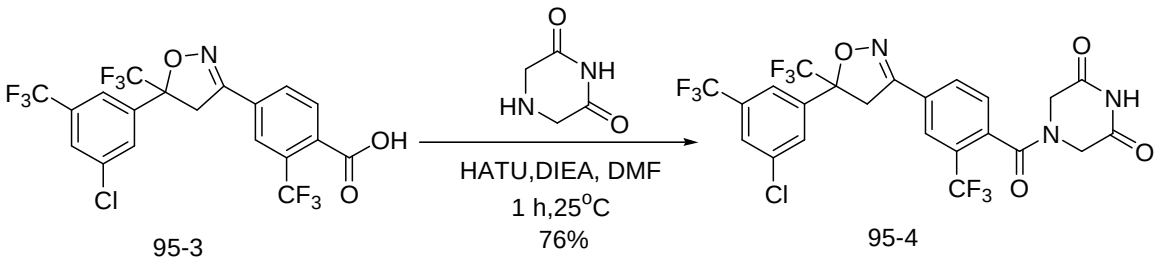


95-2 95-3

ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico En un balón de 25 mL, se colocó 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoato de etilo (680 mg, 1,27 mmol, 1,00 equiv), agua (5 mL), metanol (10 mL), LiOH (153 mg, 6,39 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con 30 mL de H_2O. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 420 mg (65%) de ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-

dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico como un sólido color amarillo claro.

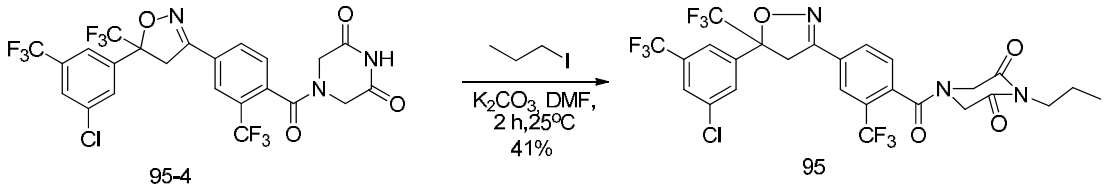
Paso 4



95-3 95-4

4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]piperazin-2,6-diona En un balón de 25 mL, se colocó ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico (70 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (3 mL), HATU (105 mg, 0,28 mmol, 2,00 equiv), DIEA (36 mg, 0,28 mmol, 1,96 equiv), piperazin-2,6-diona (32 mg, 0,28 mmol, 1,99 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25°C. La reacción luego se detuvo por adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una placa de TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto resultó en 70 mg (76%) de 4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]piperazin-2,6-diona como un aceite incoloro.

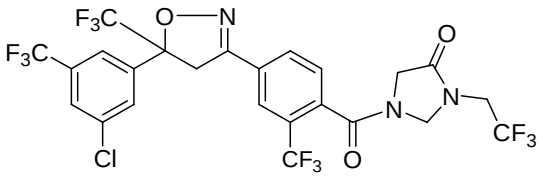
Paso 5



4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-1-propilpiperazin-2,6-diona

En un balón de 25 mL, se colocó una solución de 4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]piperazin-2,6-diona (70 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 mL), 1-iodopropano (32 mg, 0,19 mmol, 2,00 equiv), carbonato de potasio (59 mg, 0,43 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto resultó en 31 mg (41%) de 4-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-1-propilpiperazin-2,6-diona como un sólido blanco. (ES, m/z): $[M+CH_3CN]^+$ 685,0 ; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): d 7,79-7,84 (m, 2H), 7,73-7,87 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 19,4 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 18,3Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,75-3,81 (m, 3H), 1,52-1,64(m, 2H), 0,93(t, *J* = 7,2Hz, 3H).

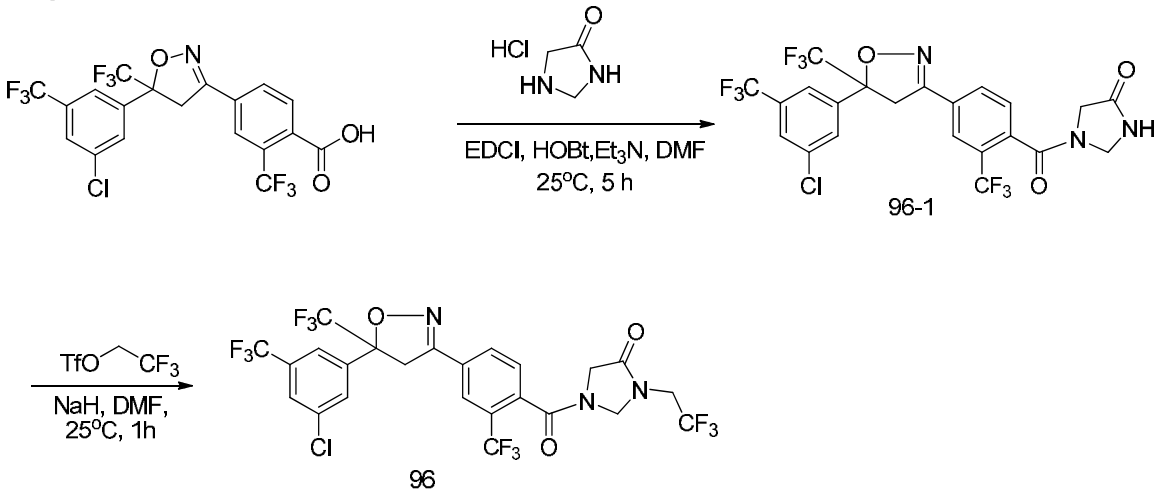
Ejemplo 13: 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-4-ona, Compuesto 96.



Compuesto 96

El compuesto 96 se preparó de acuerdo con la descripción ilustrada a continuación en el esquema 11.

Esquema 11



Paso 1

1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]imidazolidin-4-ona En un balón de 50 mL, se colocó ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (2 mL), EDCI (38 mg, 0,20 mmol, 2,00 equiv), HOBt (27 mg, 0,20 mmol, 2,02 equiv), TEA (50 mg, 0,49 mmol, 5,00 equiv), imidazolidin-4-ona (17 mg, 0,20 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 min a 25ºC. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante otras 5 h a 25ºC. La reacción luego se detuvo por adición de

10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una placa de TLC con PE/EA (1/1). Esto resultó en 50 mg (79%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]imidazolidin-4-ona como un aceite amarillo.

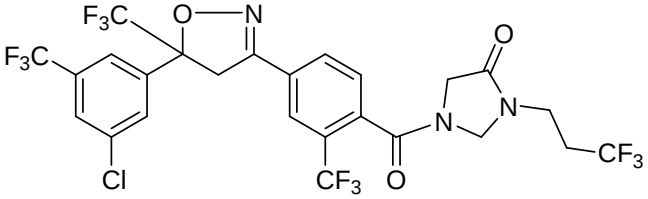
Paso 2

1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-4-ona

En un balón de 50 mL, se colocó 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]imidazolidin-4-ona (50 mg, 0,09 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (1 mL), hidruro de sodio (7 mg, 0,17 mmol, 2,00 equiv, 60%), La solución resultante se agitó durante 20 min a 25°C. Se agregó trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (40 mg, 0,17 mmol, 1,98 equiv). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una placa de TLC con PE/EA (2/1). Esto resultó en 23,7 mg (37%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)imidazolidin-4-ona como un aceite amarillo. ES, m/z): $[M+CH_3CN]^+$ 697,0 ; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$):

d8,12-8,22 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 4,01-4,31 (m, 4H), 3,93 (s, 1H).

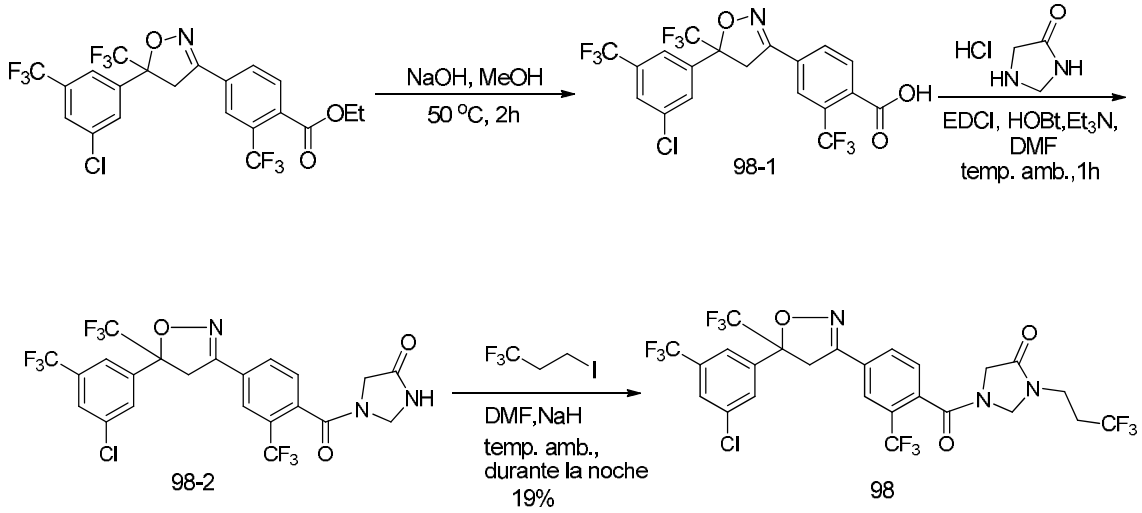
Ejemplo 14: 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona, Compuesto 98



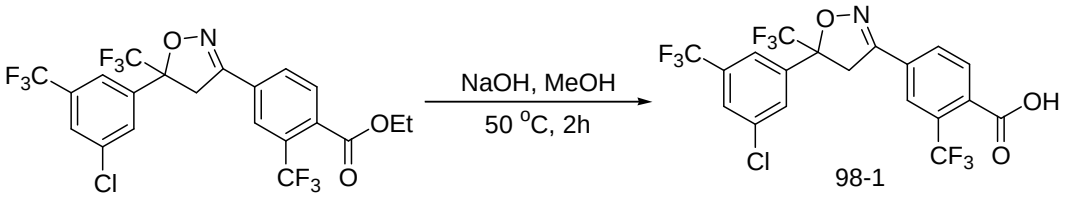
Compuesto 98

El compuesto 98 se preparó de acuerdo con la descripción provista a continuación e ilustrada en el esquema 12.

Esquema 12



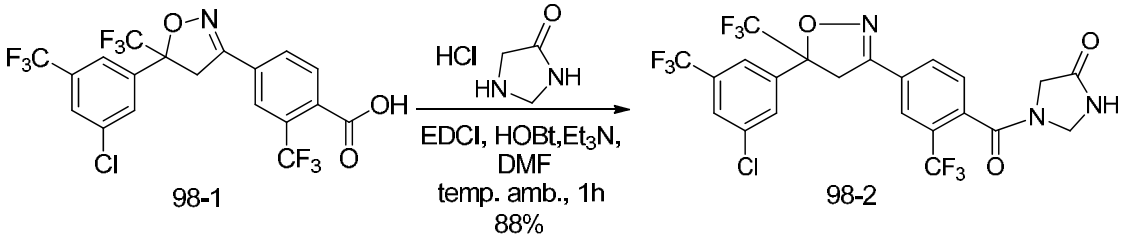
Paso 1



ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico

En un balón de 100 mL, se colocó una solución de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoato de etilo (400 mg, 0,75 mmol, 1,00 equiv) en metanol (5 mL), una solución de hidróxido de sodio (400 mg) en agua (5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C. El valor del pH de la solución se ajustó a 5 con cloruro de hidrógeno (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 2x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 380 mg (crudo) de ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico como un aceite amarillo.

Paso 2

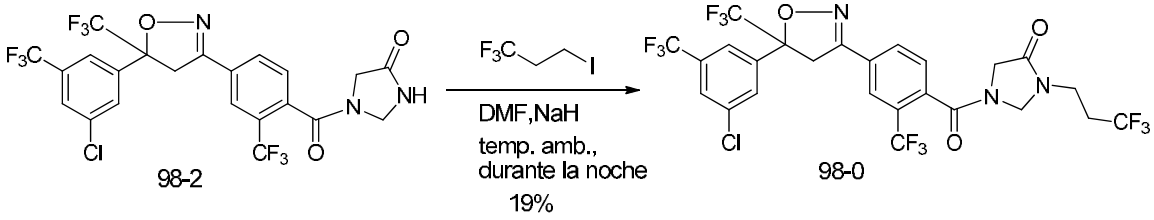


1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]imidazolidin-4-ona

En un balón de 25 mL, se colocó una solución de ácido 4-[5-[3-cloro-5-

(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)benzoico (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (2 mL), imidazolidin-4-ona (34 mg, 0,39 mmol, 2,00 equiv), HATU (150 mg, 0,39 mmol, 2,00 equiv), DIEA (51 mg, 0,39 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:0). Esto resultó en 100 mg (88%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]imidazolidin-4-ona como un aceite amarillo.

