

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS ANTIHELMÍNTICOS

CAMPO

La presente solicitud se dirige a nuevos compuestos heterocíclicos antihelmínticos con actividad mejorada contra
5 endoparásitos y/o ectoparásitos. La solicitud también se dirige a composiciones que comprenden los compuestos, métodos y usos de los compuestos para erradicar, controlar, y prevenir una infestación de parásitos y/o infección en animales. Los compuestos se pueden administrar a animales, particularmente
10 mamíferos, peces y aves, para prevenir o tratar infecciones parasitarias.

ANTECEDENTES

Animales, tales como mamíferos y aves, son frecuentemente susceptibles a infestaciones de parásitos. Estos
15 parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como pulgas y garrapatas. Los animales y humanos también sufren de infecciones endoparasitarias que incluyen, por ejemplo, helmintiasis la cual es mucho más frecuentemente causada por un grupo de gusanos parásitos descritos como nemátodos o gusanos
20 redondos. Estos parásitos causan severas pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos, y ganado vacuno así como afectan a los animales de compañía (por ejemplo gatos perros) y aves de corral. Otros parásitos que incluyen aquellos que ocurren en el tracto gastrointestinal de animales y humanos incluyen
25 *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*,

Capillaria, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos los cuales se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos tales como gusanos filariales y las etapas extra intestinales de *Strongyloides* y *Trichinella*.

5 Un tipo de endoparásito que seriamente perjudica a los mamíferos es *Dirofilaria immitis*, también conocido como gusano del corazón. Otros endoparásitos filariales incluyen *Dirofilaria repens* y *Dirofilaria honkongensis*, que también pueden infectar humanos. Los hospederos mucho más comunes son
10 perros y gatos pero otros mamíferos tales como hurones y mapaches también pueden ser infectados. Los gusanos del corazón pasan a través de varias etapas de la vida antes de llegar a ser adultos para infectar la arteria pulmonar del mamífero hospedero. Los gusanos requieren el mosquito como un hospedero
15 intermediario para completar su ciclo de vida. El período entre la infección inicial cuando el perro es picado por un mosquito y la maduración de los gusanos en adultos que viven en el corazón y arterias pulmonares es de seis a siete meses en perros y se conoce como el "período de pre-vencimiento". Las
20 larvas L3 migran durante la alimentación de sangre del mosquito a la punta de las partes de la boca del mosquito (labio), dejando el mosquito y se depositan sobre la piel del perro donde luego migran a través de la herida de la picadura en el hospedero. La mayoría de las larvas L3 mudan a larvas de cuarta
25 etapa (L4s) en tejidos subcutáneos caninos dentro de 1-3 días

después de la infección. Luego, migran a los músculos del pecho y abdomen, y de 45 a 60 días después de la infección, mudan a la quinta etapa (L5, adulto inmaduro). Entre 75 y 120 días después de la infección, estos gusanos del corazón inmaduros
5 luego entran a entrar en el torrente sanguíneo y se llevan a través del corazón para residir en la arteria pulmonar. Alrededor de siete meses después de la infección, *Dirofilaria immitis* adultos alcanzan la madurez y sexualmente se reproducen en las arterias pulmonares y ventrículo derecho. Los machos
10 adultos son alrededor de 15cm en longitud, y las hembras son alrededor de 25cm en longitud y su esperanza de vida normal como adultos se calcula que es aproximadamente 5 años.

La infección del gusano del corazón es una enfermedad grave y potencialmente mortal. La infección del gusano del
15 corazón canina es prevenible y el tratamiento profiláctico es una prioridad en las áreas endémicas del gusano del corazón. El tratamiento de la infección del gusano del corazón maduro con un adulticida (por ejemplo diclorhidrato de melarsomina) es costosamente y puede causar serios efectos secundarios
20 adversos, de esta manera la prevención mediante la administración mensual de fármacos que interrumpen el desarrollo de las larvas es ampliamente utilizada. El objetivo de las terapias preventivas contra el gusano del corazón comercializadas en perros es para prevenir al desarrollo del
25 parásito a gusanos del corazón adultos al interrumpir el ciclo

de vida de *Dirofilaria immitis* después de la infección. Las lactonas macrocíclicas (MLs, por ejemplo ivermectina, eprinomectina, milbemicina oxima, moxidectina y selamectina) son los agentes de quimioprofilaxis mucho más comúnmente
5 utilizados y se administran en intervalos a intervalos mensuales o semestrales. Estos fármacos han sido efectivos contra larvas de tercera etapa infecciosas de *Dirofilaria immitis* (L3) depositadas por el mosquito así como la maduración de larvas de cuarta etapa (L4). Cuando se administra
10 mensualmente, las MLs extermina larvas L3 y L4 adquiridas dentro de los 30 días previos, y de esta manera previenen la enfermedad causada por los gusanos adultos. Las MLs también se pueden utilizar mensualmente en perros infectados para suprimir la reproducción en gusanos adultos y remover microfilarias,
15 para de esta manera reducir la transmisión y gradualmente causar el desgaste de los gusanos adultos (Vet. Parasitol. 24 de Octubre de 2005 133(2-3)197-206).

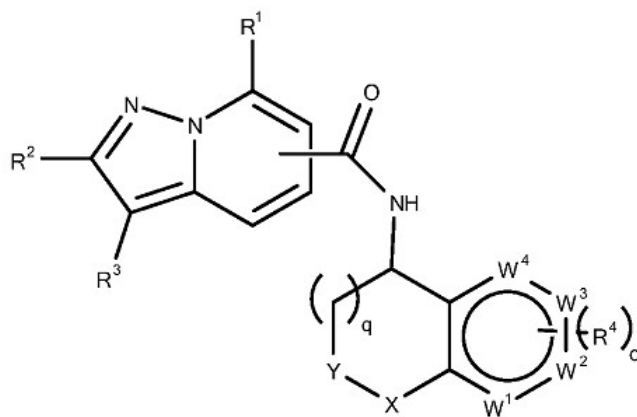
En años recientes, un número incrementado de falta de casos de eficacia (LOE) han sido reportados, en los cuales los
20 perros desarrollan infecciones del gusano del corazón maduro a pesar de recibir dosis profilácticas mensualmente de fármacos de lactonas macrocíclicas. Por ejemplo, Atkins y colaboradores, (Vet. Parasitol. 206 (2014)106-113) recientemente reportó que un número creciente de casos de perros que dieron positivo al
25 antígeno del gusano del corazón mientras que reciben medicación

preventiva del gusano del corazón que sugiere que algunas poblaciones de *Dirofilaria immitis* han desarrollado resistencia selectiva a los preventivos del gusano del corazón (American Heartworm Society, 2010. Heartworm Preventive Resistance. Is it
5 Possible, vol. 37. Bulletin of the American Heartworm Society, página 5). De esta manera, hay una necesidad en curso para desarrollar nuevos agentes antihelmínticos con actividad mejorada contra *Dirofilaria immitis* y otros endoparásitos.

Se observa expresamente que la cita o identificación
10 de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión que tal documento está disponible como la técnica previa a la presente descripción. Cualquiera de las solicitudes anteriores, y todos los documentos citados en la misma o durante su procesamiento ("documentos citados de la solicitud") y todos
15 los documentos citados o referenciados en los documentos citados de la solicitud, y todos los documentos citados o referenciados en la presente ("documentos citados en la presente"), y todos los documentos citados o referenciados en los documentos citados en la presente, junto con cualquiera de
20 las instrucciones del fabricante, descripciones, especificaciones del producto, y hojas del producto para cualquiera de los productos mencionados en la presente o en cualquier documento incorporado por referencia en la presente, son incorporados de esta manera aquí por referencia, y se
25 pueden emplear en la práctica de la descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto, por ejemplo, de la fórmula (I):



(I)

en donde:

W¹ W², W³ y W⁴ son independientemente C-H o N;

R¹ es hidrógeno, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, haloalquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, haloalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, dialquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquil-SO_n opcionalmente sustituido, haloalquil-

SO_n, amino, NH-alquilo opcionalmente sustituido, o NR^aR^b en donde R^a y R^b son independientemente alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^a y R^b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o SO_m(alquilo opcionalmente sustituido);

R³ se selecciona del grupo que consiste de arilo de 6 o 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes;

Cada R⁴ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, -amino, NH-alquilo opcionalmente sustituido, SF₅ o NR^cR^d en donde R^c y R^d son independientemente alquilo opcionalmente sustituido; o R^c y R^d pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido, SO_p(alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido);

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

m, n y p son independientemente 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

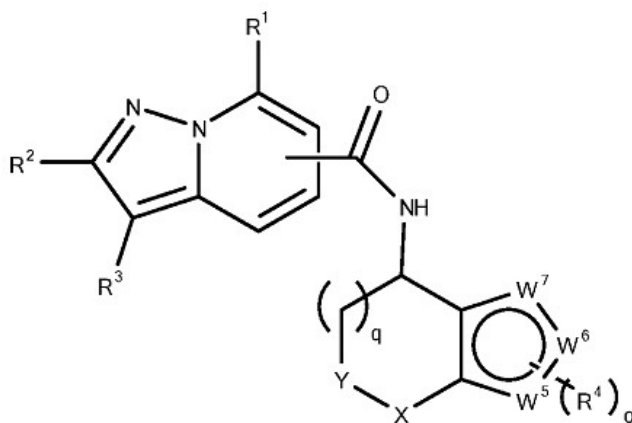
X e Y son independientemente CR^5R^6 , O, S, o $N-R^7$, en
5 donde por lo menos uno de X e Y es CR^5R^6 ;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, flúor o
alquilo de C_1-C_4 ;

R^7 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 ; o

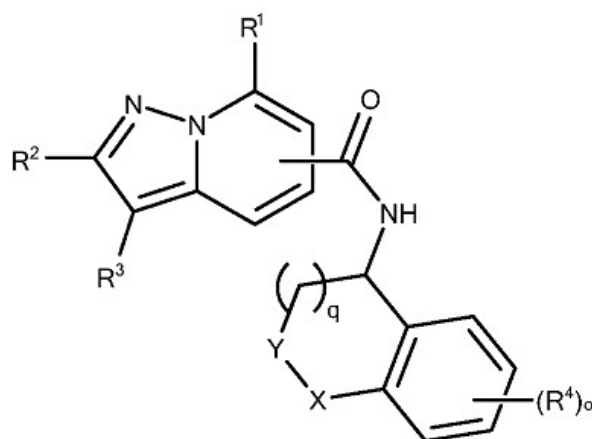
un estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato,
10 solvato o sal del mismo.

En otra modalidad, la invención proporciona un
compuesto de la fórmula (IA) mostrado enseguida, en donde la
definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, q y o es la
misma como para la fórmula (I) y W^5 , W^6 y W^7 son
15 independientemente CH, N o S.



(IA)

La descripción incluye un compuesto, por ejemplo, un
25 compuesto de la fórmula (I-1):



(I-1)

en donde:

10 R¹ es hidrógeno, ciano, alcoxi opcionalmente
 sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi
 opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido,
 haloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₈
 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido,
 15 haloalquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
 sustituido, haloalquinilo opcionalmente sustituido, arilo
 opcionalmente sustituido; alquilcarbonilo opcionalmente
 sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido,
 aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilaminocarbonilo
 20 opcionalmente sustituido, dialquilaminocarbonilo opcionalmente
 sustituido, alquil-SO_n opcionalmente sustituido, haloalquil-
 SO_n, amino, NH-alquilo opcionalmente sustituido, o NR^aR^b en
 donde R^a y R^b son independientemente alquilo de C₁-C₄
 opcionalmente sustituido; o R^a y R^b pueden formar, con el
 25 nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 3, 4,

5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido;
 R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi opcionalmente
 sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente
 5 sustituido, o SO_m (alquilo opcionalmente sustituido);

R^3 se selecciona del grupo que consiste de arilo de 6
 o 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los
 cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5
 sustituyentes;

10 Cada R^4 es independientemente hidrógeno, halógeno,
 ciano, nitro, -OH, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, -amino, NH-alquilo opcionalmente sustituido, SF_5 o
 NR^cR^d en donde R^c y R^d son independientemente alquilo
 15 opcionalmente sustituido; o R^c y R^d pueden formar, con el
 nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 3, 4,
 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido,
 SO_p (alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido);

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

20 m, n y p son independientemente 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

X e Y son independientemente CR^5R^6 , O, S, o $N-R^7$, en
 donde por lo menos uno de X e Y es CR^5R^6 ;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, flúor o
 25 alquilo de C_1-C_4 ;

R⁷ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄; o

un estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal del mismo.

La descripción también incluye una composición
5 veterinariamente aceptable que comprende el compuesto y un
portador veterinariamente aceptable y un método para controlar
helminthos que comprenden administrar el compuesto, o la
composición veterinariamente aceptable del mismo, a un animal
en necesidad del mismo. La solicitud es también y usa el
10 compuesto para erradicar, controlar, y prevenir una infestación
de parásitos y/o infección en animales. El compuesto se puede
administrar a animales, particularmente mamíferos, peces y
aves, para prevenir o tratar infecciones parasitarias.