Paso 3

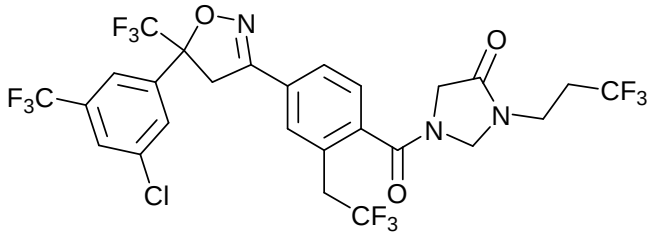


1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona

En un balón de 50 mL, se colocó una solución de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]imidazolidin-4-ona (80 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 ml), hidruro de sodio (11 mg, 0,28 mmol, 2,00

equiv, 60%), 1,1,1-trifluoro-3-iodopropano (153 mg, 0,68 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto resultó en 17,8 mg (19%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona como un sólido color amarillo claro. (ES, m/z): $[M+CH_3CN]^+$ 711,0 ; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): d8,12-8,22 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 5,4Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 5,1Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,16-4,47 (m, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,57-3,74 (m, 2H),2,39-2,67(m, 2H).

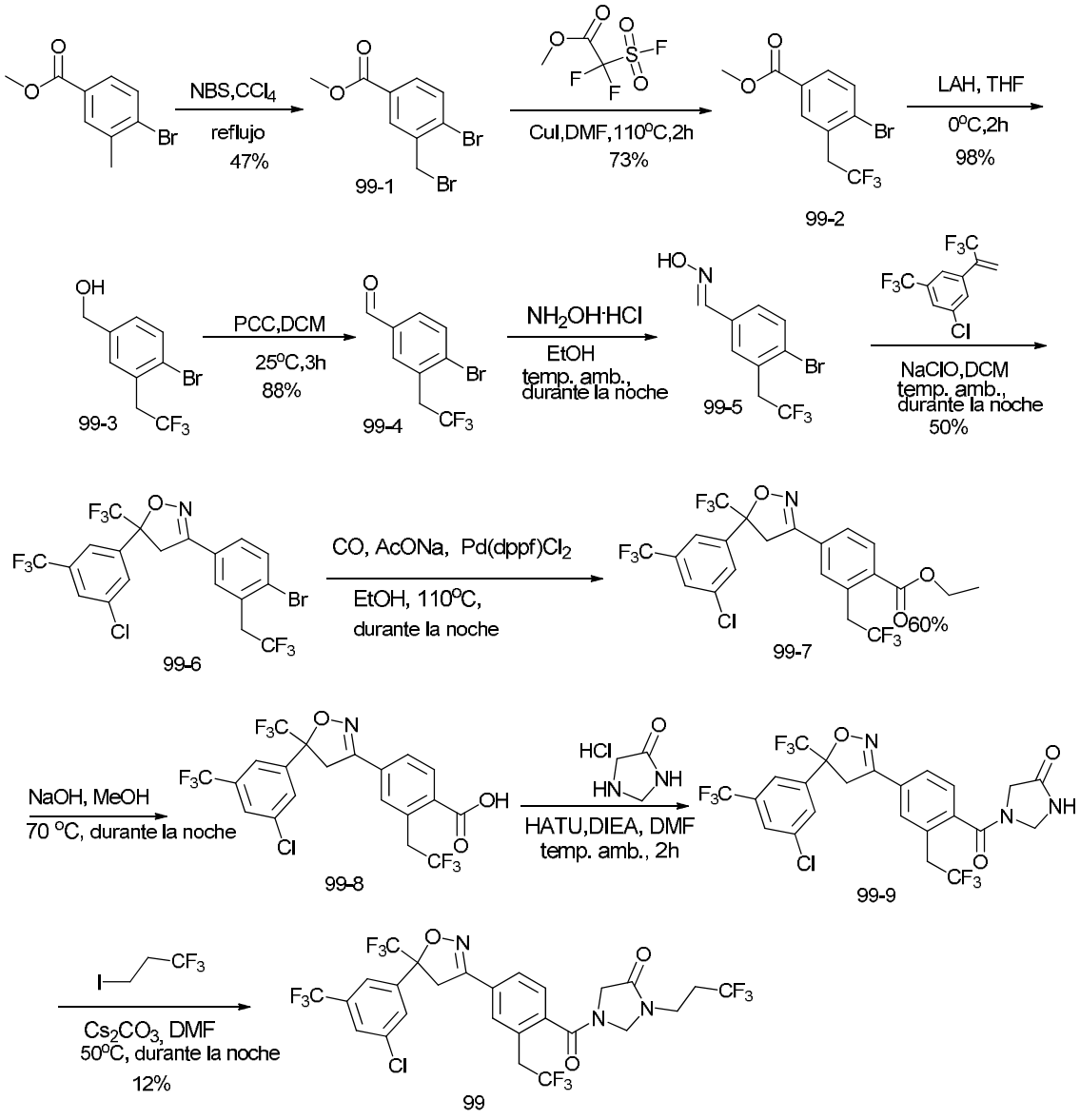
Ejemplo 15: 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona, Compuesto 99.



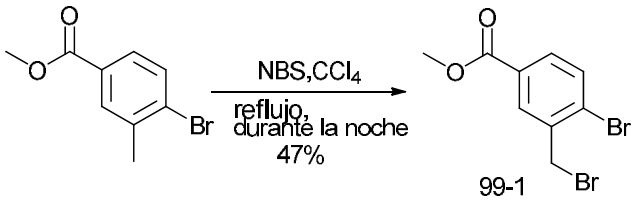
Compuesto 99

El compuesto 99 se preparó de acuerdo con la descripción provista a continuación e ilustrada en el esquema 13.

Esquema 13


NBS,CCl4
reflujo
47%
99-1
CuI,DMF,110°C,2h
73%
99-2
LAH, THF
0°C,2h
98%
PCC,DCM
25°C,3h
88%
99-3
99-4
NH2OH·HCl
EtOH
temp. amb.,
durante la noche
99-5
NaClO,DCM
temp. amb.,
durante la noche
50%
99-6
CO, AcONa, Pd(dppf)Cl2
EtOH, 110°C,
durante la noche
60%
99-7
NaOH, MeOH
70 °C, durante la noche
99-8
HATU,DIEA, DMF
temp. amb., 2h
99-9
Cs2CO3, DMF
50°C, durante la noche
12%
99

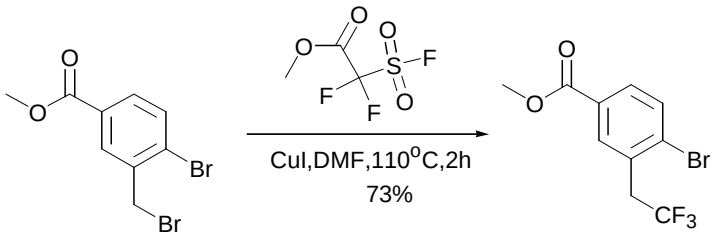
Paso 1


NBS,CCl4
reflujo,
durante la noche
47%
99-1

4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo

En un balón de 500 mL, se colocó una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (10 g, 43,65 mmol, 1,00 equiv) en CCl_4 (150 ml), NBS (8,12 g, 45,62 mmol, 1,05 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche bajo una lámpara incandescente de 100w. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:10). Esto resultó en 6 g (47%) de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo como un sólido blanco opaco.

Paso 2



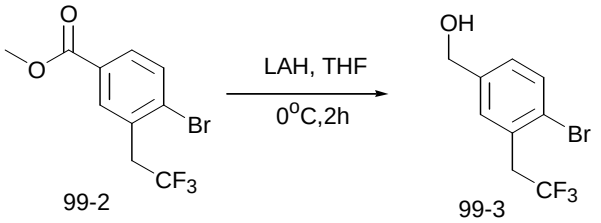
99-1 99-2

4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)benzoato de metilo

En un balón de 50 mL purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (2 g, 6,49 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 mL), CuI (2,5 g, 13,13 mmol, 2,00 equiv), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2,5 g, 13,01 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110°C. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x30 mL de agua. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:10). Esto resultó en 1,4 g

(73%) de 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)benzoato de metilo como un aceite amarillo.

Paso 3

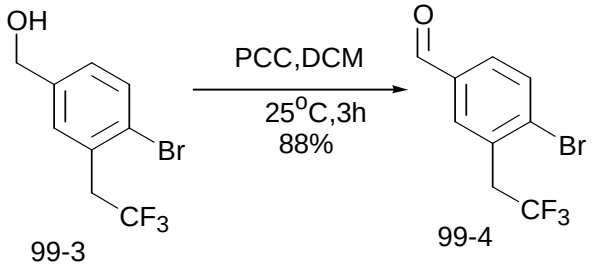


99-2 99-3

[4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]metanol

En un balón de 100 mL, se colocó una solución de 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)benzoato de metilo (900 mg, 3,03 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (30 mL). Luego se agregó LAH (231 mg, 6,09 mmol, 2,00 equiv), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0°C. La reacción luego se detuvo por adición de 5 g de sulfato de sodio.10H_2O. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 800 mg (98%) de [4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]metanol como un aceite amarillo.

Paso 4



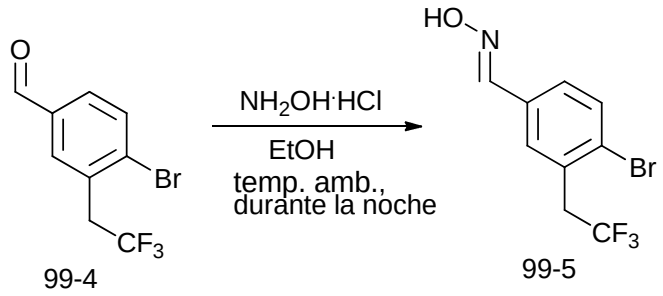
99-3 99-4

4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)benzaldehído

En un balón de 100 mL, se colocó una solución de [4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]metanol (800 mg, 2,97 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL), PCC (1,3 g, 6,03 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó

durante 3 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:10). Esto resultó en 700 mg (88%) de 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)benzaldehído como un aceite amarillo.

Paso 5

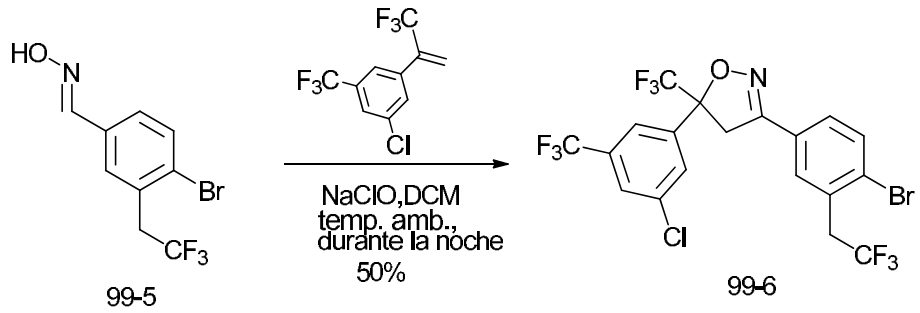


99-4 99-5

N-[[4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]metiliden]hidroxilamina

En un balón de 100 mL, se colocó una solución de 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)benzaldehído (700 mg, 2,62 mmol, 1,00 equiv) en etanol:H_2O (20:5 mL), NH_2OH. cloruro de hidrógeno (235 mg, 3,41 mmol, 1,30 equiv), NaOAc (279 mg, 3,40 mmol, 1,30 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 700 mg (crudo) de N-[[4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]metiliden]hidroxilamina como un aceite amarillo.

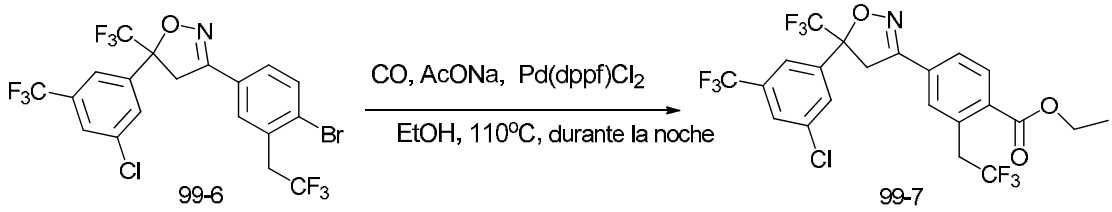
Paso 6



3-[4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol

En un balón de 100 mL, se colocó 1-cloro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (680 mg, 2,48 mmol, 1,00 equiv), una solución de N-[[4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]metiliden]hidroxilamina (700 mg, 2,48 mmol, 1,10 equiv) en diclorometano (20 mL), NaClO (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:10). Esto resultó en 600 mg (50%) de 3-[4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol como un aceite amarillo.

Paso 7

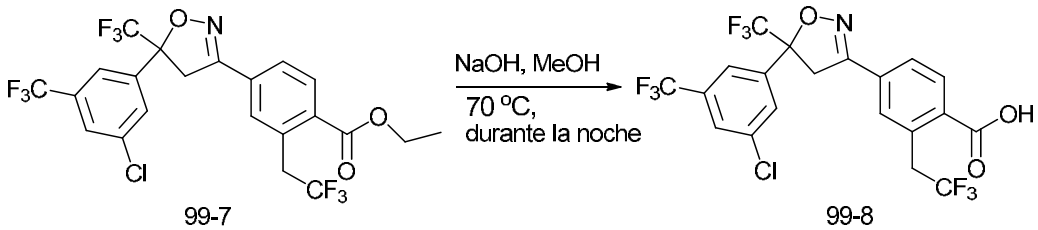


4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-

3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzoato de etilo

En un tanque reactor para presión de 50 mL (10 atm), se colocó 3-[4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol (600 mg, 1,08 mmol, 1,00 equiv), etanol (20 mL), $Pd(dppf)Cl_2$ (158 mg, 0,22 mmol, 0,20 equiv), NaOAc (177 mg, 2,16 mmol, 2,00 equiv), CO (10 atm). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:10). Esto resultó en 300 mg (46%) de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzoato de etilo como un aceite amarillo.

Paso 8



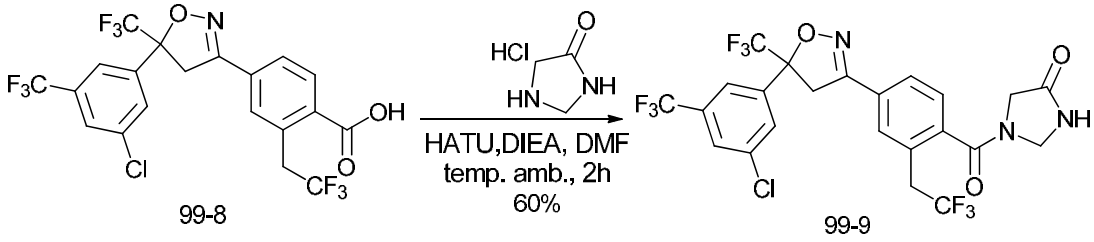
99-7 99-8

ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzoico

En un tanque reactor para presión de 50 mL (10 atm), se colocó 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzoato de etilo (300 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv), metanol (5 mL), hidróxido de sodio (600 mg, 15,00 mmol, 13,69 equiv), agua (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 70°C. El valor del pH de la solución se ajustó a 5 con cloruro de hidrógeno (3 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera. La mezcla

se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 200 mg (crudo) de ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzoico como un aceite amarillo.

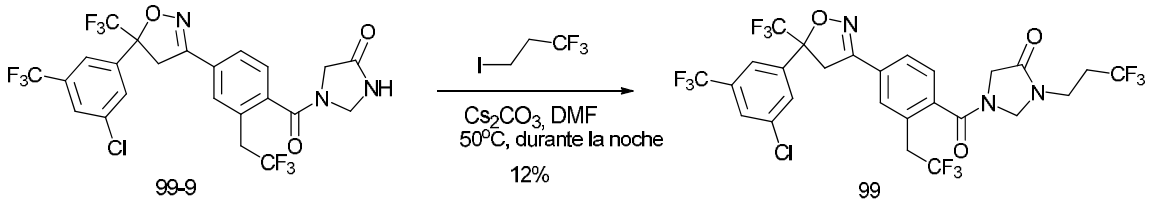
Paso 9



1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)carbonil]imidazolidin-4-ona

En un balón de 25 mL, se colocó ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzoico (200 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), HATU (292 mg, 0,77 mmol, 2,00 equiv), DIEA (99 mg, 0,77 mmol, 1,94 equiv), clorhidrato de imidazolidin-4-ona (94 mg, 0,77 mmol, 1,98 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una placa de TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1). Esto resultó en 150 mg (60%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)carbonil]imidazolidin-4-ona como un aceite amarillo.

Paso 10

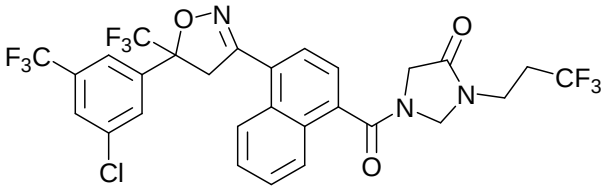


1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona

En un balón de 25 mL, se colocó 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)carbonil]imidazolidin-4-ona (150 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), 1,1,1-trifluoro-3-iodopropano (114 mg, 0,51 mmol, 2,01 equiv), Cs_2CO_3 (166 mg, 0,51 mmol, 1,98 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una placa para TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto resultó en 22,3 mg (12%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona como un sólido color amarillo claro. (ES, m/z): $[M+CH_3CN]^-$ 726,0 ; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): d7,86-7,98 (m, 5H), 7,63 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,15-4,42 (m, 3H), 3,57-3,92 (m, 5H),2,40-2,66(m, 2H).

Ejemplo 16: 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]naftalen-1-il)carbonil]-3-(3,3,3-

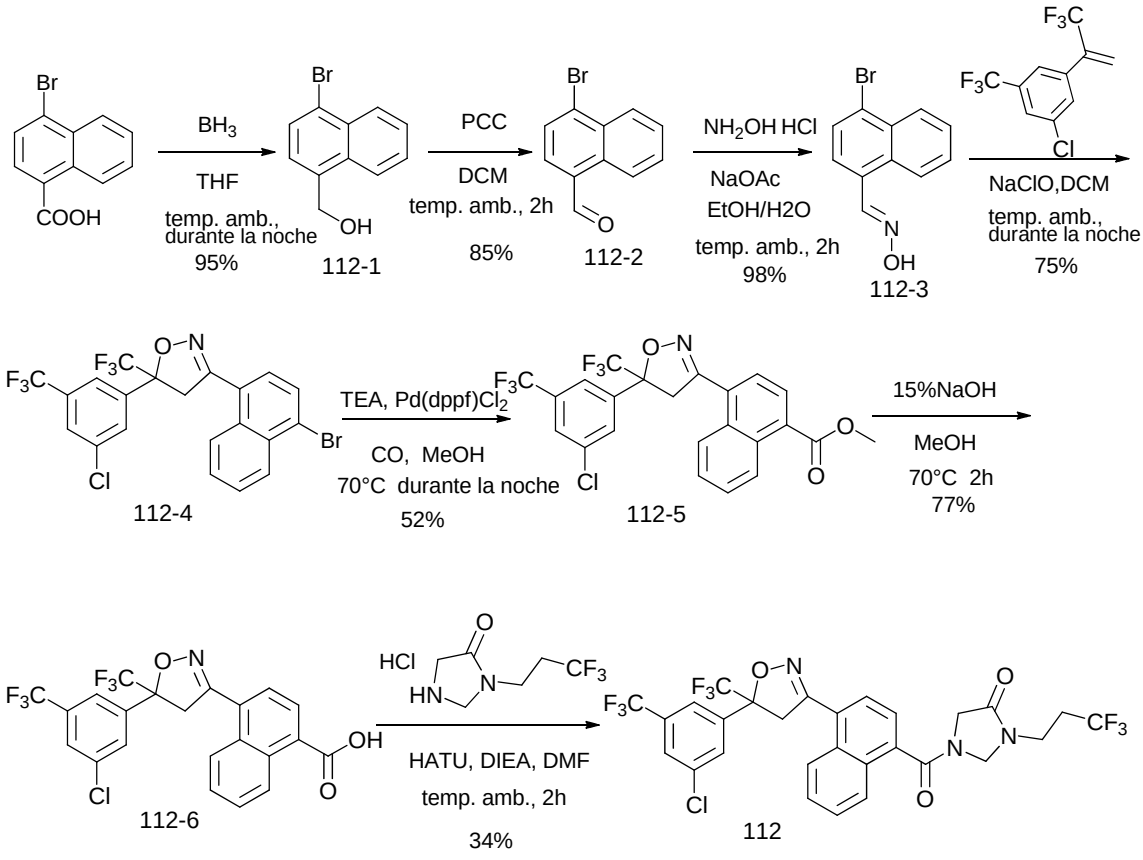
trifluoropropil)imidazolidin-4-ona, Compuesto 112.



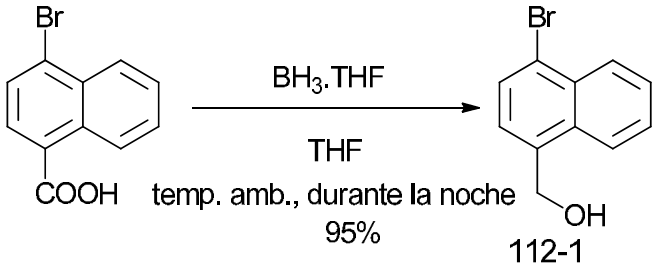
Compuesto 112

El compuesto 112 se preparó usando el método descrito a continuación e ilustrado en el esquema 14:

Esquema 14

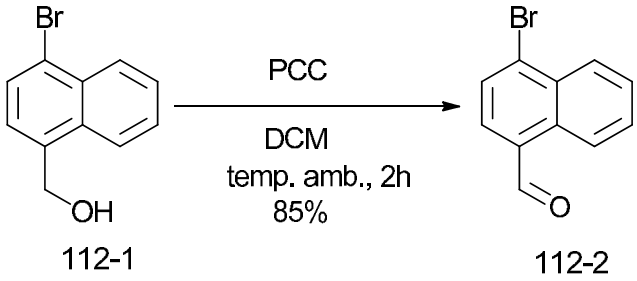


Paso 1.



(4-bromonaftalen-1-il)metanol En un balón de tres bocas de 250 mL, se colocó tetrahidrofurano (200 mL), ácido 4-bromonaftalen-1-carboxílico (7 g, 27,88 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó BH_3.THF (55,7 mL, 2,00 equiv) por goteo con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de cloruro de hidrógeno. El pH se ajustó a 6. La solución resultante se diluyó con 200 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 3x100 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se lavó con 30 mL de n-hexano. Esto resultó en 6,3 g (95%) de (4-bromonaftalen-1-il)metanol como un sólido blanco.

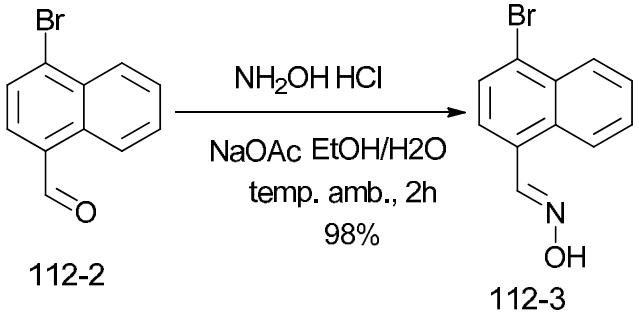
Paso 2.



4-bromonaftalen-1-carbaldehído En un balón de 250 mL, se colocó diclorometano (150 mL), (4-bromonaftalen-1-il)metanol (6,3 g, 26,57 mmol, 1,00 equiv), PCC (11,4 g, 183,72 mmol, 2,00 equiv) y 20g de dióxido de silicio. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel

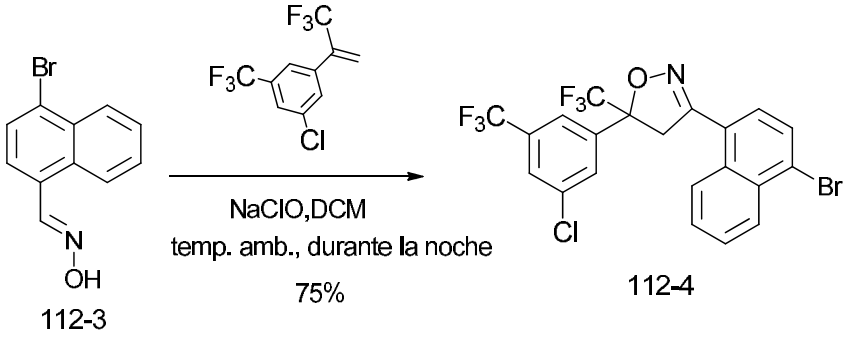
de sílice y se lavó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10-1/5). Esto resultó en 5,3 g (85%) de 4-bromonaftalen-1-carbaldehído como un sólido blanco.