El compuesto y composiciones que comprenden el
15 compuesto son altamente efectivos para el tratamiento y
profilaxis de parásitos internos en mamíferos, peces y aves, y
en particular, gatos, perros, caballos, gallinas, cerdos, oveja
y ganada vacuno, con el objetivo de librar sustancialmente
estos hospederos de los endoparásitos.

20 En una modalidad, el compuesto y composiciones son
sustancialmente efectivas contra endoparásitos, tales como
filarias (por ejemplo gusano del corazón), anquilostomas,
tricocéfalos y gusanos redondos del tracto digestivo de
animales y humanos. En ciertas modalidades, el compuesto y
25 composiciones de la descripción son efectivas contra aislados

de *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón) que son menos sensibles al tratamiento con lactonas macrocíclicas. En otra modalidad, el compuesto y composiciones son efectivos para tratar y prevenir infecciones de animales con nemátodos que son
5 menos sensibles al tratamiento con agentes activos comercialmente disponibles o conocidos.

En una modalidad, la descripción incluye una combinación del compuesto con por lo menos un segundo agente activo, que puede ampliar el alcance de protección
10 proporcionado a los animales contra endoparásitos y/o ectoparásitos.

La descripción puede incluir un método para el tratamiento y prevención de una infección parásita o infestación en un animal que comprende administrar un
15 compuesto, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), al animal. La descripción incluye un uso del compuesto, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento y/o prevención de una infección parásita e infestaciones en animales y el uso de los compuestos en la preparación de un
20 medicamento para el tratamiento y/o prevención de una infección parásita en un animal.

De esta manera, la descripción incluye por lo menos las siguientes características:

(a) En una modalidad, un compuesto, por ejemplo, un
25 compuesto de la fórmula (I) o (IA), etc., o una sal

farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, que es un endoparasitocida activo y en algunos casos también activo con ectoparásitos;

(b) una composición veterinaria que comprende una
5 cantidad parasiticidamente efectiva del compuesto, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o (IA), etc., o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente o veterinariamente aceptable;

10 (c) una composición veterinaria que comprende una cantidad parasiticidamente efectiva del compuesto, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o (IA), etc., o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más otros agentes activos y un portador o
15 diluyente farmacéuticamente o veterinariamente aceptable;

(d) un método para tratar una infestación parasitaria/infección dentro o sobre un animal que comprende administrar una cantidad parasiticidamente efectiva del compuesto por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o (IA),
20 etc., o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, opcionalmente con uno o más agentes activos adicionales, al animal en necesidad del mismo;

(e) un método para la prevención de una infestación parasitaria/infección de un animal, que comprende administrar
25 una cantidad parasiticidamente efectiva de un compuesto, por

ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o (IA), etc., o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, opcionalmente con uno o más agentes activos adicionales, al animal en necesidad del mismo;

5 (f) un uso del compuesto, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) o (IA), etc., o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, para el tratamiento o prevención de una infección parásita y posiblemente también una infestación parasitaria en un animal;

10 (g) un uso del compuesto, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) o (IA), etc., o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento veterinario para el tratamiento o prevención de una infección parásita en un animal; y

15 (h) un proceso para la preparación del compuesto, por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) o (IA), etc.

DEFINICIONES:

Los términos utilizados en la presente tendrán sus significados habituales en la técnica a menos de que sea
20 especificado de otra manera. Las porciones orgánicas mencionadas en las definiciones de las variables de los compuestos por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) son similares al término halógeno – es decir, términos colectivos para listados individuales de los miembros del grupo individual
25 – flúor, cloro, bromo y yodo con respecto al halógeno. El

prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo de un número entero n a otro número entero m.

En la presente especificación y reivindicaciones el
5 término "que incluye pero no limitado a" es equivalente a "incluido".

Por el término "opcionalmente sustituido" se propone un radical que es opcionalmente sustituido por una o más de las siguientes porciones: halógeno, hidroxilo, carboxilo, acilo,
10 aciloxi, amino, alquil- o dialquil-amino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfamilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima,
15 hidrazina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, arilo, y heteroarilo, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhibe la actividad biológica de los compuestos de la descripción, ya sea no protegidos, o protegidos como sea necesario, como es conocido por aquellos expertos en la
20 técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999, incorporada por la presente por referencia.

A menos de que sea establecido de otra manera,
25 "alquilo" significa, ya sea solo o en combinación con un

heteroátomo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo, alquilamino, y los similares, hidrocarburos primarios, secundarios o terciarios, rectos, ramificados, saturados, que incluyen aquellos que tienen 1 a 12 átomos. En algunas modalidades, los

5 grupos alquilo incluyen grupos alquilo de C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ o C₁-C₃. Ejemplos de alquilo de C₁-C₁₀ incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-

10 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-

15 trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo de C₁-C₄ significa por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

20 Los grupos ciclo alquilo, pueden ser referidos como "cicloalquilo" e incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos fusionados simples o múltiples. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

25 cicloheptilo, ciclooctilo y los similares.

Los grupos carbocíclicos son grupos cíclicos compuestos exclusivamente de carbono. Los grupos carbocíclicos incluyen tanto anillos aromáticos tal como fenilo como anillos no aromáticos tal como ciclohexilo e incluyen aquellos con 3 a 14 átomos de carbono que tienen anillos fusionados simples o múltiples.

El término "alquenilo" se refiere a cadenas de carbono tanto rectas como ramificadas que tienen por lo menos un enlace doble de carbono-carbono. En algunas modalidades, los grupos alquenilo pueden incluir grupos alquenilo de C_2-C_{12} . En otras modalidades, alquenilo incluye grupos alquenilo de C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 , C_2-C_4 o C_3-C_4 . En una modalidad de alquenilo, el número de enlaces dobles es 1-3; en otras modalidad de alquenilo, el número de enlaces dobles es uno. Otros intervalos de enlaces dobles de carbono-carbono y números de carbono también se contemplan dependiendo de la ubicación de la porción alquenilo en la molécula. Los grupos "alquenilo de C_2-C_{10} " pueden incluir más de un enlace doble en la cadena. Ejemplos de alquenilo o un intervalo específico de los mismos incluyen, pero no están limitados a, 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.

20 “Alquinilo” se refiere a cadenas de carbono tanto rectas como ramificadas que tienen por lo menos un enlace triple de carbono-carbono. En una modalidad de alquinilo, el número de enlaces triples es 1-3; en otra modalidad de alquinilo, el número de enlaces triples es uno. En algunas

25 modalidades, los grupos alquinilo incluyen de 2 a 12 átomos de

carbono. En otras modalidades, los grupos alquiniilo pueden
 incluir grupos alquiniilo de C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 o C_2-C_4 . Otros
 intervalos de enlaces triples de carbono-carbono y números de
 carbono también se contemplan dependiendo de la ubicación de la
 5 porción alqueniilo en la molécula. Por ejemplo, el término
 "alquiniilo de C_2-C_{10} " como se utiliza en la presente se refiere
 a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificada
 que tiene 2 a 10 átomos de carbono y que contiene por lo menos
 un enlace triple, tal como etiniilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-
 10 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-
 15 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 los
 20 similares.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo
 alquilo, como se define en la presente, que es sustituido por
 uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo haloalquilo de C_1-C_4
 incluyen, pero no está limitado a, clorometilo, bromometilo,
 25 diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo,

trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y los similares. El término "fluoroalquilo" como se utiliza en la presente se refiere a un alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza con átomo de flúor, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo o pentafluoroetilo.

El término "haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, como se define en la presente, que es sustituido por uno o más átomos de halógeno.

El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, como se define en la presente, que es sustituido por uno o más átomos de halógeno.

El término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde alquilo es como se define en lo anterior. De manera similar, los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "haloalcoxi", "haloalqueniloxi", "haloalquiniloxi", "cicloalcoxi", "cicloalqueniloxi", "halocicloalcoxi" y "halocicloalqueniloxi" se refiere a los grupos alquenil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, halocicloalquil-O- y halocicloalquenil-O-

respectivamente, en donde alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo y halocicloalquenilo son como se definen en lo anterior. Ejemplos de alcoxi de C_1 - C_6 incluyen, pero no están

5 limitados a, metoxi, etoxi, $OCH_2-C_2H_5$, $OCH(CH_3)_2$, n-butoxi, $OCH(CH_3)-C_2H_5$, $OCH_2-CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi,

10 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y los similares.

15 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos fusionados. Los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, bifenilo y naftilo. En algunas modalidades arilo incluye

20 tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos arilo pueden ser no sustituidos o sustituidos por una o más porciones seleccionadas de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi,

25

alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi,
 cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halociclo-
 alqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio,
 halocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo,
 5 alquinilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquenilsulfinilo,
 haloalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo,
 alquinilsulfonilo, haloalquil-sulfonilo, haloalquenilsulfonilo,
 haloalquinilsulfonilo, $-SF_5$, alquilamino, alquenilamino,
 alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino,
 10 di(alquinil)amino o trialquilsililo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo
 que se enlaza al compuesto de origen a través de un puente
 alquilenos di-radical, $(-CH_2-)_n$, donde n es 1-12 y donde "arilo"
 es como se define en lo anterior. El término "heteroarilo" se
 15 refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de
 carbono, de preferencia de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene
 uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno, y azufre dentro
 del anillo, de preferencia 1 a 4 heteroátomos, o 1 a 3
 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser
 20 opcionalmente oxidados. Tales grupos heteroarilo pueden tener
 un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples
 anillos fusionados con la condición que el punto de unión es a
 través de un átomo de anillo de heteroarilo. Ejemplos de
 heteroarilos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo,
 25 pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinnilo, furanilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolil benzofuranilo, benzotiofenilo, imidazopiridilo, imidazopirimidilo o
 5 pirrolopirimidilo. Los anillos heteroarilo pueden ser no sustituidos o sustituidos por una o más porciones como se describe para arilo en lo anterior.

El término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a grupos cíclicos, completamente
 10 saturados o no insaturados, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, de preferencia 1 a 4 o 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de
 15 nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden ser opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo y puede ser no sustituido o sustituido por una o más porciones
 20 como se describe para los grupos arilo en lo anterior.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo,
 25

tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo,
 5 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo y los similares.

10 Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiraniilo, indoliziniilo, benzofurilo,
 15 cromonilo, coumarinilo, benzopiraniilo, cinolinilo, 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
 20 los similares.

El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-, donde "alquilo" es como se define en lo anterior. En algunas modalidades, el componente alquilo del grupo alquiltio incluirá grupos alquilo de C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ o C₁-C₃. Por
 25 ejemplo, alquiltio de C₁-C₄ incluyen, pero no están limitados

a, metiltio, etiltio, propiltio, 1-metil etiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio o 1,1-dimetiletiltio.

De manera similar, los términos "haloalquiltio", "cicloalquiltio", "halocicloalquiltio" se refieren a los grupos
 5 -S-haloalquilo, -S-cicloalquilo, y -S-halocicloalquilo, respectivamente, donde los términos "haloalquilo", "cicloalquilo" y "halocicloalquilo" son como se definen en lo anterior.

El término "alquilsulfinilo" se refiere al grupo
 10 alquil-S(=O)-, donde "alquilo" es como se define en lo anterior. En algunas modalidades, el componente alquilo en los grupos alquilsulfinilo incluirán grupos alquilo de C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ o C₁-C₃. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, -SO-CH₃, -SO-C₂H₅, n-propilsulfinilo, 1-
 15 metiletilsulfinilo, n-butilsulfinilo, 1-metilpropilsulfinilo, 2-metilpropilsulfinilo, 1,1-dimetiletilsulfinilo, n-pentilsulfinilo, 1-metilbutilsulfinilo, 2-metilbutilsulfinilo, 3-metilbutilsulfinilo, 1,1-dimetilpropilsulfinilo, 1,2-dimetilpropilsulfinilo, 2,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-
 20 etilpropilsulfinilo, n-hexilsulfinilo, 1-metilpentilsulfinilo, 2-metilpentilsulfinilo, 3-metilpentilsulfinilo, 4-metilpentilsulfinilo, 1,1-dimetilbutilsulfinilo, 1,2-dimetilbutilsulfinilo, 1,3-dimetilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilbutilsulfinilo, 2,3-dimetilbutilsulfinilo, 3,3-dimetilbutilsulfinilo, 1-etilbutilsulfinilo, 2-etilbutilsulfinilo,
 25 butilsulfinilo,

1,1,2-trimetilpropilsulfinilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfinilo,
1-etil-1-metilpropilsulfinilo o 1-etil-2-metilpropilsulfinilo.

De manera similar, los términos "alquenilsulfinilo",
"alquinilsulfinilo", "haloalquilsulfinilo", "haloalquenil-
5 sulfinilo" y "haloalquinilsulfinilo" se refieren a los grupos
alquenil-S(=O)-, alquinil-S(=O)-, y haloalquil-S(=O)-,
haloalquenil-S(=O)- y haloalquinil-S(=O)-, donde los términos
"alquenilo", "alquinilo", "haloalquilo", "haloalquenilo" y
"haloalquinilo" son como se definen en lo anterior.