Paso 3.



(E)-N-[(4-bromonaftalen-1-il)metiliden]hidroxilamina En un balón de 250 mL, se colocó etanol (100 mL), agua (40 mL), 4-bromonaftalen-1-carbaldehído (4,3 g, 18,29 mmol, 1,00 equiv), clorhidrato de hidroxilamina (1,52 g, 21,87 mmol, 1,20 equiv), acetato de sodio (2,25 g, 27,43 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavó con suficiente agua. El sólido se secó en un horno bajo presión reducida. Esto resultó en 4,5 g (98%) de (E)-N-[(4-bromonaftalen-1-il)metiliden]hidroxilamina como un sólido blanco.

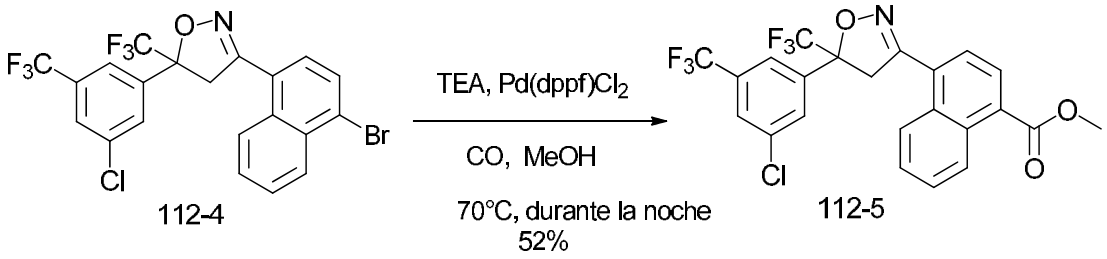
Paso 4.



3-(4-bromonaftalen-1-il)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-

4,5-dihidro-1,2-oxazol En un balón de 250 mL purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (100 mL), (E)-N-[(4-bromonaftalen-1-il)metiliden]hidroxilamina (4,5 g, 17,99 mmol, 1,00 equiv), 1-cloro-3-(trifluorometil)-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (4,9 g, 17,84 mmol, 1,00 equiv), clorosilsodio (30 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con 3x20 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron y se lavó con 3x40 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10-1/5). Esto resultó en 7,1 g (75%) de 3-(4-bromonaftalen-1-il)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol como un sólido blanco opaco.

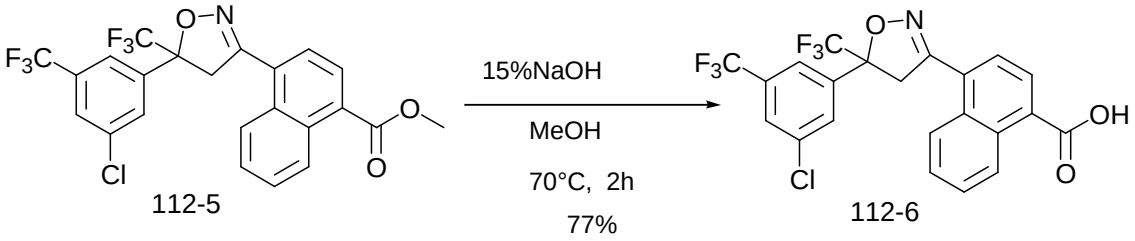
Paso 5.



4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]naftalen-1-carboxilato de metilo En un tanque reactor para presión de 50 mL (10 atm), se colocó metanol (10 mL), 3-(4-bromonaftalen-1-il)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol (400 mg, 0,77 mmol, 1,00 equiv), TEA (232 mg, 2,29 mmol, 30,00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (56 mg, 0,08 mmol, 0,10 equiv), CO (10atm). La solución resultante se agitó durante la noche a 70°C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se enfrió. La

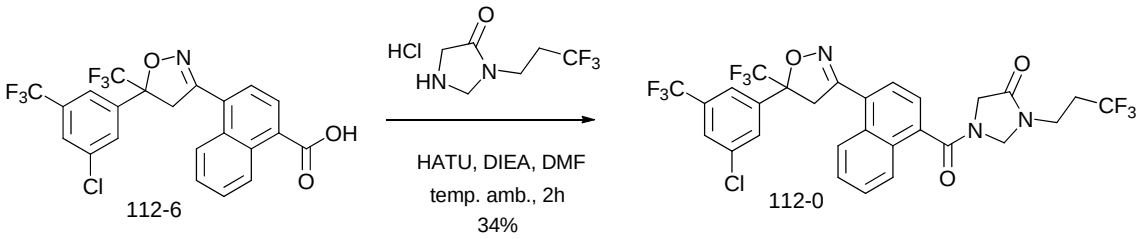
mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:PE=1/20). Esto resultó en 200 mg (52%) de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]naftalen-1-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.

Paso 6.



ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]naftalen-1-carboxílico En un balón de 50 mL, se colocó metanol (20 mL), 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]naftalen-1-carboxilato de metilo (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), NaOH al 15% (5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 70°C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavó con 10mL de H_2O. Luego el sólido se secó bajo luz infrarroja. Esto resultó en 150 mg (77%) de ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]naftalen-1-carboxílico como un sólido blanco.

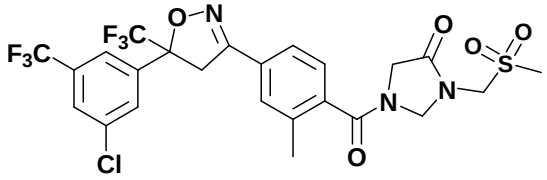
Paso 7.



1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]naftalen-1-il)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona

En un balón de 50 mL purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó N,N-dimetilformamida (10 mL), ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]naftalen-1-carboxílico (70 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv), HATU (74 mg, 0,19 mmol, 4,00 equiv), DIEA (218 mg, 1,69 mmol, 4,00 equiv), 3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona (31 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Esto resultó en 32 mg (34%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]naftalen-1-il)carbonil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona como un sólido marrón claro. (ES, *m/z*): 693 $[M+41]^+$; (300MHz, CD_3OD, *ppm*): d 8,98-8,95 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 3H),7,92-7,85 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,88-4,52 (m, 2H), 4,36-4,29 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,73 (t, J=6,6Hz, 1H), 3,50 (t, J=7,5Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H).

Ejemplo 17: 1-[(4-[5-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-(metansulfonilmetil)imidazolidin-4-ona, Compuesto 114.

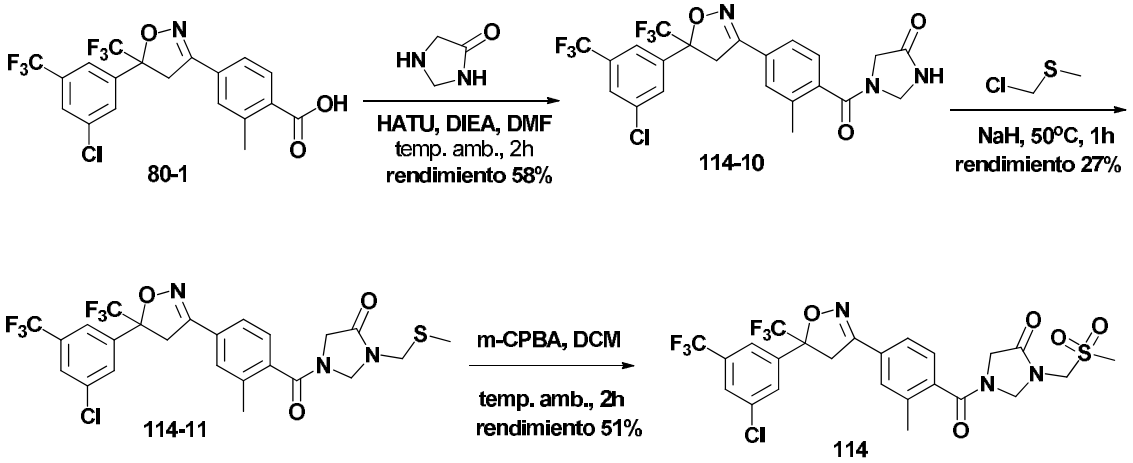


Compuesto 114

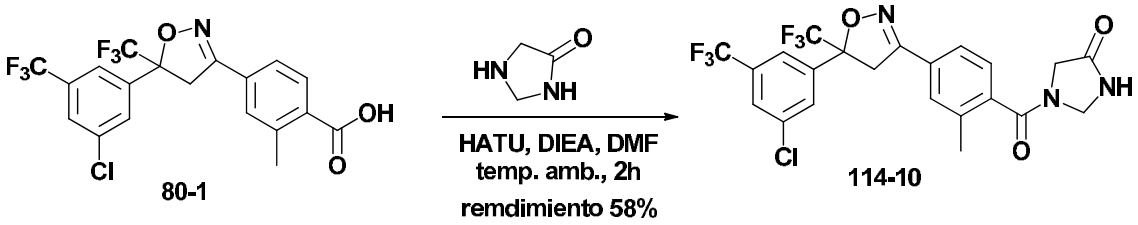
El compuesto 114 se preparó usando el método descrito a continuación e

ilustrado en el Esquema 15:

Esquema 15



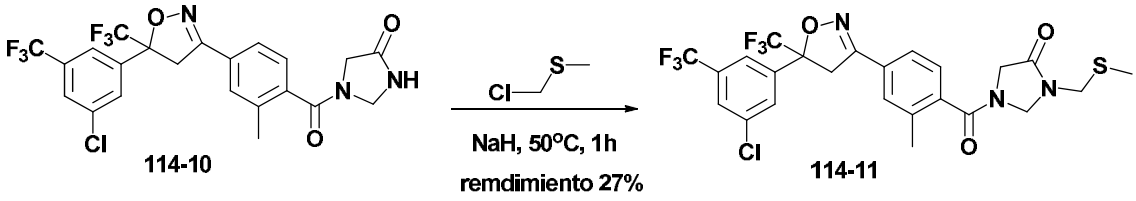
Paso 1.



1-[(4-[5-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]imidazolidin-4-ona En un balón de 100 mL, se colocó ácido 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico (900 mg, 1,99 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), HATU (1,1 g, 2,89 mmol, 1,45 equiv), DIEA (770 mg, 5,96 mmol, 2,99 equiv), clorhidrato de imidazolidin-4-ona (489 mg, 3,99 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las fases

orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de salmuera. La fase orgánica resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/10). Esto resultó en 600 mg (58%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]imidazolidin-4-ona como un sólido color amarillo claro.

Paso 2.

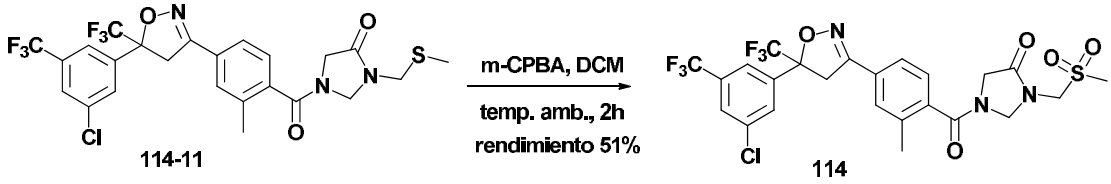


1-[(4-[5-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-[(metilsulfanil)metil]imidazolidin-4-ona

En un balón de 100 mL purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]imidazolidin-4-ona (200 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (10 mL), hidruro de sodio (30 mg, 0,75 mmol, 2,00 equiv, 60%), cloro(metilsulfanil)metano (149 mg, 1,54 mmol, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 50°C. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó a una placa de gel de sílice para TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto resultó en 60 mg (27%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-[(metilsulfanil)metil]imidazolidin-4-ona como un aceite

amarillo.

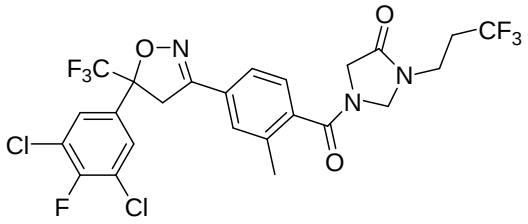
Paso 3.



1-[(4-[5-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-(metansulfonilmetil)imidazolidin-4-ona

En un balón de 100 mL purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-[(metilsulfanil)metil]imidazolidin-4-ona (50 mg, 0,09 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), m-CPBA (44 mg, 0,25 mmol, 2,96 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto resultó en 27 mg (51%) de 1-[(4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil)carbonil]-3-(metansulfonilmetil)imidazolidin-4-ona como un sólido blanco opaco. (ES, *m/z*): $[M+CH_3CN+H]^+$ 653; ^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz) d: 7,96 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,03 (m, 3H), 2,41 (s, 3H).

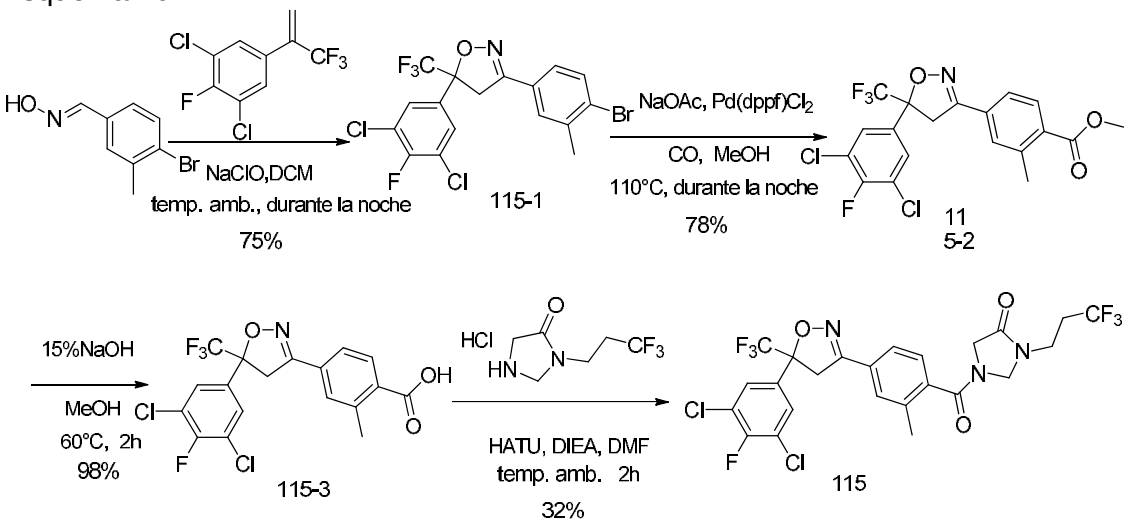
Ejemplo 18: 1-([4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil]carbonil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona, Compuesto 115.



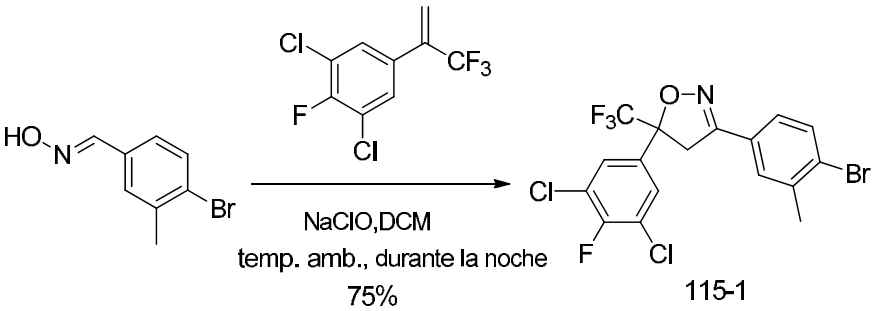
Compuesto 115

El compuesto 115 se preparó usando el método descrito a continuación e ilustrado en el Esquema 16:

Esquema 16



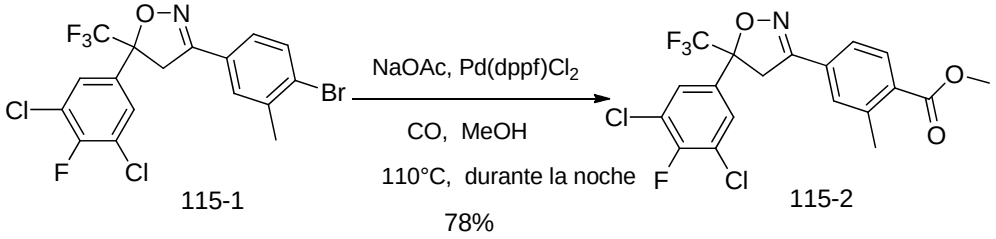
Paso 1.



3-(4-bromo-3-metilfenil)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol En un balón de 50 mL purgado y mantenido en una

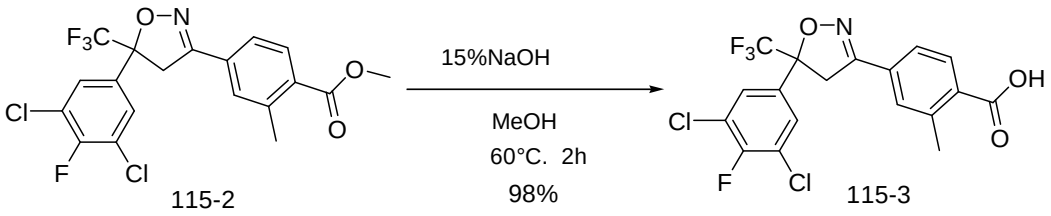
atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (10 mL), (E)-N-[(4-bromo-3-metilfenil)metiliden]hidroxilamina (50 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv), 1,3-dicloro-2-fluoro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (60 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv), clorosilsodio (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 mL de DCM. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 82 mg (75%) de 3-(4-bromo-3-metilfenil)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol como un sólido blanco.

Paso 2.



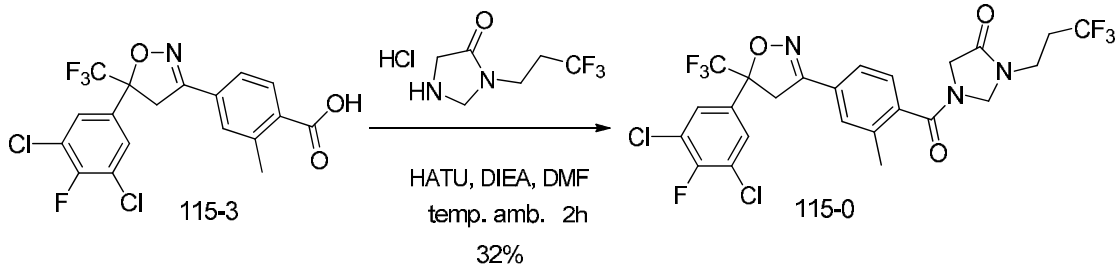
4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoato de metilo En un tanque reactor para presión de 30 mL (20 atm), se colocó metanol (10 mL), 3-(4-bromo-3-metilfenil)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol (80 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), acetato de sodio (41 mg, 0,50 mmol, 3,00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 0,02 mmol, 0,10 equiv), CO (20atm). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se enfrió. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:PE= 10:1). Esto resultó en 60 mg (78%) de 4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoato de metilo como un aceite incoloro.

Paso 3.



ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico En un balón de 50 mL, se colocó metanol (5 mL), 4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoato de metilo (60 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv), NaOH al 15% (2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60°C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 3~4 con cloruro de hidrógeno (3 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x5 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 57 mg (98%) de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico como un sólido blanco.

Paso 4.



1-([4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil]carbonil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona En un

balón de 50 mL purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó N,N-dimetilformamida (2 mL), ácido 4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilbenzoico (50 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv), HATU (174 mg, 0,46 mmol, 4,00 equiv), DIEA (60 mg, 0,46 mmol, 4,00 equiv), 3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona (25 g, 137,25 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Esto resultó en 22,1 mg (32%) de 1-([4-[5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metilfenil]carbonil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazolidin-4-ona como un sólido blanco. 641 $[Ms+CH_3CN+H]^+$; (300MHz, CD_3OD, *ppm*): d7,77-7,64 (m, 4H), 7,45-7,28 (m, 1H), 5,12-4,69 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,87-3,54 (m, 2H), 3,14-2,87 (m, 3H), 2,70-2,31 (m, 4H).

Actividad biológica contra los parásitos

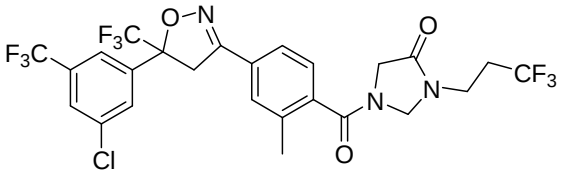
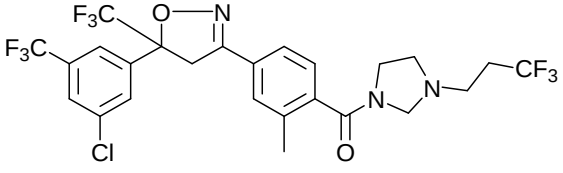
Ejemplo 19: Eficacia de los compuestos contra pulgas después de ingestión.

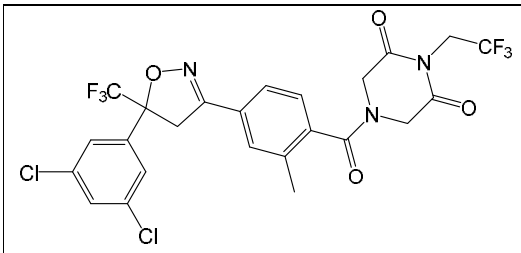
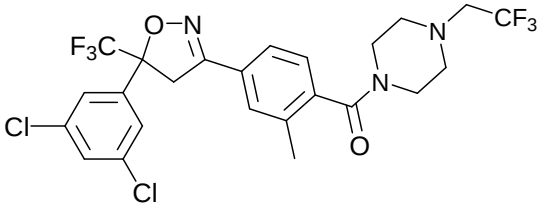
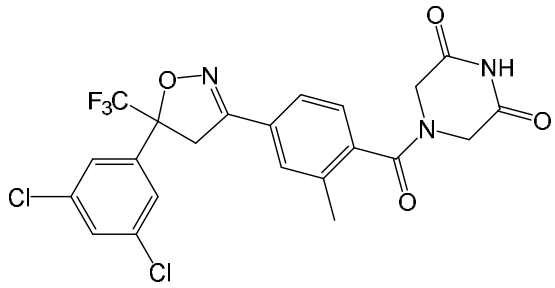
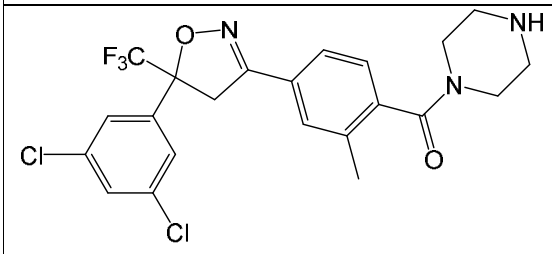
Se rellenó un recipiente de prueba cilíndrico con 10 *Ctenocephalides felis* adultas. Se cerró un pocillo cilíndrico en un extremo con película flexible autosellable y se colocó en la parte superior del recipiente de prueba en una posición tal que las pulgas pudiesen agujerear la película y alimentarse de los contenidos del cilindro. Luego se agregó con pipeta la solución del compuesto de prueba a sangre bovina, y se agregó al pocillo. Se mantuvo la parte del recipiente con las *Ctenocephalides felis* entre 20 y 22°C y entre 40 y 60% de humedad relativa, mientras que la parte que contenía la sangre tratada se mantuvo a 37°C entre 40 y 60% de humedad relativa. La evaluación se llevó a cabo 72 horas después de la aplicación en comparación con controles sin

tratar. Usando esta prueba, se halló que los compuestos 69, 77, 84, 95, 82, 92, 87, 83, 100, 114, 54 y 72 tienen valores de EC_{50} = 10 partes por millón (ppm). Se halló que los compuestos 90, 98, 99, 96, 97, 94, 91, 93, 61, 70, 78, 67 y 68 tienen valores de EC_{50} = 1 ppm; y se halló que los compuestos 80, 89, 88, 57, 71, 74, 75, 76, 112 y 115 tienen valores de EC_{50} = 0,1 ppm.

Ejemplo 20: Efecto del sustituyente de carbonilo

Se halló que la inclusión de por lo menos un sustituyente de carbonilo en el anillo heterocíclico que contiene dinitrógeno de los compuestos de fórmula (I) resultó en un aumento sorprendente de la eficacia contra las pulgas. Con respecto a esto, se comparó la eficacia de los compuestos de la invención que tienen por lo menos un grupo carbonilo en el Anillo D contra pulgas con la eficacia de los correspondientes compuestos que no están sustituidos con un grupo carbonilo en el Anillo D usando el método del Ejemplo 19. La tabla siguiente demuestra el sorprendente efecto de la sustitución sobre el Anillo D.