10 El término "alquilsulfonilo" se refiere al grupo
alquil-S(=O)₂-, donde el término "alquilo" es como se define en
lo anterior. En algunas modalidades, el componente alquilo en
los grupos alquilsulfonilo incluirán grupos alquilo de C₁-C₁₂,
C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ o C₁-C₄. Ejemplos incluyen, pero no están
15 limitados a, -SO₂-CH₃, -SO₂-C₂H₅, *n*-propilsulfonilo, -SO₂-
CH(CH₃)₂, *n*-butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-
metilpropilsulfonilo, -SO₂-C(CH₃)₃, *n*-pentilsulfonilo, 1-
metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metil-
butilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetil-
20 propilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etil-
propilsulfonilo, *n*-hexilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-
metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metil-
pentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-
dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-
25 dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-

dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo o 1-etil-2-metilpropilsulfonilo y los similares.

5 Los términos "alquenilfulfonilo", "alquinilsulfonilo", "haloalquilsulfonilo", "haloalquenilsulfonilo" y "haloalquinilsulfonilo" se refiere a los grupos alquenil-S(=O)₂-, alquinil-S(=O)₂-, y haloalquil-S(=O)₂-, haloalquenil-S(=O)₂- y haloalquinil-S(=O)₂-, donde los
10 términos "alquenilo", "alquinilo", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalquinilo" son como se definen en lo anterior.

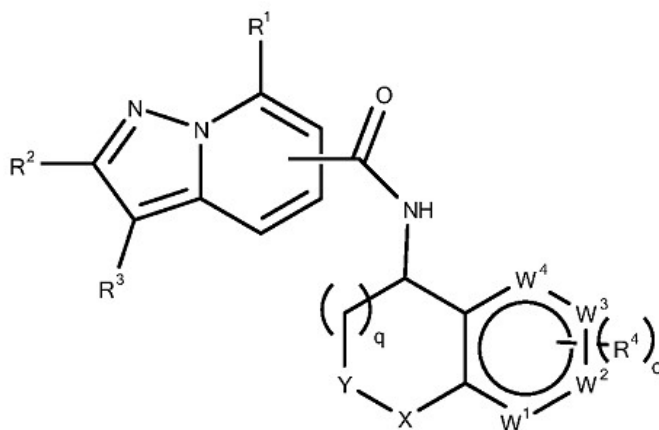
Los términos "alquilamino", "dialquilamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "di(alquenil)amino" y
15 "di(alquinil)amino" se refiere a los grupos -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(alquenilo), -NH(alquinilo), -N(alquenilo)₂ y -N(alquinilo)₂, donde los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" son como se definen en lo anterior. En algunas modalidades, el componente alquilo en los grupos alquilamino o
20 dialquilamino incluirán grupos alquilo de C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ o C₁-C₄.

El término "compuesto", a menos de que sea especificado de otra manera, significa un compuesto de la fórmula (I) o compuesto de la fórmula (II), u otro
25 compuesto que puede ser un compuesto heterocíclico

antihelmíntico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA:

En una modalidad, la descripción incluye un compuesto de la fórmula (I):



(I)

W¹ W², W³ y W⁴ son independientemente C-H o N;

R¹ es hidrógeno, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, haloalquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, haloalquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, dialquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquil-SO_n opcionalmente sustituido, haloalquil-

SO_n, amino, NH-alquilo opcionalmente sustituido, o NR^aR^b donde R^a y R^b son independientemente alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^a y R^b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de
 5 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₈
 10 opcionalmente sustituido o SO_m(alquilo opcionalmente sustituido);

R³ se selecciona del grupo que consiste de arilo de 6 o 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5
 15 sustituyentes;

Cada R⁴ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -OH, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, -amino, NH-alquilo opcionalmente sustituido,
 20 SF₅ o NR^cR^d donde R^c y R^d son independientemente alquilo opcionalmente sustituido; o R^c y R^d pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido, SO_p(alquilo de C₁-C₄ opcionalmente
 25 sustituido);

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

m, n y p son independientemente 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

X e Y son independientemente CR^5R^6 , O, S, o $N-R^7$,

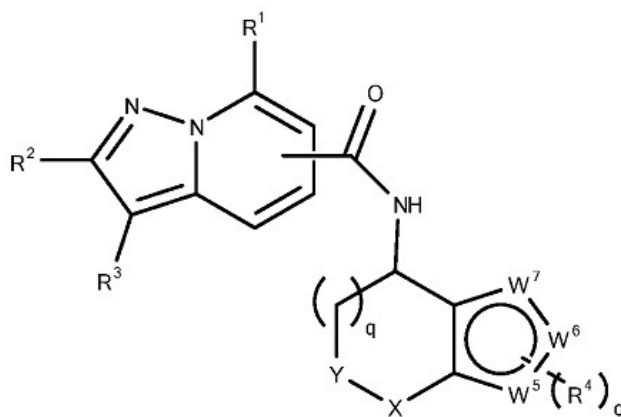
5 donde por lo menos uno de X e Y es CR^5R^6 ;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, flúor o alquilo de C_1-C_4 ;

R^7 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 ; o

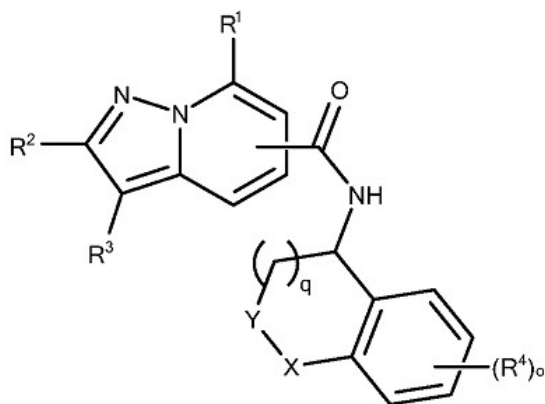
un estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato,
10 solvato o sal del mismo.

En otra modalidad, la descripción incluye un compuesto de la fórmula (IA) mostrado enseguida, en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I) y W^5 , W^6 y W^7 son
15 independientemente CH, N o S.



(IA).

En una modalidad, la descripción incluye un compuesto
25 de la fórmula (I-1):



(I-1)

en donde:

R¹ es hidrógeno, ciano, alcoxi opcionalmente
 10 sustituido, opcionalmente sustituido haloalcoxi ariloxi
 opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido,
 haloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃-C₈
 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido,
 haloalquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
 15 sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilcarbonilo
 opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente
 sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido,
 alquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, dialquil-
 aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquil-SO_n
 20 opcionalmente sustituido, haloalquil-S(O)_n, amino, NH-alquilo
 opcionalmente sustituido, o NR^aR^b en donde R^a y R^b son
 independientemente alquilo opcionalmente sustituido; o R^a y
 R^b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un
 grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede
 25 ser opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi
 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido,
 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8
 opcionalmente sustituido o SO_m (alquilo opcionalmente
 5 sustituido);

R^3 se selecciona del grupo que consiste de arilo de 6
 o 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los
 cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5
 sustituyentes;

10 Cada R^4 es independientemente hidrógeno, halógeno,
 ciano, nitro, $-OH$, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, $-amino$, NH -alquilo opcionalmente sustituido, SF_5 o
 NR^cR^d en donde R^c y R^d son independientemente alquilo
 15 opcionalmente sustituido; o R^c y R^d pueden formar, con el
 nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 3, 4,
 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido,
 SO_p (opcionalmente sustituido);

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

20 m , n y p son independientemente 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

X e Y son independientemente CR^5R^6 , O , S o $N-R^7$, en
 donde por lo menos uno de X e Y es CR^5R^6 ;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, flúor o
 25 alquilo de C_1-C_4 ;

R^7 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 ; o

un estereoisómero, tautómero, *N*-óxido, hidrato, solvato o sal del mismo.

En algunas modalidades R^1 es hidrógeno, ciano, alcoxi
 5 de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalcoxi de C_1-C_4
 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido,
 alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalquilo de C_1-C_4
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente
 sustituido, alquenilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido,
 10 haloalquenilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquinilo de
 C_1-C_4 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido;
 alquilcarbonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido,
 alcoxicarbonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido,
 aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilaminocarbonilo
 15 de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, dialquilaminocarbonilo de C_1-
 C_4 opcionalmente sustituido, alquil- SO_n opcionalmente
 sustituido, halo-alquilo de $C_1-C_4-S(O)_n$, amino, NH-alquilo de
 C_1-C_4 opcionalmente sustituido, o NR^aR^b en donde R^a y R^b son
 independientemente alquilo opcionalmente sustituido; o R^a y
 20 R^b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un
 grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede
 ser opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de C_1-C_4
 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido,
 25 alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8

opcionalmente sustituido, o SO_m (alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido);

R^3 se selecciona del grupo que consiste de arilo de 6 o 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los
5 cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes;

Cada R^4 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, $-\text{OH}$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$
10 opcionalmente sustituido, $-\text{amino}$, NH -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, SF_5 , o NR^cR^d en donde R^c y R^d son independientemente alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido; o R^c y R^d pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede
15 ser opcionalmente sustituido, SO_p (alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido);

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

m , n y p son independientemente 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

20 X e Y son independientemente CR^5R^6 , O , S , o N-R^7 , en donde por lo menos uno de X e Y es CR^5R^6 ;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, flúor o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^7 es hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; o

25 un estereoisómero, tautómero, N-óxido , hidrato,

solvato o sal del mismo.

En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 , amino, alquil-alquilamino de C_1-C_4 o di-(alquilo de C_1-C_4) amino.

5 En algunas modalidades, R^1 es alquiltio de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^1 es alquilsulfanilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

10 En algunas modalidades, R^1 es alquilsulfonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^1 es haloalquiltio de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^1 es haloalquilsulfinilo e C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

15 En algunas modalidades, R^1 es haloalquilsulfonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^1 es haloalquinilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno, ciano, alcoxi de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalcoxi de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido, alquenilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalquenilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquinilo de C_1-C_4 opcionalmente

20

25

sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilcarbonilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, 5 dialquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquil-SO_n opcionalmente sustituido, haloalquil-S(O)_n, amino, NH-alquilo de opcionalmente sustituido, o NR^aR^b en donde R^a y R^b son independientemente alquilo opcionalmente sustituido; o R^a y R^b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un 10 grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido;

En algunas modalidades R¹ es alquilo de C₁-C₄ secundario.

En algunas modalidades, R¹ es heterociclilo.

15 En algunas modalidades, R¹ es aziridinilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, 20 isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, 25 morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo,

tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, triazolilo o triazinilo.

En algunas modalidades, R^1 es aziridinilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, o
 5 morfolinilo, todos de los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o más halógeno.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo.

En algunas modalidades, R^2 es alquilo o haloalquilo.

10 En algunas modalidades, R^2 es alquilo.

En algunas modalidades, R^2 es alquiltio de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es alquilsulfinilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

15 En algunas modalidades, R^2 es alquilsulfonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es haloalquiltio de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es haloalquilsulfinilo de
 20 C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido o
 25 SO_m (alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido).

En algunas modalidades, R^2 es haloalquilsulfonilo de C_1 - C_4 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es arilo de 6 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

5 En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

En algunas modalidades, R^3 es fenilo sustituido con 1 sustituyente el cual es halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^3 es fenilo para-sustituido.

15 En algunas modalidades, R^3 es fenilo meta-sustituido.

En algunas modalidades, R^3 es fenilo orto-sustituido.

En algunas modalidades, R^3 es halofenilo.

En algunas modalidades R^3 es haloalquilfenilo.

En algunas modalidades, R^3 es haloalcoxifenilo.

20 En algunas modalidades, R^3 es fenilo sustituido con 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o

25

haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^3 es fenilo 2,3-disustituido.

En algunas modalidades, R^3 es fenilo 2,4-
5 disustituido.

En algunas modalidades, R^3 es fenilo 2,5-disustituido.

En algunas modalidades, R^3 es dihalofenilo, por ejemplo, dicloro; difluoro; o cloro, fluoro.

10 En algunas modalidades R^3 es fenilo sustituido con halo y haloalquilo.

En algunas modalidades R^3 es fenilo sustituido con halo y haloalcoxi.

En algunas modalidades R^3 es fenilo sustituido con
15 haloalquilo y haloalcoxi.

En algunas modalidades, R^3 es fenilo sustituido con 3 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo,
20 haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^3 es trihalofenilo, por ejemplo, tricloro; trifluoro; o cloro, cloro, fluoro, o fluoro,
25 fluoro, cloro.

En algunas modalidades R^3 es fenilo sustituido con 2 halo y haloalquilo.

En algunas modalidades R^3 es fenilo sustituido con 2 halo y haloalcoxi.

5 En algunas modalidades R^3 es fenilo sustituido con 1 haloalquilo, 1 halo y 1 haloalcoxi.

En algunas modalidades R^3 es fenilo sustituido con 1 halo y 2 haloalquilo.

En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 5
10 miembros con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi,
15 haloalcoxi o haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,
20 haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^3 es 2-piridilo con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro,
25 alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o haloalqueniloxi.

5 En algunas modalidades, R^3 es 3-piridilo con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o
10 haloalqueniloxi.

 En algunas modalidades, R^3 es 4-piridilo con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o
15 haloalqueniloxi.

 En algunas modalidades, q es 0.

20 En algunas modalidades, q es 1.

 En algunas modalidades, X es CH_2 .

 En algunas modalidades, X es O.

 En algunas modalidades, X es S.

 En algunas modalidades, X es $S=O$.

25 En algunas modalidades, X es SO_2 .

En algunas modalidades, X es NH.

En algunas modalidades, X es NCOalquilo

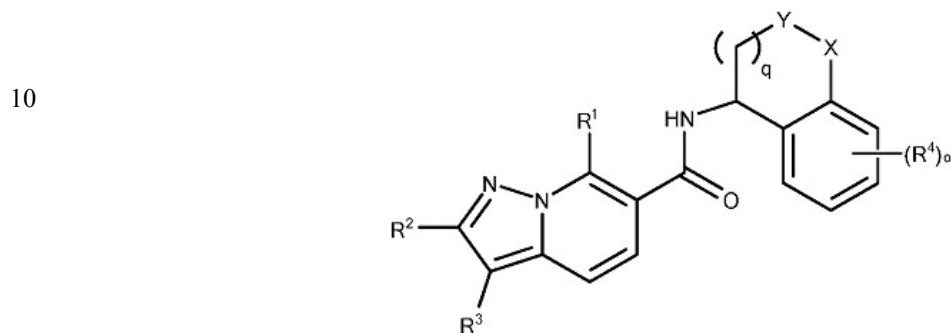
En algunas modalidades, X es N arilo

En algunas modalidades, Y es CH₂.

5 En algunas modalidades, Y es CHalquilo.

En algunas modalidades, Y es CHarilo.

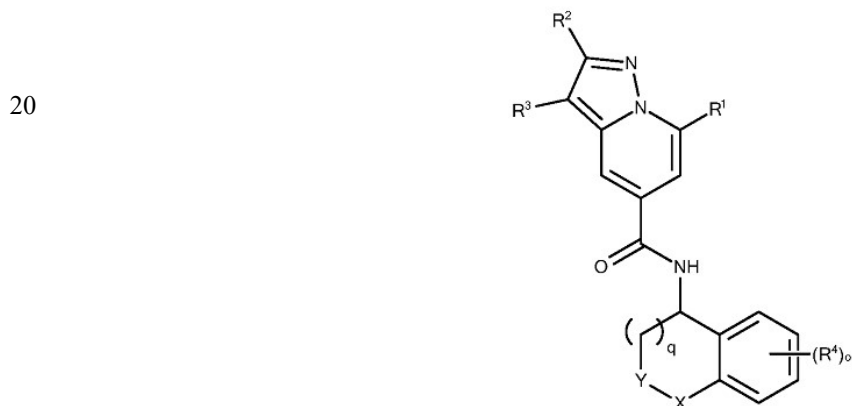
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula
(I) es el compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia)

15 en donde la definición de las variables R¹, R², R³,
R⁴, X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula
(I) es el compuesto de la fórmula (I):

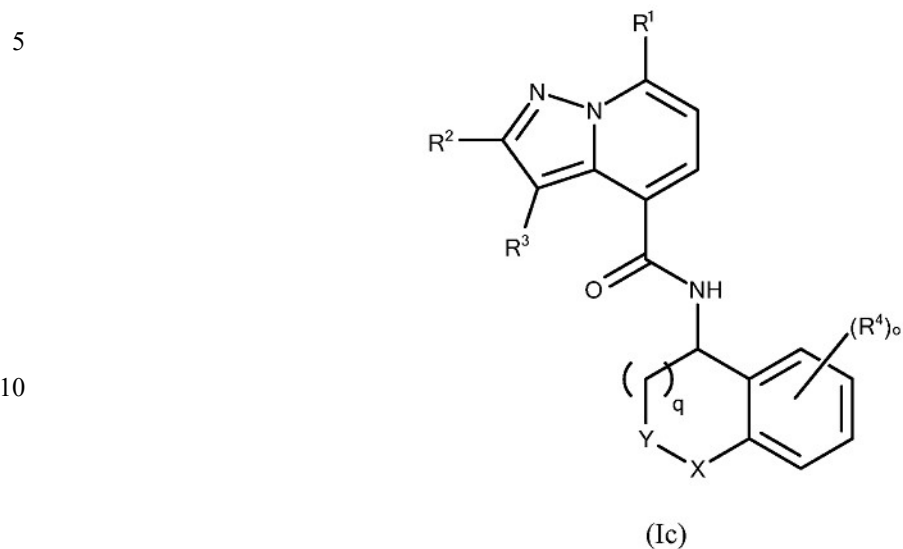


(Ib)

25

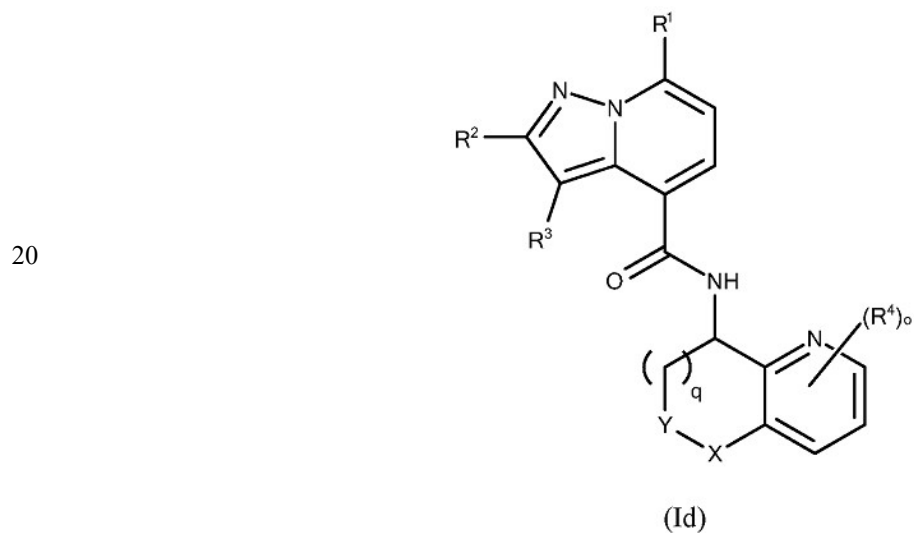
en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , q y o es la misma como para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ic):



en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , q y o es la misma como para la fórmula (I).

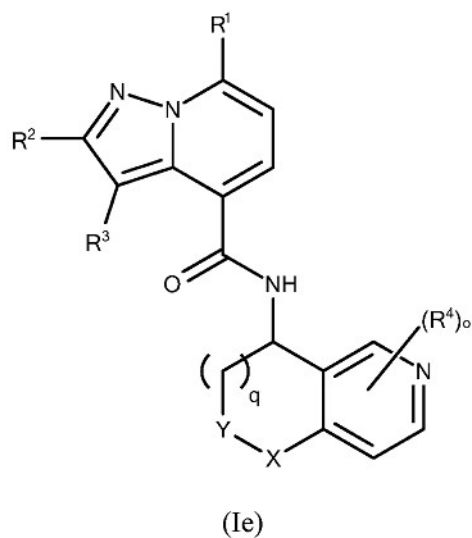
15 En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Id):



25 en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 ,

R^4 , X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I).

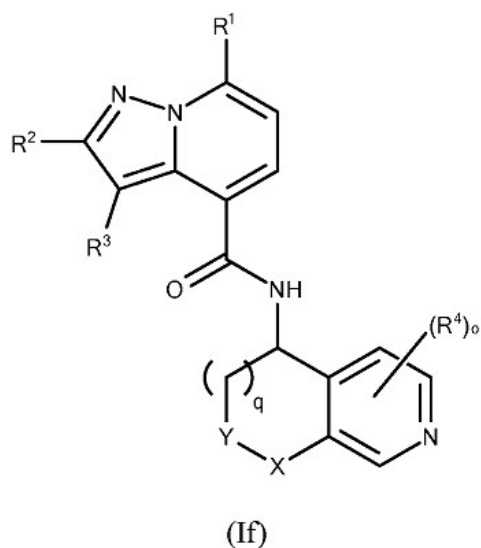
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ie):



en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (If):

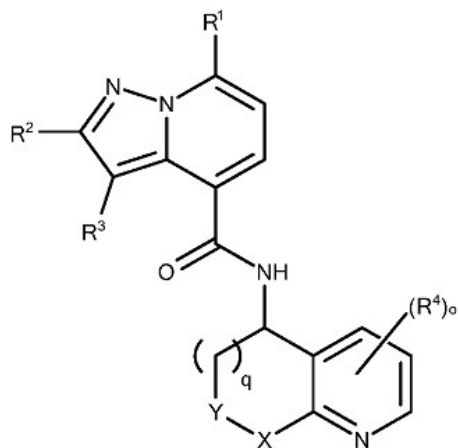
15



en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I).

25

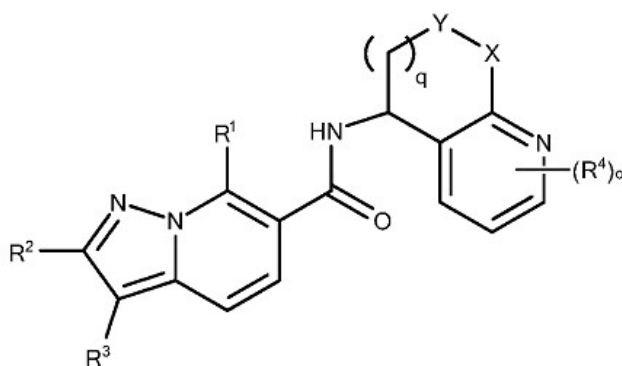
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ig):



(Ig)

en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , q y o es la misma como para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ih):

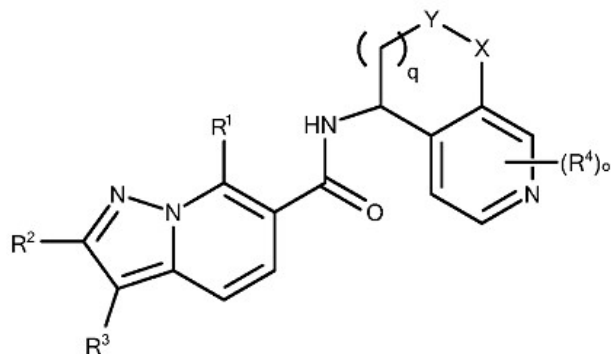


(Ih)

en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , q y o es la misma como para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ii):

5



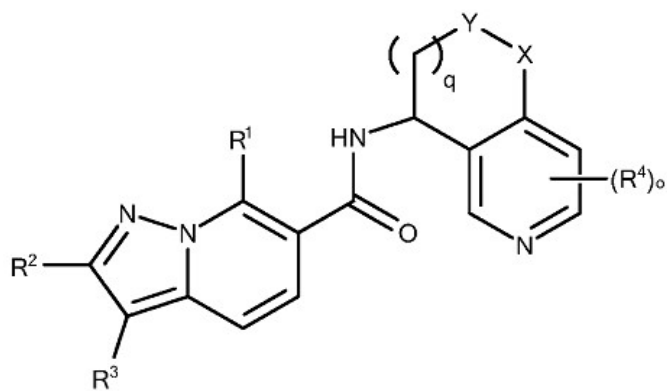
(Ii)

10

en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , q y o es la misma como para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ij):

15



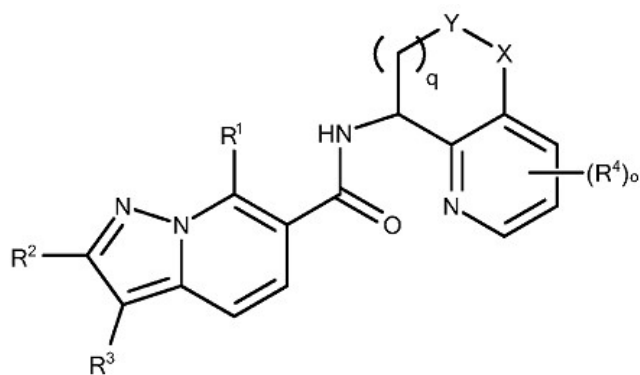
20

(Ij)

en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y , q y o es la misma como para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ik):

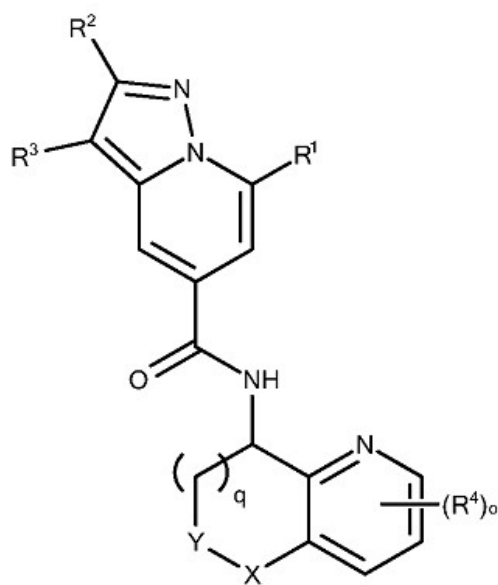
25



(Ik)

en donde la definición de las variables R¹, R², R³, R⁴, X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I).