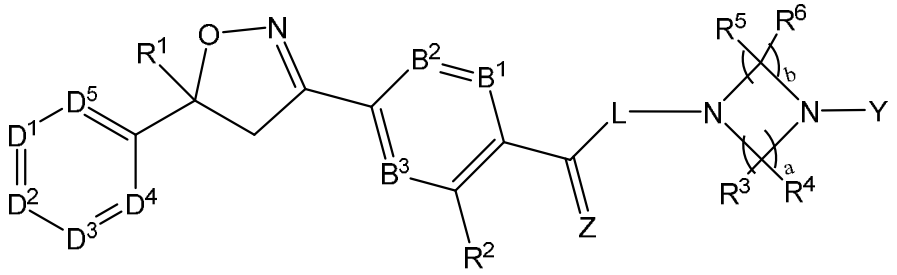
Compuesto	**EC_{50} (ppm)**
 80	< 0,1
 100	1-10

 9	< 0,1
 102	10-20
 09-10	< 0,1
 18-3	1-10

Habiendo descrito en detalle las formas de realización preferidas de la presente invención, ha de comprenderse que la invención definida por los párrafos previos no se limita a los detalles particulares que se establecen en la descripción previa, ya que son posibles muchas variaciones evidentes de los mismos sin alejarse del espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto isoxazolina antiparasitario y pesticida CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I):



(I)

donde:

cada uno de D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 es en forma independiente N o C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5, respectivamente, con la condición de que como máximo solamente tres de D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 pueden ser simultáneamente N;

R^1 es halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio o haloalquiltio;

A^1, A^2, A^3, A^4 y A^5 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, -CN o -NO_2;

B^1, B^2 y B^3 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino,

dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo, –CN o $–NO_2$; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando $-CH_2CH_2CH_2-$, -CH=CH-CH=CH-, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-OCH_2O-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-SCH_2S-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2S-$, -OCH=N- o -SCH=N-,

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxi, alcoxi, amino, alquil- o dialquilamino, –CN o $–NO_2$;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

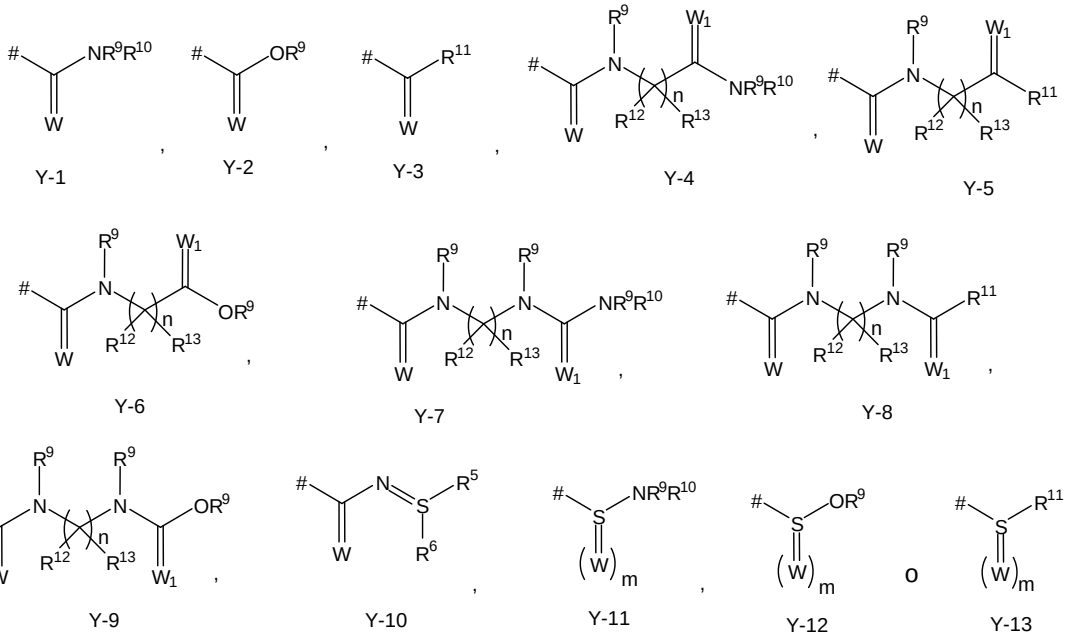
R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W;

R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

Y es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo

o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$- o -CN; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde cada R^9, R^{10} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino,

dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W;

W, W_1 y Z son en forma independiente O, S o NR^7;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

a es 1, 2 o 3;

b es 1, 2 o 3;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

2. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son en cada caso respectivamente C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5.

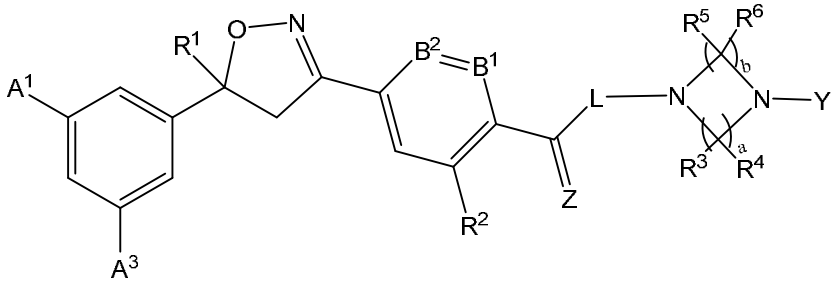
3. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE B^1, B^2 y B^3 son C-H.

4. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE B^1 y B^2 son C-X donde las dos unidades X juntas forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas formando $-CH_2CH_2CH_2-$, -CH=CH-CH=CH-, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$,$-OCH_2O-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$, $-SCH_2S-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2S-$, $-SCH_2CH_2S-$, -OCH=N- o -SCH=N-.

5. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE las dos unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- para formar un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidas.

6. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE D^1, D^2, D^3, D^4 y D^5 son respectivamente C-A^1, C-A^2, C-A^3, C-A^4 y C-A^5; A^2, A^4 y A^5 son hidrógeno; y A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno, alquilo o haloalquilo.

7. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la estructura de fórmula (IA):



(IA)

donde:

R_1 es halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio o haloalquiltio;

A^1 y A^3 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, -CN o -NO_2;

B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando -$CH_2CH_2CH_2$-, -CH=CH-CH=CH-, -CH_2CH_2O-, -CH_2OCH_2-,-OCH_2O-, -CH_2CH_2S-, -CH_2SCH_2-, -SCH_2S-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2O$-, -$CH_2CH_2OCH_2$-, -CH_2OCH_2O-, -OCH_2CH_2O-, -OCH_2CH_2S-, -SCH_2CH_2S-, -OCH=N- o -SCH=N-;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, hidroxi, alcoxi, amino, alquil- o dialquilamino, –CN o –NO_2;

R^3, R^4, R^5 y R^6 son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

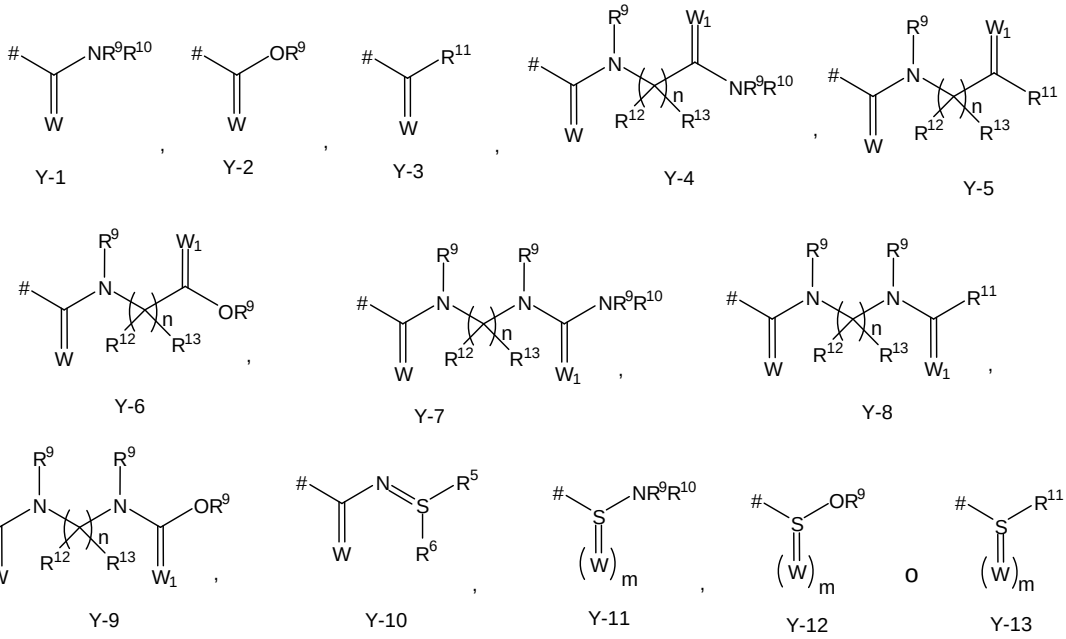
R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; o

R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4 juntos o R^5 y R^6 juntos forman el grupo C=W;

R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

Y es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo

o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde cada R^9, R^{10} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W;

W, W_1 y Z son en forma independiente O, S o NR^7;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

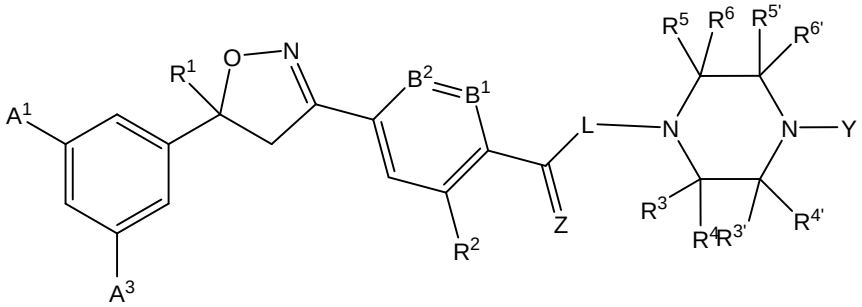
a es 1, 2 o 3;

b es 1, 2 o 3;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

8. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE tiene la estructura de fórmula (IB):



(IB)

donde:

R_1 es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo;

A^1 y A^3 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo;

B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando -CH2CH2CH2-, -CH=CH-CH=CH-, -CH2CH2O-, -CH2OCH2-,-OCH2O-, -CH2CH2S-, CH2SCH2-, -SCH2S-, -CH2CH2CH2CH2-, -CH2CH2CH2O-, -CH2CH2OCH2-, -CH2OCH2O-, OCH2CH2O-, -OCH2CH2S-, -SCH2CH2S-, -OCH=N- o -SCH=N-;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo;

R^3, R^4, $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo; o

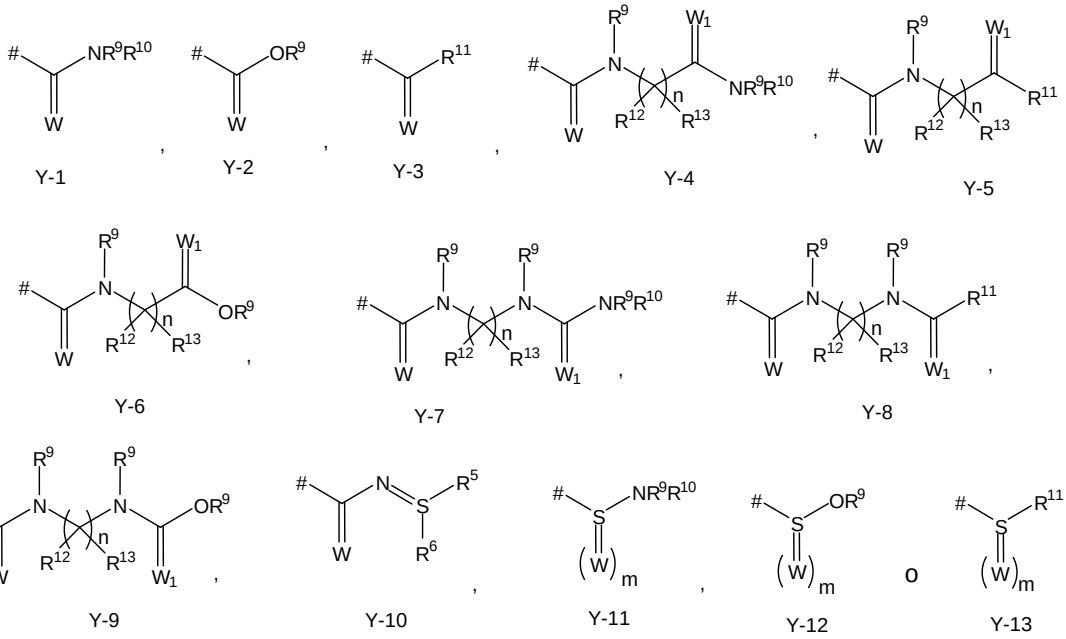
R^3 y R^4 y/o $R^{3'}$ y $R^{4'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