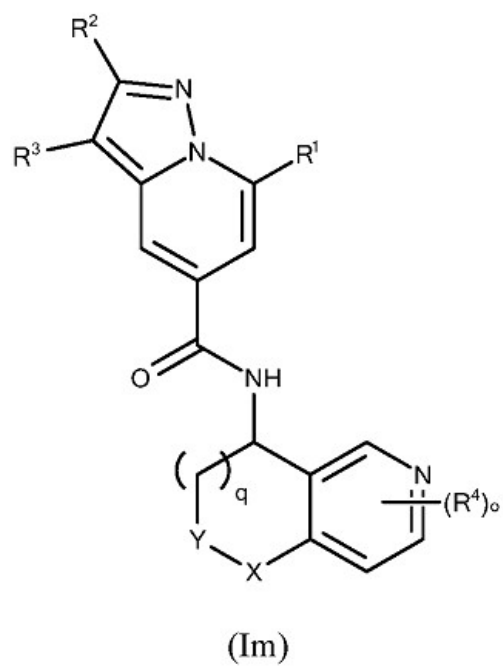
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (II):



(II)

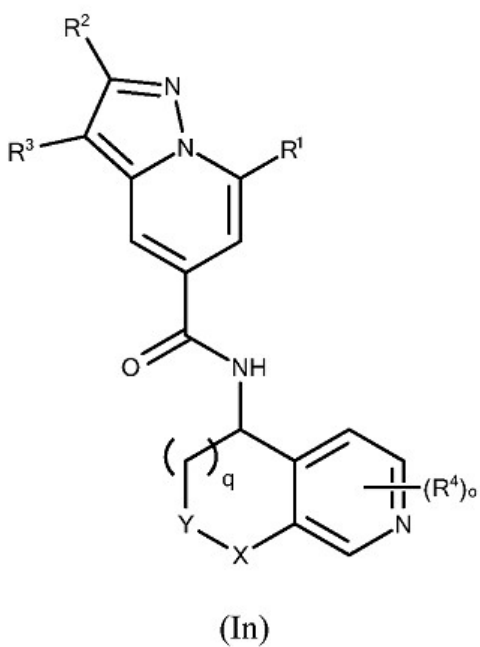
en la definición de las variables R¹, R², R³, R⁴, X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Im):



en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I).

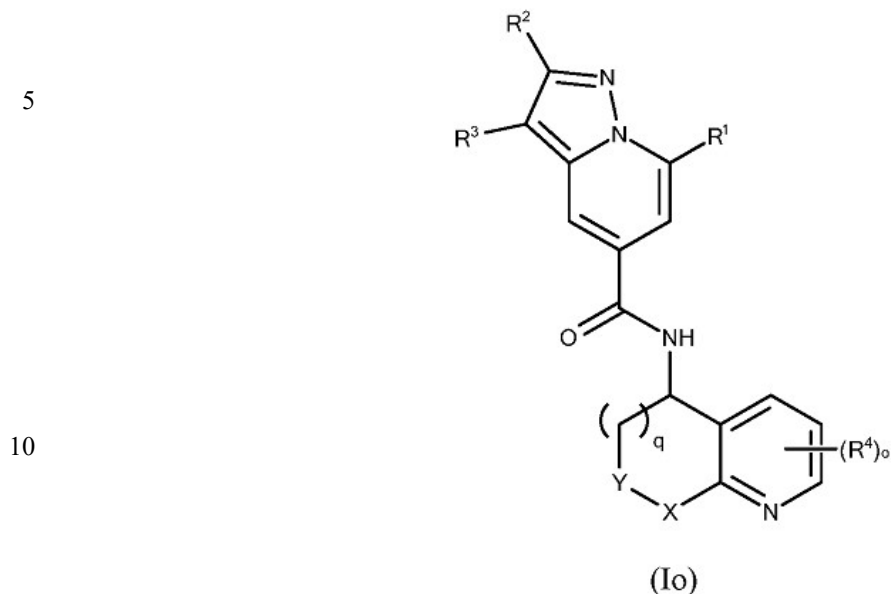
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (In):



25 en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 ,

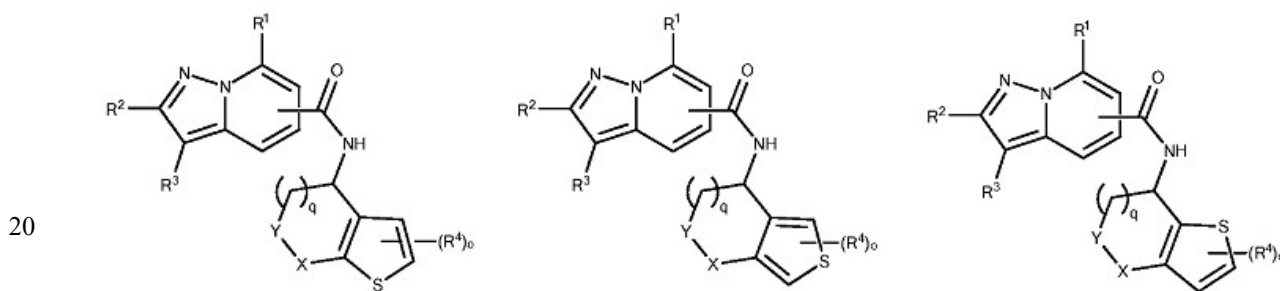
R^4 , X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Io):



en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (I).

15 En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto de la fórmula (Ip), (Iq) o (Ir):



en donde la definición de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, q y o es la misma como para la fórmula (IA)

En algunas modalidades, o es 0.

25 En algunas modalidades, o es 1.

En algunas modalidades, o es 2.

En algunas modalidades, o es 3.

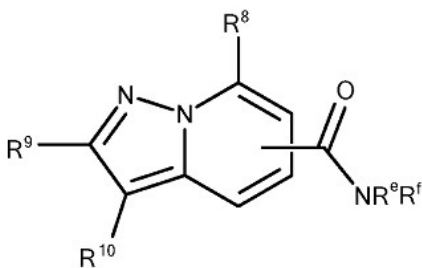
En algunas modalidades, o es 4.

En algunas modalidades, un R^4 es, independientemente
5 de otro R^4 , un halógeno.

En algunas modalidades, un R^4 es, independientemente
de otro R^4 , alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^4 es, independientemente de
otro R^4 , haloalquilo.

10 En una modalidad, la descripción incluye el compuesto
de la fórmula (II):



15

(II)

en donde:

R^8 es hidrógeno, ciano, alcoxi opcionalmente
sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi
20 opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido,
haloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8
opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido,
haloalquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilcarbonilo
25 opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente

sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, dialquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquil-SO_n opcionalmente sustituido, haloalquil-S(O)_n, amino, NH-alquilo
 5 opcionalmente sustituido, o NR^{a'}R^{b'} en donde R^{a'} y R^{b'} son independientemente alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^a y R^b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido;

10 R⁹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o SO_m(alquilo opcionalmente sustituido);

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste de arilo de 6
 15 o 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes;

R^e y R^f son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y
 20 heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^e y R^f pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido; y m y m son 0, 1 o 2; o

un estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato,
 25 solvato o sal del mismo.

En algunas modalidades R^8 es hidrógeno, ciano, alcoxi de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalcoxi de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 5 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido, alquenilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalquenilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquinilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilcarbonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, 10 alcoxycarbonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, aminocarbonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquilaminocarbonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, dialquilaminocarbonilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquil- SO_n opcionalmente sustituido, haloalquil- $S(O)_n$, amino, 15 NH-alquilo opcionalmente sustituido, o $NR^{a'}R^{b'}$ en donde $R^{a'}$ y $R^{b'}$ son independientemente alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o $R^{a'}$ y $R^{b'}$ pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido;

20 R^9 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o SO_m (alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido);

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de arilo de 6 o 10 25 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los

cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes;

R^e y R^f son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y
5 heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^e y R^f pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido; y m y m son 0, 1 o 2; o
un estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal
10 del mismo.

En algunas modalidades, R⁸ es alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, amino, alquil alquilamino de C₁-C₄ o di-(alquilo de C₁-C₄)amino.

En algunas modalidades, R⁸ es alquiltio de C₁-C₄
15 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R⁸ es alquilsulfinilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R⁸ es alquilsulfonilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

20 En algunas modalidades, R⁸ es haloalquiltio de C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R⁸ es haloalquilsulfinilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R⁸ es haloalquilsulfonilo de
25 C₁-C₄ opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades R^8 es alquilo de C_1-C_4 secundario.

En algunas modalidades, R^8 es heterociclico.

En algunas modalidades, R^8 es aziridinilo, azetidino, oxetano, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetano, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahydropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, triazolilo o triazinilo.

En algunas modalidades, R^8 es aziridinilo, azetidino, oxetano, pirrolidinilo, pirrolilo, o morfolinilo, todos de los cuales son opcionalmente sustituidos por uno o más halógeno.

En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno, ciano, alcoxi de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalcoxi de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente

sustituido, alquenilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, haloalquenilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquinilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilcarbonilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxi-
 5 carbonilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, dialquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido, alquil-SO_n opcionalmente sustituido, haloalquil-S(O)_n, amino, NH-alquilo opcionalmente sustituido, o NR^aR^b en donde R^a y
 10 R^b son independientemente alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^a y R^b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido;

En algunas modalidades, R⁹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, ariloxi
 15 opcionalmente sustituido, alquilo, de C₁-C₄ opcionalmente sustituido cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido, o SO_m(alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido);

En algunas modalidades, R¹⁰ se selecciona del grupo
 20 que consiste de arilo de 6 o 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes;

En algunas modalidades R^e y R^f son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, arilo
 25 opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente

sustituido; o R^e y R^f pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterociclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^9 es hidrógeno, alquilo o
5 haloalquilo.

En algunas modalidades, R^9 es alquilo o haloalquilo.

En algunas modalidades, R^9 es alquilo.

En algunas modalidades, R^9 es alquiltio de C_1-C_4
opcionalmente sustituido.

10 En algunas modalidades, R^9 es alquilsulfinilo de C_1-C_4
opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^9 es alquilsulfonilo de C_1-C_4
opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^9 es haloalquiltio de C_1-C_4
15 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^9 es haloalquilsulfinilo de
 C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^9 es haloalquilsulfonilo de
 C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

20 En algunas modalidades, R^{10} es arilo de 6 o 10
miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5
sustituyentes.

En algunas modalidades, R^{10} es heteroarilo de 5 a 10
miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5
25 sustituyentes.

En algunas modalidades, R^{10} es fenilo sustituido con 1
sustituyente el cual es halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo,
haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo,
cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo,
5 haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi,
alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^{10} es fenilo para-sustituido.

En algunas modalidades, R^{10} es fenilo meta-sustituido.

En algunas modalidades, R^{10} es fenilo orto-sustituido.

10 En algunas modalidades, R^{10} es halofenilo.

En algunas modalidades R^{10} es haloalquilfenilo.

En algunas modalidades, R^{10} es haloalcoxifenilo.

En algunas modalidades, R^3 es fenilo sustituido con 2
sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro,
15 alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo,
alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo,
haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halociclo-
alquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o
haloalqueniloxi.

20 En algunas modalidades, R^{10} es fenilo 2,3-
disustituido.

En algunas modalidades, R^{10} es fenilo 2,4-
disustituido.

En algunas modalidades, R^{10} es fenilo 2,5-
25 disustituido.

En algunas modalidades, R^{10} es dihalofenilo, por ejemplo, dicloro; difluoro; o cloro, fluoro.

En algunas modalidades R^{10} es fenilo sustituido con halo y haloalquilo.

5 En algunas modalidades R^{10} es fenilo sustituido con halo y haloalcoxi.

En algunas modalidades R^{10} es fenilo sustituido con haloalquilo y haloalcoxi.

En algunas modalidades, R^3 es fenilo sustituido con 3
10 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o
15 haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^3 es trihalofenilo, por ejemplo, tricloro; trifluoro; o cloro, cloro, fluoro, o fluoro, fluoro, cloro.

En algunas modalidades R^{10} es fenilo sustituido con 2
20 halo y haloalquilo.

En algunas modalidades R^{10} es fenilo sustituido con 2 halo y haloalcoxi.

En algunas modalidades R^{10} es fenilo sustituido con 1 haloalquilo, 1 halo y 1 haloalcoxi.

25 En algunas modalidades R^{10} es fenilo sustituido con 1

halo y 2 haloalquilo.

En algunas modalidades, R^{10} es heteroarilo de 5 miembros con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^{10} es heteroarilo de 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi or haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^{10} es 2-piridilo con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^{10} es 3-piridilo con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, halo-

alquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^{10} es 4-piridilo con 1 o 2 sustituyentes que son independientemente halo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi o haloalqueniloxi.