R^5 y R^6 y/o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, $R^{3'}$ y $R^{4'}$, R^5 y R^6, o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W;

R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

Y es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo

o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde cada R^9, R^{10} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W;

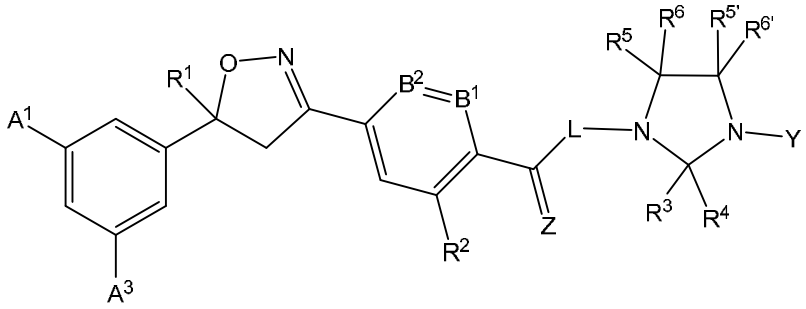
W, W_1 y Z son en forma independiente O, S o NR^7;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

9. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE tiene la estructura de fórmula



(IC)

donde:

R_1 es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo;

A^1 y A^3 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo;

B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo o

haloalquilo; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando -$CH_2CH_2CH_2$-, -CH=CH-CH=CH-, -CH_2CH_2O-, -CH_2OCH_2-,-OCH_2O-, -CH_2CH_2S-, -CH_2SCH_2-, -SCH_2S-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2O$-, -$CH_2CH_2OCH_2$-, -CH_2OCH_2O-, -OCH_2CH_2O-, -OCH_2CH_2S-, -SCH_2CH_2S-, -OCH=N- o -SCH=N-;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo;

R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

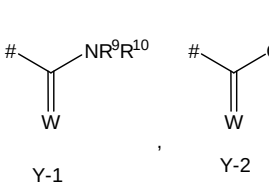
R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W; y/o

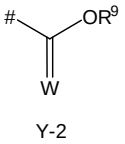
$R^{5'}$ y $R^{6'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R^3 y R^4, R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman el grupo C=W;

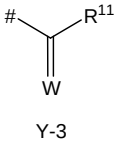
R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

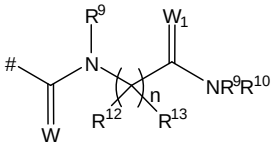
Y es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con

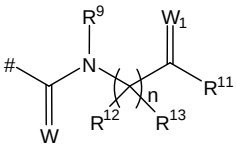
uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;

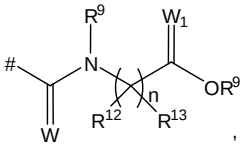

Y-1

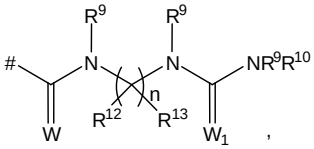

Y-2

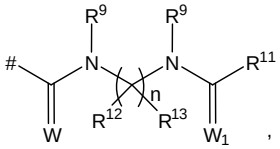

Y-3

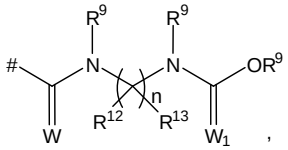

Y-4

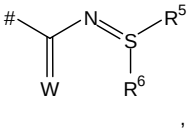

Y-5

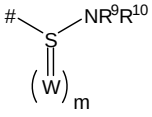

Y-6

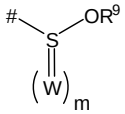

Y-7


Y-8

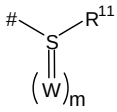

Y-9


Y-10


Y-11


Y-12

o


Y-13

donde cada R^9, R^{10} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo; o

R^{12} y R^{13} junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W;

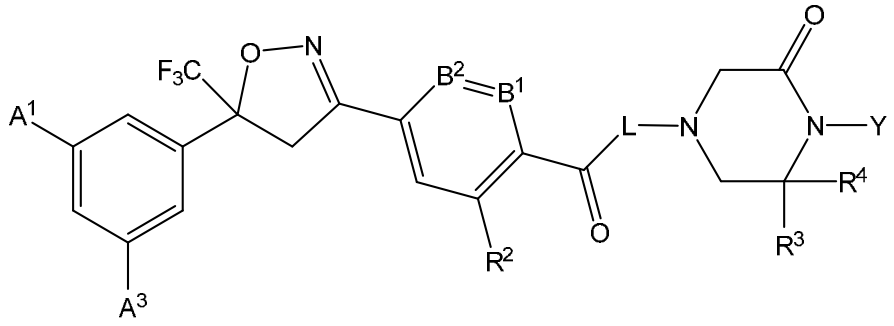
W, W_1 y Z son en forma independiente O, S o NR^7;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

10. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE tiene la estructura de fórmula (ID):



(ID)

donde:

A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

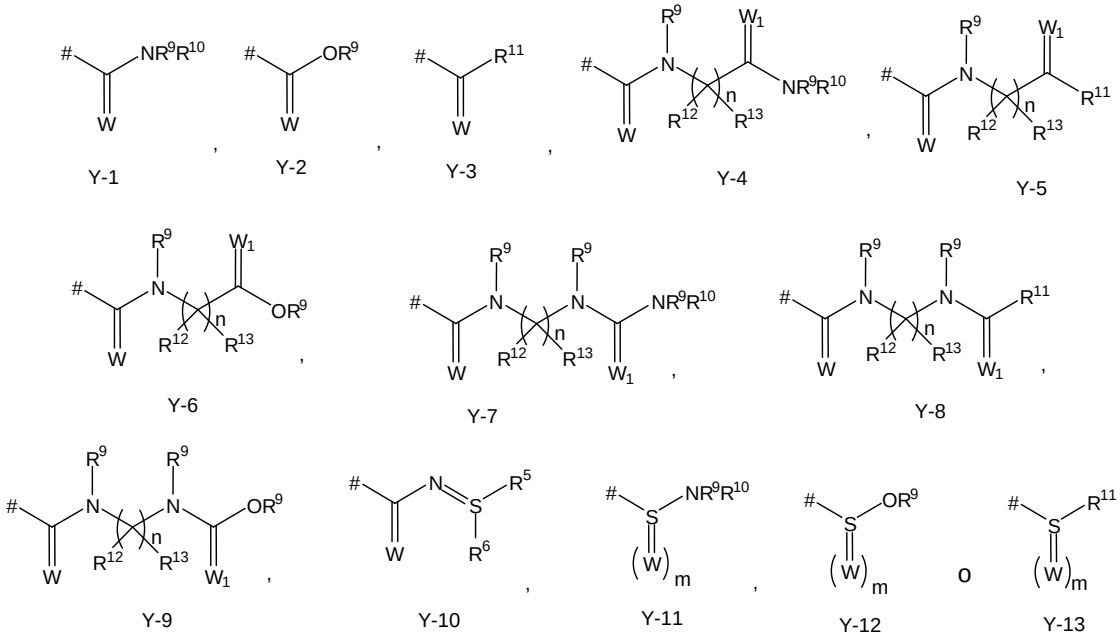
cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando -$CH_2CH_2CH_2$-, -CH=CH-CH=CH-, -CH_2CH_2O-, -CH_2OCH_2-,-OCH_2O-, -CH_2CH_2S-

, -CH_2SCH_2-, -SCH_2S-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2O$-, -$CH_2CH_2OCH_2$-, -CH_2OCH_2O-, -OCH_2CH_2O-, -OCH_2CH_2S-, -SCH_2CH_2S-, -OCH=N- o -SCH=N-;

R^2 es C_1-C_4alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

R^3 y R^4 son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo o halógeno; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

Y es hidrógeno, C_1-C_4alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o -NO_2; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4haloalquilo, tio- C_1-C_4-alquilo o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4-alquilo;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

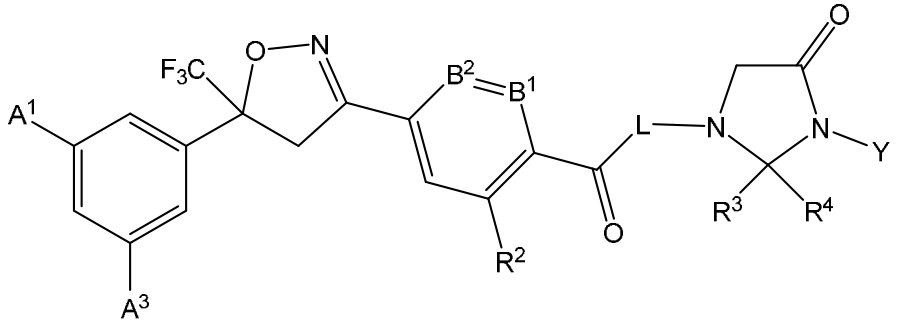
W y W_1 son O;

L es un enlace directo, $-CR^3R^4-$, $-NR^8-$ o -O-;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

11. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE tiene la estructura de fórmula (IE):



(IE)

donde:

A^1 y A^3 son en forma independiente halógeno o C_1-C_4haloalquilo;

B^1 y B^2 son en forma independiente N o C-X;

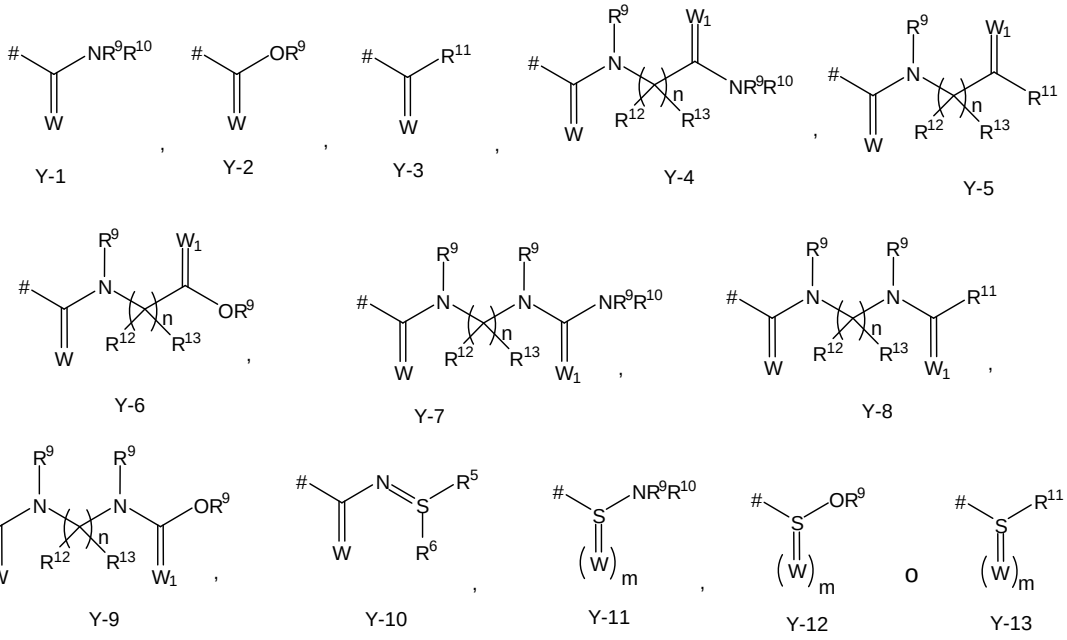
cada X es en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; o dos X adyacentes juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando -$CH_2CH_2CH_2$-, -CH=CH-CH=CH-, -CH_2CH_2O-, -CH_2OCH_2-,-OCH_2O-, -CH_2CH_2S-, -CH_2SCH_2-, -SCH_2S-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2O$-, -$CH_2CH_2OCH_2$-, -CH_2OCH_2O-, -OCH_2CH_2O-, -OCH_2CH_2S-, -SCH_2CH_2S-, -OCH=N- o -SCH=N-;

R^2 es hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4 haloalquilo;

R^3 y R^4 son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo o halógeno; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman el grupo C=O;

Y es hidrógeno, C_1-C_4alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,

heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13, donde # indica el punto de unión;



donde R^7 y R^8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

R^9 y R^{10} son en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_4haloalquilo, tio- C_1-C_4-alquilo o C_1-C_4alquiltio-C_1-C_4-alquilo;

cada R^{11} es en forma independiente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-

C_4haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, haloalquilamino, dialquilamino, dihaloalquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo o alquiltioalquilo;

cada R^{12} y R^{13} es en forma independiente hidrógeno o C_1-C_4alquilo;

W y W_1 son O;

L es un enlace directo, -CR^3R^4-, -NR^8- o -O-;

n es 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1 o 2.

12. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE B^1 y B^2 son C-H.

13. El compuesto isoxazolina de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE B^1 y B^2 son C-X donde las unidades X juntas forman -CH=CH-CH=CH- formando así un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidas.

14. Una composición CARACTERIZADA PORQUE es para el tratamiento o prevención de una infección o infestación por parásitos en un animal, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) de la reivindicación 1 en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición CARACTERIZADA PORQUE es para la protección de cultivos, plantas, material de propagación vegetal o material hecho de madera contra plagas que comprende una cantidad pesticidamente eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) de la reivindicación 1 en combinación con un transportador o diluyente agrícolamente aceptable.

16. Un método para el tratamiento o prevención de una infección o infestación por parásitos en un animal, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al animal una cantidad antiparasitariamente eficaz de un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) de la reivindicación 1 al animal.

17. Un método para proteger cultivos y plantas en crecimiento ante el ataque o infestación por plagas animales, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto una planta, o el suelo o el agua en donde la planta está creciendo, con un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) de la reivindicación 1.

18. Uso de un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es en el tratamiento o prevención de una infección o infestación por parásitos en un animal.

19. Uso de un compuesto de isoxazolina de fórmula (I) de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección o infestación por parásitos en un animal.

p.p. MERIAL LIMITED

Miguel N. Armando (627)

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2014/063074

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

JARECKI-BLACK, Judy
3239 Satellite Blvd.
Duluth, GA 30096
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 29 April 2016 (29.04.2016)	
Applicant's or agent's file reference MER 13-223PCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2014/063074	International filing date *(day/month/year)* 30 October 2014 (30.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MERIAL LIMITED 3239 Satellite Blvd. Duluth, GA 30096 United States of America	US	US
	Telephone No. 678-638-3805	
	Facsimile No. 678-638-3350	
	E-mail address	

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

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

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MERIAL, INC. 3239 Satellite Blvd. Duluth, GA 30096 United States of America	US	US
	Telephone No. 678-638-3805	
	Facsimile No. 678-638-3350	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Mazoillier Auguste
Facsimile No. +41 22 338 71 30	e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/HSNJSJXFPTXNH0

ASSIGNMENT

We:

MENG, Charles Q.
2291 Chance Lane
Grayson, GA 30017
US

being the inventors of certain improvements in the international application entitled: **"ANTIPARISITIC AND PESTICIDAL ISOXAZOLINE COMPOUNDS"** for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, hereby assign unto **MERIAL LIMITED**, having a place of business at **3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096** U.S.A., its successors and assigns (1) the entire right, title and interest in all countries throughout the world in and to any and all of my/our inventions and discoveries in my/our United States utility patent application filed on **October 30, 2014,** subsequently identified as U.S. Patent Application No. **14/528,172** and International Patent Application, filed under the Patent Cooperation Treaty in the United States Receiving Office (RO/US) on **October 30, 2014**, subsequently identified as International Patent Application No. **PCT/US14/63074**, and designating all PCT member countries/states, as well as in any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefore; (2) the full and complete right to file patent applications in the name of MERIAL LIMITED, or their designee's election, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world; (3) the entire right title and interest in and to any Letters Patent which may issue on the aforesaid inventions, discoveries and applications in any country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof, and any patents of confirmation, registration and importation of the same; and (4) the entire right, title and interest in and to all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the following priority application(s):

United States Provisional Application No. 61/898,578, filed 01 November 2013

and all rights of priority in any country of the world deriving from the above-identified International Application.

I hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in any country throughout the world to MERIAL LIMITED as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me/us had this assignment, sale and transfer not been made.

I agree, at any time, upon the request of MERIAL LIMITED, to execute and to deliver to MERIAL LIMITED any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

I further agree, at any time, upon request of MERIAL LIMITED, to execute and to deliver to MERIAL LIMITED, such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do what is necessary to give full effect to and to perfect any and all rights of MERIAL LIMITED, under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

In testimony of which I have hereupon affixed my signature, it is my intention that this Assignment instrument be effective, and all rights transferred herein shall be considered to have vested in MERIAL LIMITED, as of the 01 November 2013, the filing date of United States Provisional Application No. 61/898,578 from which earliest priority is hereby claimed.

(1) Assignor's Signature:

Name: Charles Q. Meng

December 8, 2014
Date

WITNESSES

Sign here (Print name below)
Witness 1: Lisa Albuquerque

Sign here (Print name below)
Witness 2: John Ezcurra

ACKNOWLEDGEMENT OF ASSIGNEE

MERIAL LIMITED

By: _____
(Signature of Authorized Representative or Officer)

Print Name: Judy Jarecki-Black, Ph.D., J.D.
Title: ~~Assistant Secretary~~

On this 2nd day of November 2014, Judy Jarecki-Black personally appeared before me, a Notary Public in and for the State of Georgia, and duly acknowledged the executed Assignment on behalf of the Assignee

Notary Public

NOTARY PUBLIC, FULTON COUNTY, GEORGIA
MY COMMISSION EXPIRES April 5, 2016

MER-13-223

CESIÓN

Nosotros:

MENG, Charles Q.
2291 Chance Lane
Grayson, GA 30017
Estados Unidos

siendo el inventor de ciertas mejoras en la solicitud titulada: "**COMPUESTOS DE ISOXAZOLINA ANTIPARASITARIOS Y PESTICIDAS**", por una buena y valorable contraprestación, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por este medio, por el presente cedo a **MERIAL LIMITED**, teniendo lugar de negocios en **3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América**, sus sucesores y cesionarios (1) el pleno derecho, título e interés en todos los países a lo largo del mundo en y para cualesquiera y todas nuestras invenciones y descubrimientos en mi solicitud de patente de utilidad presentada el **30 de Octubre de 2014** , posteriormente identificada como Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. **14/528,172** y Solicitud de Patente Internacional, presentada bajo el Tratado de Cooperación de Patentes en la Oficina de Recepción de los Estados Unidos (RO/US) el **30 de Octubre de 2014**, posteriormente identificada como Solicitud de Patente Internacional No. **PCT/US14/63074**, y designando a todos los países/estados miembros del PCT, así como cualesquiera renovaciones, reactivaciones, re-exámenes, prorrogas, continuaciones y divisiones de la misma, y cualesquiera solicitudes sustitutivas de ellas; (2) el pleno y completo derecho para presentar solicitudes de patente a nombre de MERIAL LIMITED, o a elección de su designado, sobre las anteriores invenciones, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo; (3) el pleno derecho, título e interés en y para cualquier Certificado de Patente que pueda expedirse sobre las anteriores invenciones, descubrimientos y solicitudes en cualquier país del mundo y cualesquiera renovaciones, reactivaciones, re-expediciones, re-exámenes y prorrogas de los mismos, y cualesquiera patentes de confirmación, registro e importación de las mismas; y (4) el pleno derecho, título e interés en y para todos los Derechos de Tratados y Convenciones de todo tipo sobre ellas, incluyendo, son limitación, todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y para la siguiente solicitud de prioridad:

Solicitud Provisional de Los Estados Unidos No. 61/898,578, presentada el 01 de Noviembre de 2013

y todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo derivados de la Solicitud Internacional antes mencionada.

Yo por el presente autorizo y solicito a las autoridades competentes otorgar y expedir cualesquiera y todos los Certificados de patente en cualquier país a lo largo del mundo a MERIAL LIMITED, como el cesionario del pleno derecho, título e interés en ellas, como si las mismas hubieran sido poseídas y disfrutadas completa y plenamente por mi/nosotros si esta cesión, venta y transferencia no se hubiera realizado.

Yo acuerdo, en cualquier momento, bajo solicitud de MERIAL LIMITED, suscribir y entregar a MERIAL LIMITED cualesquiera solicitudes adicionales para patentes para dichas invenciones y descubrimientos, o cualquier parte o partes de las mismas, y cualesquiera solicitudes para patentes de confirmación, registro e importación con base en cualesquiera Certificados de Patente que se expidan sobre tales invenciones, descubrimientos o solicitudes, y divisiones, continuaciones, renovaciones, reactivaciones, re-expediciones, re-exámenes y prorrogas de los mismos.

Adicionalmente acuerdo, en cualquier momento, bajo solicitud de MERIAL LIMITED, suscribir y entregar a MERIAL LIMITED, tales documentos adicionales, si los hubiere, como sean necesarios o deseables para garantizar la protección de patentes sobre tales invenciones, descubrimientos y solicitudes a lo largo de todos los países del mundo, y de otra manera hacer lo que sea necesario para dar plenos efectos y perfeccionar cualesquiera y todos los derechos de MERIAL LIMITED bajo esta Cesión, incluyendo su suscripción, entrega y obtención de cualesquiera y todos los documentos adicionales que prueben esta cesión, transferencia y venta como pueda ser necesario o deseable.

En testimonio de lo cual he suscrito mi firma, es mi intención que este instrumento de Cesión sea efectivo, y que todos los derechos transferidos en el presente sean considerados como investidos sobre MERIAL LIMITED, desde el día 01 de Noviembre de 2013, fecha de presentación de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/898,578 de la cual por el presente se reivindica prioridad.

(1) **Firma del Cedente:**

(Firmado) _____ Diciembre 8 de 2014
Nombre: Charles Q. Meng Fecha

TESTIGOS

(Firmado) _____ (Firmado) _____
Firme aquí (Escriba nombre abajo) Firme aquí (Escriba nombre abajo)
Testigo 1: Lisa Albuquerque Testigo 2: John Ezcurra

RECONOCIMIENTO DEL CESIONARIO

MERIAL LIMITED Por: (Firmado) _____ Firma del Representante o Funcionario Autorizado Nombre Impreso: Judy Jarecki-Black, Ph.D., J.D. Cargo: Secretario Asistente	En este día 21 de Noviembre de 2014, Judy Jarecki-Black, compareció personalmente ante mí, un Notario Público en y para el Estado de Georgia y reconoció debidamente la Cesión suscrita a nombre del Cesionario. (Firmado) _____ Notario Público

Notario Público, Condado de Fulton, Georgia, Mi Comisión expira el 5 de Abril de 2016

Traducción del inglés
COLO 21839 841 004 1 - Id.448265

21839

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

MERIAL INC.

domiciliado (s) en/of 3239 Satellite Blvd, Duluth, Georgia 30096

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

© CAVELIER ABOGADOS

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this MARCH 23, 2015

En/in Duluth, Georgia

Por/by Judy Jarecki-Black,Ph.D.,J.D.
Assistant Secretary

Firma/Signature

© CAVELIER ABOGADOS

CAVELIER
ABOGADOS

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto : Solicitud de patente para **COMPUESTOS DE ISOXAZOLINA ANTIPARASITARIOS Y PESTICIDAS**
PCT/US2014/063074

Solicitante : **MERIAL INC.**

ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **MERIAL INC.,** confiero poder a los doctores ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado con cédula de ciudadanía 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,

ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

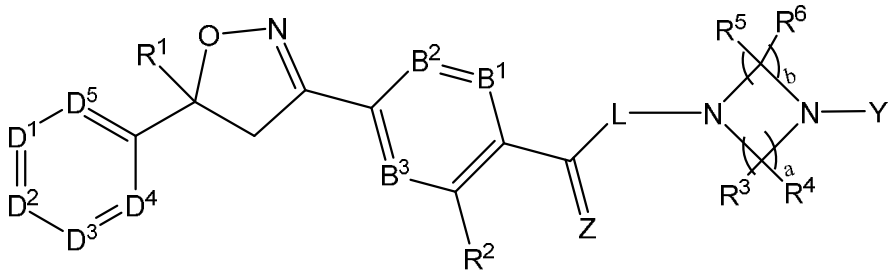
Acepto:

ANDRES RINCON USCATEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S. de la J
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

MMS\SDC\COLO-21839-841-004-1

RESUMEN

Compuestos isoxazolina de fórmula (I) nuevos e inventivos y sales de los mismos:



(I)

en donde en donde las variables D^1, D^2, D^3, D^4, D^5, R^1, B^1, B^2, B^3, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Y, Z, L, a y b se describen en la presente como se las define en la descripción. La invención también se relaciona con composiciones antiparasitarias y pesticidas que comprenden los compuestos de isoxazolina de fórmula (I), procesos para su preparación y sus usos para prevenir o tratar infecciones o infestaciones por parásitos en animales, y como pesticidas.