En algunas modalidades, R^e es hidrógeno.

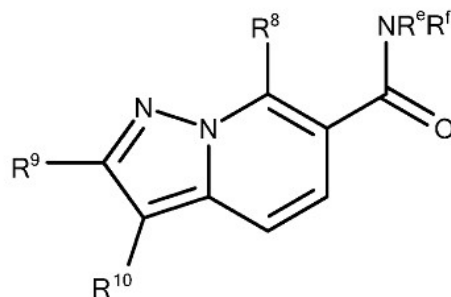
En algunas modalidades, R^f es hidrógeno.

En algunas modalidades, R^f es alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^f es alquilo sustituido con arilo.

En algunas modalidades, R^f es alquilo sustituido con heteroarilo.

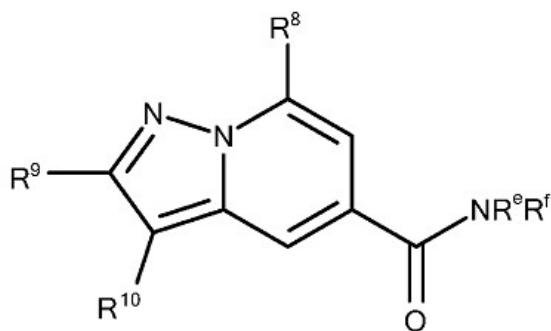
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (II) es el compuesto de la fórmula (IIa):



(IIa)

en donde las variables R^8 , R^9 , R^{10} , R^e y R^f son como se definen para el compuesto de la fórmula (II).

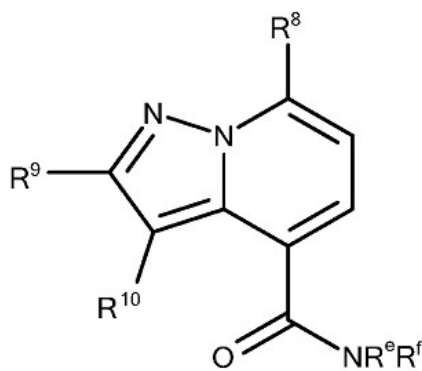
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (II) es el compuesto de la fórmula (IIb):



10 (IIb)

en donde las variables R^8 , R^9 , R^{10} , R^e y R^f son como se definen para el compuesto de la fórmula (II).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (II) es el compuesto de la fórmula (IIc):



20 (IIc)

en donde las variables R^8 , R^9 , R^{10} , R^e y R^f son como se definen para el compuesto de la fórmula (II).

Estereoisómeros y formas polimórficas

25 Será apreciado por aquellos de habilidad en la

técnica que el compuesto puede existir y ser aislado en formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos que tienen uno o más centros quirales, que incluyen eso en un átomo de azufre, se pueden presentar como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, es bien conocido en la técnica que los compuestos de sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros individuales o mezclas racémicas. Además, los compuestos de la descripción pueden incluir uno o más centros quirales, que dan por resultado un número teórico de isómeros ópticamente activos. Donde los compuestos de la descripción incluyen n centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^{ds} isómeros ópticos. La descripción abarca los enantiómeros o diastereómeros específicos de cada compuesto así como mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereómeros de los compuestos que poseen las propiedades útiles descritas en la presente. Las formas ópticamente activas se pueden preparar, por ejemplo, mediante resolución de las formas racémicas mediante técnica de cristalización selectivas, mediante síntesis de precursores ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral o mediante resolución enzimática.

El compuesto también se puede presentar en diferentes formas sólidas tales como diferentes formas cristalinas o en la forma de un sólido amorfo. La descripción incluye diferentes

formas cristalinas así como formas amorfas del compuesto.

Además, el compuesto puede existir como hidratos o solvatos, en el cual una cierta cantidad estequiométrica de agua o un solvente está asociado con la molécula en la forma cristalina. Los hidratos y solvatos del compuesto también son el objetivo de la descripción.

Sales

Además del compuesto neutro, las formas de sal del compuesto también son activas contra endoparásitos. El término "sal veterinariamente aceptable" se utiliza por toda la especificación para describir cualquiera de las sales de los compuestos que son aceptables para la administración para aplicaciones veterinarias, y que proporcionan un compuesto activo en la administración.

En casos donde los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas estables, el compuesto puede estar en la forma de una sal veterinariamente o agrícolamente aceptable. Las sales veterinariamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos veterinariamente 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, pero no limitadas a, manganeso, cobre, zinc y hierro

también son adecuadas. Además, las sales que comprenden cationes de amonio (NH_4^+) así como cationes de amonio sustituidos, en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por grupos alquilo o arilo están abarcados por la descripción.

Las sales derivadas de ácidos inorgánicos que incluyen, pero no limitados a, ácidos hidrohaluros (HCl , HBr , HF , HI), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y los similares son particularmente adecuados. Las sales inorgánicas adecuadas también incluyen, pero no limitadas a, sales de bicarbonato y carbonato. En algunas modalidades, ejemplos de sales veterinariamente y agrícolaemente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos orgánicos que incluyen, pero no limitados a, maleato, dimaleato, fumarato, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. Por supuesto, otros ácidos orgánicos aceptables se pueden utilizar.

Las sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) del compuesto también se pueden hacer al hacer reaccionar un residuo suficientemente ácido en los compuestos con un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo.

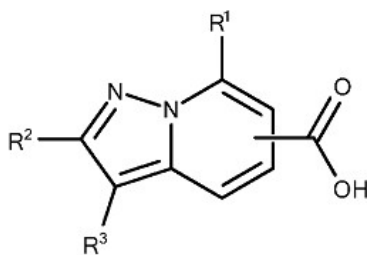
Las sales veterinariamente aceptables se pueden utilizar utilizando procedimientos estándar bien conocidos en

la técnica, por ejemplo al hacer reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un grupo funcional adecuadamente ácido presente en el compuesto, o al hacer reaccionar un ácido adecuado con un grupo funcional
5 adecuadamente básico en compuesto de la descripción.

Procesos para la Preparación de los Compuestos:

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula I se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III:

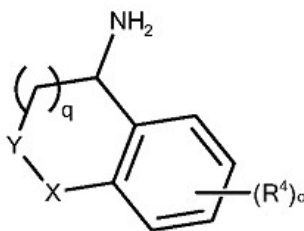
10



(III)

15

con un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

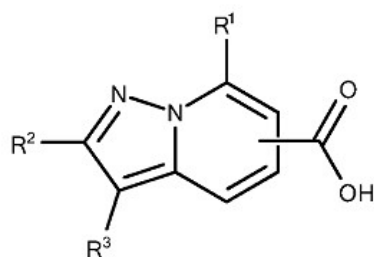
20

en la presencia de un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero no están limitados a, una diimida, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida, y un reactivo de fosfonio o uranio, por ejemplo,
25 BOP, PyBOP, y/o HBTU como es entendido por una persona de

habilidad ordinaria en la técnica.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (II) se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III:

5

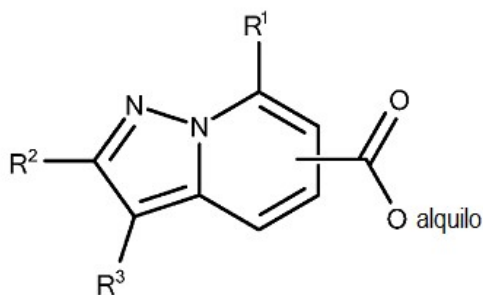


(III)

10 con una amina de la fórmula HNR^eR^f en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como diciclohexilcarbodiimida.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (III) se puede preparar mediante hidrólisis de ácido o base de un compuesto de la fórmula (V):

15



(V)

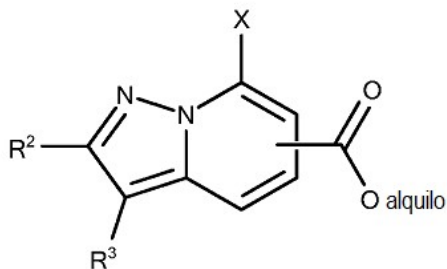
20

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (V), en donde R^1 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente

25

sustituido, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido y alquil-SO_n opcionalmente sustituido, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI)

5

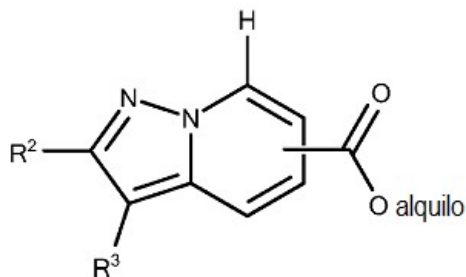


en donde X es un halógeno, de preferencia Br o I, con un borolano de la fórmula R¹¹-BOR^gOR^h, en donde R¹¹ comprende un
 10 alqueno directamente unido a borano y R^g y R^h son alquilo o hidrógeno, en la presencia de un catalizador de Paladio (0); y subsecuentemente, el grupo R¹¹ es hidrogenado. En algunas modalidades, el R¹-BOR^gOR^h, se puede hacer reaccionar directamente con el compuesto de la fórmula (VI).

15 En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (V), en donde R¹ es amino, NH-alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o NR^aR^b en donde R^a y R^b son independientemente alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^a y R^b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos, un grupo
 20 heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con amoníaco, NH₂-alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido, o HNR^aR^b en donde R^a y R^b son independientemente alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o
 25 R^a y R^b pueden formar, con el nitrógeno al cual están unidos,

un grupo heterociclilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (VI) se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la
5 fórmula (VII):

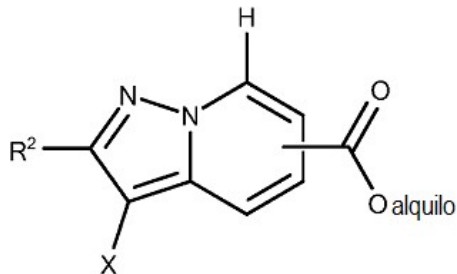


10

(VII)

con una base fuerte, por ejemplo, diisopropil amida de litio, luego un agente de halogenación, por ejemplo, tetrabromuro de carbono o tetrayoduro de carbono.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula
15 (VII) se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII):



20

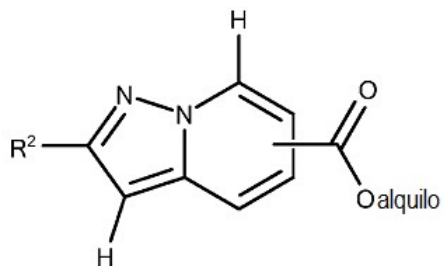
(VIII)

en donde X es halógeno, de preferencia Br o I, con un borolano de la fórmula $R^3-BOR^gOR^h$, en donde R^g y R^h son alquilo o hidrógeno, en la presencia de un catalizador de Paladio (0).

25

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula

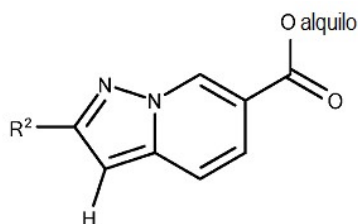
(VIII) se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX):



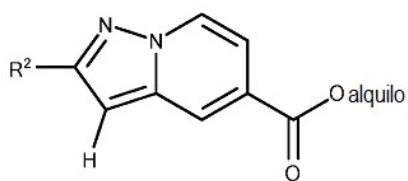
(IX)

con un compuesto de halogenación, por ejemplo, PBr_3 o N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida.

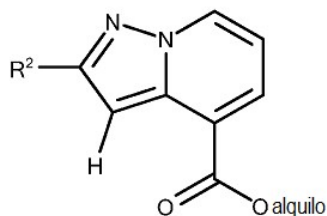
En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (IX) puede ser un compuesto de la fórmula (IXa), (IXb) o (IXc):



(IXa)



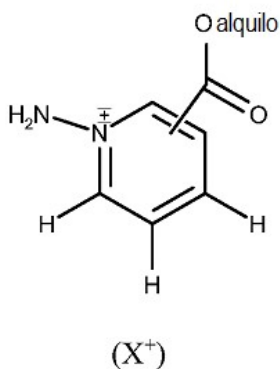
(IXb)



(IXc)

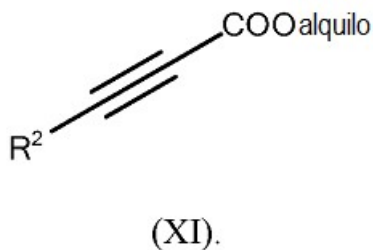
En algunas modalidades, un compuesto de (IXa) o (IXb) se puede preparar al hacer reaccionar una sal de la fórmula X^+Y^- , en donde X^+ es:

5



y en donde Y^- es un contraión aniónico, con un compuesto de la fórmula (XI):

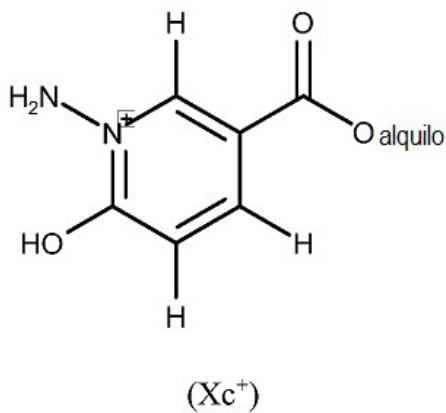
10



15

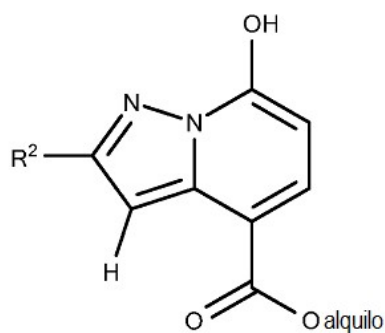
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (IXc) se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XI) con una sal de la fórmula Xc^+Y^- , en donde Xc^+ es:

20



25

para proporcionar un compuesto de la fórmula XII:



(XII);

5 y subsecuentemente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XII bajo condiciones de dihidroxilación por métodos conocidos por la persona de habilidad en la técnica, por ejemplo, por el método de la Patente de los Estados Unidos 10 4,451,356.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) en donde R^1 es ciano, alcoxi opcionalmente sustituido, o ariloxi opcionalmente sustituido, se puede preparar al hacer 15 reaccionar un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 es halógeno, con un ion de cianuro, un anión de alcóxido opcionalmente sustituido y un anión de arilóxido opcionalmente sustituido, respectivamente.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula 20 (I) en donde R^1 es halógeno, se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 es hidroxilo, con un agente de halogenación, por ejemplo, PBr_3 , PCl_3 o reactivo de Vilsmeier.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula 25 (I), en donde R^1 es hidroxilo, se puede preparar al hacer

reaccionar la sal de la fórmula X^+Y^- o sal de la fórmula Xc^+Y^- con un compuesto de la fórmula $\text{alquilOCOCH}_2\text{R}^3$.

Estas enseñanzas son generales y se cree que son adaptables por una persona de habilidad ordinaria.

5 Composiciones veterinarias:

El compuesto t composiciones que comprenden el compuesto son útiles para la prevención y tratamiento de infestaciones parasitarias/infecciones en animales. Las composiciones de la descripción comprenden una cantidad efectiva de un compuesto o una sal veterinariamente aceptable del mismo, en combinación con un portador o diluyente veterinariamente aceptable y opcionalmente un excipiente no activo. Las composiciones pueden estar en una variedad de formas sólidas y líquidas que son adecuadas para varias formas de aplicación o administración a un animal. Por ejemplo, las composiciones veterinarias que comprenden el compuesto pueden estar en composiciones adecuadas para administración oral, administración inyectable, que incluyen administración subcutánea y parenteral, y administración tópica (*por ejemplo* manchado determinado o de vaciado), administración dérmica o subdérmica. Las composiciones se proponen para ser administradas a un animal que incluyen, pero no limitadas a, mamíferos, aves o peces. Ejemplos de mamíferos incluyen pero no están limitados a humanos, ganado vacuno, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, asnos, perros, gatos y otro

ganado o mamíferos domésticos. Ejemplos de aves incluyen pavos, gallinas, codornices y otro ganado o aves domésticas. El uso del compuesto para proteger animales de compañía tales como perros y gatos de endoparásitos es particularmente útil.

5 Como es discutido en lo anterior, las composiciones de la descripción pueden estar en una forma adecuada para uso oral (ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 4,564,631, la cual es incorporada por la presente por referencia en su totalidad), suplementos dietéticos, troches,
10 pastillas, masticables, tabletas, cápsulas duras o blandas, bolo, emulsiones, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones acuosas o aceitosas, composiciones de empapamiento oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elixires, composiciones entéricas o pastas. Composiciones propuestas para
15 uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes edulcorantes, agentes de amargura, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores para proporcionar
20 preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables.

Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales
25 como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato

de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de enlace, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden ser recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y para de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, un material de retardo de tiempo tales como monoestearato de glicerilo o distearato de glicerilo se puede emplear. También puede ser recubierto por la técnica descrita en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,256,108; 4,166,452; y 4,265,874 (todas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad) para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Las composiciones orales incluyen cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o solventes miscibles tales como propilenglicol, PEGs y etanol, o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de olivo.

En una modalidad, el compuesto se puede administrar

en composiciones de tableta masticable o composiciones masticables blandas tales como aquellas descritas en US 2013/0203692 A1, US 2010/0087492, US 2006/0222684, US 2004/0151759, US 7955632, todas incorporadas en la presente por
5 referencia. Las composiciones veterinarias pueden estar en la forma de una composición masticable blanda ("mascado blando") que es agradable y aceptable para el animal. Además del ingrediente(s) activo(s), los mascados blandos de la descripción pueden incluir uno o más de los siguientes
10 componentes: un solvente o mezcla de solventes, uno o más rellenos, uno o más aglutinantes, uno o más surfactantes, uno o más humectantes, uno o más lubricantes, uno o más desintegrantes, uno o más colorantes, uno o más agentes antimicrobianos, uno o más antioxidantes, uno o más
15 modificadores de pH y uno o más agentes saborizantes.

Los solventes que se pueden utilizar en las composiciones de la descripción incluyen, pero no están limitados a, varios grados de polietilenglicol (PEG) líquido que incluyen PEG 200, PEG 300, PEG 400 y PEG 540; carbonato de
20 propileno; propilenglicol; triglicéridos que incluyen, pero no limitados a triglicéridos caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 810 y 812, triglicérido caprílico/cáprico/succínico, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol y los similares; agua, solución de sorbitol,
25 caprilato/caprato de glicerol y glicéridos poliglicolizados

(GELUCIRE®) o una combinación de los mismos.

Varios rellenos conocidos en la técnica se pueden utilizar en las composiciones masticables blandas de la descripción. Los rellenos incluyen, pero no están limitados a, almidón de maíz, almidón de maíz pre-gelatinizado, finos de proteína de soja, mazorca de maíz, y harina de gluten de maíz y los similares. En algunas modalidades, una combinación de dos o más rellenos se puede utilizar en las composiciones.

Los aglutinantes que se pueden utilizar en las composiciones de la descripción incluyen, pero no están limitados a, polivinilpirrolidona (por ejemplo Povidona), polivinilpirrolidona reticulada (Crospovidona), polietilenglicoles de varios grados que incluyen PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 y aun PEG 20,000, y los similares; co-polímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo Copovidona) tales como el producto vendido por BASF mediante la marca comercial Kollidon® VA 64 y los similares; almidón tal como almidón de papa, almidón de tapioca o almidón de maíz; molasas, jarabe de maíz, miel, miel de maple y azúcares de varios tipos; o una combinación de dos o más aglutinantes.

Los humectantes que se pueden utilizar en las composiciones incluyen, pero no están limitados a, glicerol (también referido en la presente como glicerina), propilenglicol, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol y los similares. Los polietilenglicoles de varios grados también

se pueden utilizar como humectantes.

Los surfactantes se pueden presentar en la composición para mejorar su solubilidad y absorción después de la ingesta. Los surfactantes se presenta típicamente en una
5 concentración de aproximadamente 1 a 10% (p/p), más típicamente aproximadamente 1 a aproximadamente 5% (p/p). Ejemplos de surfactantes que se pueden utilizar en las composiciones incluyen, pero no están limitados a, monooleato de glicerilo, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, ésteres de
10 sorbitán que incluyen monooleato de sorbitán (Span® 20), alcohol polivinílico, polisorbato que incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, succinato de polietilenglicol 1000 de *d*- α -tocoferilo (TPGS), lauril sulfato de sodio, co-polímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo poloxámeros
15 tales como LETTROL® F87 y los similares), derivados de aceite de ricino de polietilenglicol que incluyen aceite de ricinio de polioxil 35 (Cremophor® EL), aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40 (Cremophor® RH 40), aceite de ricino hidrogenado de polioxil 60 (Cremophor® RH60); monolaurato de propilenglicol
20 (LAUROGLYCOL®); ésteres de glicérido que incluyen caprilato/caprato de glicerol (CAPMUL® MCM), glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE®), glicéridos caprílicos/cápricos de PEG 300 (Softigen® 767), glicéridos caprílicos/cápricos de PEG 400 (Labrasol®), glicéridos oleicos de PEG 300 (Labrafil® M-
25 1944CS), glicéridos linoleicos de PEG 300 (Labrafil® M-2125CS);

estearatos de polietilenglicol y estearatos de hidroxipolietilenglicol hidroxilado que incluyen estearato de polioxilado 8 (monoestearato de PEG 400), estearato de polioxilado 40 (monoestearato de PEG 1750, y los similares.

5 Las composiciones pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservadores, o estabilizadores de pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de composición. Los antioxidantes se pueden adicionar a las composiciones de la descripción para inhibir la
10 degradación de los agentes activos. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxil anisol butilado), BHT (hidroxil tolueno
15 butilado) monotioglicerol y los similares.

Las composiciones de la descripción también pueden incluir uno o más lubricantes y/o auxiliares de procesamiento. En algunos casos, el lubricante/auxiliar de procesamiento también puede comportarse como un solvente, y por consiguiente,
20 algunos de los componentes de las composiciones inventivas pueden tener funciones duales. Los lubricantes/auxiliares de procesamiento incluyen, pero no están limitados a polietilenglicoles de varios intervalos de peso molecular que incluyen PEG 3350 (Dow Chemical) y PEG 4000, aceite de maíz,
25 aceite mineral, aceite vegetal hidrogenado (STEROTEX o

LEURITAB), aceite de cacahuete y/o aceite de ricino.

Muchos agentes saborizantes se pueden utilizar en las composiciones de la descripción para mejorar la agradabilidad de las composiciones veterinarias. Los agentes saborizantes preferidos son aquellos que no son derivados de fuentes animal. En varias modalidades, se pueden utilizar componentes saborizantes derivados de la fruta, carne (que incluyen, pero no limitados a cerdo, ternera, pollo, pescado, aves de corral y los similares), vegetal, queso, tocino, tocino con queso y/o saborizantes artificiales. Un componente saborizante típicamente se elige con base en la consideración relacionada al organismo que va ingerir el masticado blando. Por ejemplo, un caballo puede preferir un componente saborizante de manzana, mientras que un perro puede preferir un componente saborizante de carne. Aunque los componentes saborizantes derivados de fuentes no animal son preferidos, en algunas modalidades, los sabores naturales que contiene extractos de carne o hígado, etc., se pueden utilizar tal como sabor a carne en polvo artificial de sabor a carne estofada, sabor a carne asada y sabor a carne en conserva entre otros.

En otra modalidad de la descripción, la composición activa se puede administrar por la vía de un empapamiento, y se puede administrar ya sea tópicamente u oralmente. Las composiciones de empapamiento son aquellas en las cuales las composiciones que contienen líquido de la descripción se

administran a la boca o garganta del animal, o vertido sobre la piel o pelaje del animal.

Las composiciones de la descripción también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua o agua en aceite. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de olivo o aceite de aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsificantes adecuados incluyen fosfatidas que ocurren naturalmente, por ejemplo, frijol de 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 los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes de amargura, agentes saborizantes y/o conservadores.

En una modalidad, la composición de la descripción puede estar en la forma de una microemulsión. Las microemulsiones son bien adecuadas como el vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase aceitosa, un surfactante y un cosurfactante. Ellos son líquidos translucientes e isotrópicos.

Las microemulsiones están compuestas de dispersiones adecuadas de microgotitas de la fase acuosa en la fase aceitosa

o a la inversa de microgotitas de la fase aceitosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotitas puede ser menos de 200 nm (1000 a 100,000 nm para emulsiones). La película interfacial puede estar compuesta de una alternación de moléculas activas en la superficie (SA) y activas en la co-superficie (Co-SA) que, al disminuir la tensión interfacial, permiten que la microemulsión ser formada espontáneamente.

En una modalidad de la fase aceitosa, la fase aceitosa puede estar formada de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o alternativamente de mezclas de tales compuestos. En una modalidad de la fase aceitosa, la fase aceitosa puede estar comprendida de triglicéridos; en otra modalidad de la fase aceitosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicéridos caprílicos/cápricos de C₈-C₁₀. En otra modalidad de la fase aceitosa puede representar un % de intervalo v/v de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; aproximadamente 7 a aproximadamente 10%; y aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.

La fase acuosa puede incluir, por ejemplo agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una modalidad, el glicol puede ser propilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dipropilenglicol o mezclas de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una

proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.

Los surfactantes para la microemulsión pueden incluir éter monoetílico de dietilenglicol, monometílico de
5 dipropilenglicol, glicéridos de C₈-C₁₀ poliglicolizados o dioleato de poligliceril-6. Además de estos surfactantes, los cosurfactantes pueden incluir alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

Algunos compuestos son comunes a los tres componentes
10 discutidos en lo anterior, *es decir*, fase acuosa, surfactante y cosurfactante. Sin embargo, está bien dentro del nivel de experiencia del profesional usar diferentes compuestos para cada componente de la misma composición. En una modalidad para la cantidad de surfactante/cosurfactante, la relación de
15 cosurfactante a surfactante será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra modalidad para la cantidad de cosurfactante, será de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de surfactante y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cosurfactante en la microemulsión.

20 Las suspensiones aceitosas se pueden formular al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de olivo, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente
25 espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol

cetílico. Los agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartame, agentes de amargura, y agentes saborizantes se pueden adicionar para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden
5 conservar por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico, u otros conservadores conocidos.

Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de
10 suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes incluyen fosfatidas que ocurren naturalmente, por ejemplo lecitina, o productos de condensación
15 de un óxido de alquileo 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
20 grasos y un hexitol tal 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
25 conservadores, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-

hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes de amargura, tales como aquellos expuestos en lo anterior.

5 Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua puede proporcionar el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes dispersantes o humectantes y
10 agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados en lo anterior. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, de amargura, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes
15 edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales composiciones también pueden contener un demulcente, un conservador, agente(s) saborizante(s) y/o agente(s) colorante(s).

 En otra modalidad de la descripción, la composición
20 puede estar en forma de pasta. Ejemplos de modalidades en una forma de pasta incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,787,342 y 7,001,889 (cada una de las cuales son incorporadas en la presente por referencia). Además de los compuestos de la
25 descripción, la pasta puede contener además sílice humeada; un

modificador de viscosidad; un portador; opcionalmente, un absorbente; y opcionalmente, un colorante, estabilizador, surfactante o conservador.

En una modalidad de la composición, la composición
5 puede ser una pasta que contiene los compuestos de la descripción, sílice humeada, un modificador de viscosidad, un absorbente, un colorante; y un portador hidrofílico el cual es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido.

La pasta también puede incluir un modificador de
10 viscosidad. Los modificadores de viscosidad adecuados incluyen, pero no están limitados a, polietilenglicoles (PEG) que incluyen, pero no limitados a, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600; monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, mono-oleato de polioxietilen (20) sorbitán (polisorbato 80 o
15 Tween 80), o poloxámeros (*por ejemplo*, Pluronic L 81); un absorbente tal como carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón, y celulosa y sus derivados; y un colorante que incluye, pero no limitado a, dióxido de titanio, óxido de hierro, o Laca de Aluminio FD&C Azul #1.

20 En algunas modalidades, las composiciones pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados
25 que han sido mencionados en lo anterior. La preparación

inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos aceptables y solventes que se
5 pueden emplear son agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Los cosolventes tales como ethanol, propilenglicol, glicerol formal o polietilenglicoles también se pueden utilizar. Los conservadores, tales como fenol o alcohol bencílico, se pueden utilizar.

10 Además, los aceites no volátiles, estériles se pueden emplear convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite no volátil blando se puede emplear incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico
15 encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones dérmicas y subdérmicas, tópicas pueden incluir, a manera de ejemplo no limitante, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pastas, polvos, champús, composiciones de vaciado, composiciones listas para usar,
20 soluciones y suspensiones de manchado determinado, inmersiones y rocíos. La aplicación tópica de un compuesto inventivo o de una composición que incluye por lo menos un compuesto inventivo entre el agente(s) activo(s) en el mismo, en la forma de una composición de manchado determinado, rocío sobre o de vaciado,
25 puede permitir que la composición inventiva sea absorbida a

través de la piel para lograr niveles sistémicos, distribuida a través de las glándulas sebáceas o sobre la superficie de la piel logrando niveles por todo el pelo. Cuando el compuesto es distribuido a través de las glándulas sebáceas, pueden actuar
5 como un depósito, mediante lo cual puede ser un efecto de larga duración (hasta varios meses). Las composiciones de manchado determinado son típicamente aplicadas en una región localizada la cual se refiere a un área diferente de todo el animal. En una modalidad, la ubicación puede estar entre los hombros. En
10 otra modalidad puede ser una raya, por ejemplo una raya desde la cabeza a la cola del animal.

Las composiciones de vaciado son descritas en la Patente de los Estados Unidos No. 6,010,710, también incorporada en la presente por referencia. Las composiciones de
15 vaciado pueden ser ventajosamente aceitosas, y generalmente comprenden un diluyente o vehículo y también un solvente (por ejemplo un solvente orgánico) para el ingrediente activo si lo último no es soluble en el diluyente.

Los solventes orgánicos que se pueden utilizar en la
20 descripción incluyen, pero no están limitados a, citrato de acetiltributilo, ésteres de ácido graso tales como el éster dimetílico, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, alcohol etílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, éter
25 n-butílico de dipropilenglicol, etanol, isopropanol, metanol,

éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo N-metilpirrolidona),
5 éter monoetílico de dietilenglicol, etilenglicol, triacetina, ésteres de C₁-C₁₀ de ácidos carboxílicos tales como acetato de butilo u octilo, y ftalato de dietilo, o una mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

El solvente será utilizado en proporción con la
10 concentración del compuesto del agente activo y su solubilidad en este solvente. Se buscará tener el volumen posible mucho más bajo. El vehículo constituye la diferencia a 100%.

Un vehículo o diluyente para las composiciones puede incluir sulfóxido de dimetilo (DMSO), derivados de glicol tales
15 como, por ejemplo, propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. Como vehículo o diluyente, la mención también se puede hacer de aceites de planta tales como, pero no limitados a aceite de ajo, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de olivo,
20 aceite de semilla de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales tales como, pero no limitados a, petrolato, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tal como de C₈ a C₁₂).

25 En otra modalidad de la descripción, un emoliente y/o

esparcimiento y/o agente formador de película se puede adicionar. En una modalidad, el emoliente y/o esparcimiento y/o agente formador de película puede ser:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, 5 copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como aceites de polidimetilsiloxano 10 (PDMS)), por ejemplo aquellos que contienen funcionalidades de silanol, o un aceite 45V2,

(b) surfactantes aniónicos tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; 15 sulfatos de alquilo (por ejemplo lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio); dodecylbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo aquellos derivados de aceite de coco),

(c) surfactantes catiónicos incluyen sales de amonio 20 cuaternario solubles en agua de la fórmula $N^+R'R''R'''R''''$, Y^- en el cual los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y^- es un anión de un ácido fuerte tal como el haluro, aniones de sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los surfactantes catiónicos que 25 se pueden utilizar,

(d) sales de amina de la fórmula $N^+ HR'R''R'''$ en las cuales los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina está entre los surfactantes catiónicos que se pueden utilizar,

5 (e) surfactantes no iónicos tales como ésteres de sorbitán, que son opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo, polisorbato 80), éteres alquílicos polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tales como éter de polioxipropileno-estirolo; estearato de polietilenglicol, derivados
10 polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

(f) surfactantes anfotéricos tales como compuestos de
15 laurilo sustituidos de betaína; o

(g) una mezcla de por lo menos dos de estos agentes.

En una modalidad de la cantidad de emoliente, el emoliente utilizado puede estar en una proporción de aproximadamente 0.1 a 50% o 0.25 a 5%, en volumen. En otra
20 modalidad, el emoliente utilizado puede estar en una proporción de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20% o aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en volumen.

En otra modalidad de la descripción, la composición
25 puede estar en forma de solución lista para usar como es

descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 6,395,765, incorporada en la presente por referencia. Además de los compuestos de la descripción, la solución lista para usar puede contener un inhibidor de cristalización y un solvente orgánico
5 o una mezcla de solventes orgánicos. En algunas modalidades, el agua se puede incluir con el solvente orgánico.

En varias modalidades de la descripción, las composiciones pueden incluir un inhibidor de cristalización en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50% (p/v) o
10 aproximadamente 5 a aproximadamente 40% (p/v) con base en el peso total de la composición. En otras modalidades, la cantidad del inhibidor de cristalización en las composiciones inventivas puede ser aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 1% a
15 aproximadamente 15%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/p). El tipo de inhibidor de cristalización utilizado en las composiciones inventivas no es limitado mientras que funcione para inhibir la cristalización de los agentes activos o inactivos de la composición. Por ejemplo, en ciertas
20 modalidades de la descripción, un solvente o co-solvente de la composición también puede funcionar como un inhibidor de cristalización si inhibe suficientemente la formación de cristales de formarse a través del tiempo cuando la composición se administra.

25 Los inhibidores de cristalización que son útiles para

la descripción incluyen, pero no están limitados a:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, dimetilformamida, 5 dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como acrilatos o metacrilatos o polímeros o copolímeros de los mismos, 10 polietilenglicoles (PEG) o polímeros que contienen polietilenglicoles, tales como glicofurol y los similares y otros;

(b) surfactantes aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo estearato de sodio, potasio o amonio); 15 estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen pero no están limitados a lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecilbencenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo aceite de coco);

20 (c) surfactantes catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de la fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, en los cuales los radicales R son idénticos o diferentes radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tales como haluro, aniones 25 de sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno

de los surfactantes catiónicos que se pueden utilizar;

(d) sales de amina de la fórmula $N^+HR'R''R'''$, en las cuales los radicales R son idénticos o diferentes radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina es uno de los surfactantes catiónicos que se pueden utilizar;

(e) surfactantes no iónicos, tales como ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitán, por ejemplo Polisorbato 80, o éteres alquílicos polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno;

(f) surfactantes anfotéricos, tales como compuestos de laurilo sustituidos de betaína;

(g) una mezcla de por lo menos dos de los compuestos listados en (a)-(f) en lo anterior; o

(h) un solvente orgánico o mezcla de solventes que inhiben la formación de cristales o sólido amorfo después de la composición se administra.

En una modalidad del inhibidor de cristalización, se utilizará un par inhibidor de cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un agente activo en la superficie. Estos agentes serán seleccionados de los compuestos

mencionados en lo anterior como inhibidor de cristalización.

En algunas modalidades, el solvente(s) orgánico(s) pueden tener una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35 o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. En otras modalidades, el solvente orgánico puede tener una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. El contenido de este solvente orgánico o mezcla de solventes en la composición total no se limita y estará presente en una cantidad suficiente para disolver los componentes deseados a una concentración deseada. Como es discutido en lo anterior, el solvente orgánico también puede funcionar como un inhibidor de cristalización en la composición.

En algunas modalidades, uno o más del solvente(s) orgánico(s) pueden tener un punto de ebullición de por abajo de aproximadamente 100°C, o por abajo de aproximadamente 80°C. En otras modalidades, el solvente(s) orgánico(s) puede tener un punto de ebullición de por abajo de aproximadamente 300°C, por abajo de aproximadamente 250°C, por abajo de aproximadamente 230°C, por abajo de aproximadamente 210°C o por abajo de aproximadamente 200°C.

En algunas modalidades donde hay una mezcla de solventes, *es decir* un solvente y un co-solvente, los solventes se pueden presentar en la composición en una relación de

peso/peso (P/P) de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 1/1. Típicamente los solventes estarán en una relación de aproximadamente 1/30 a aproximadamente 1/1, aproximadamente 1/20 a aproximadamente 1/1 o aproximadamente 1/15 a
5 aproximadamente 1/1 en peso. De preferencia, los dos solventes estarán presentes en una relación de peso/peso de aproximadamente 1/15 a aproximadamente 1/2. En algunas modalidades, por lo menos uno de los solventes presentes puede actuar para mejorar la solubilidad del agente activo o como un
10 promotor de secado. En modalidades particulares, por lo menos uno de los solventes será miscible con agua.

La composición también puede comprender un agente antioxidante propuesto para inhibir la oxidación en el aire, este agente se puede presentar en una proporción de
15 aproximadamente 0.005 a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1% o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.05%.

En una modalidad del agente formador de película, los agentes son del tipo polimérico que incluyen pero no están
20 limitados a los varios grados de polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

En una modalidad de los agentes activos en la superficie, los agentes incluyen pero no están limitados a
25 aquellos hechos de surfactantes no iónicos; en otra modalidad

de los agentes activos en la superficie, el agente es un éster polioxietilenado de sorbitán y en todavía otra modalidad del agente activo en la superficie, los agentes incluyen los varios grados de polisorbato, por ejemplo Polisorbato 80.

5 En otra modalidad de la descripción, el agente formador de película y el agente activo en la superficie se puede incorporar en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales del inhibidor de cristalización mencionado en otra parte.

10 El inhibidor de cristalización inhibe la formación de cristales sobre el pelo, y mejora el mantenimiento de la apariencia cosmética de la piel o pelaje; que es decir sin una tendencia hacia el pegado o hacia una apariencia pegajosa, a pesar de la alta concentración de material activo. Las
15 sustancias diferentes de aquellas mencionadas en la presente se pueden utilizar como inhibidores de cristalización en la presente descripción. En una modalidad, la efectividad del inhibidor de cristalización se puede demostrar por una prueba de acuerdo con la cual 0.3 mL de una solución que comprende 10%
20 (p/v) del agente activo en un solvente apropiado como se define en lo anterior, y 10% (p/v) del compuesto que acciona como un inhibidor de cristalización se reemplazan sobre una platina de vidrio a 20°C durante 24 horas, después de lo cual menos que 10 cristales, de preferencia 0 cristales, se observan con el ojo
25 desnudo sobre la platina de vidrio.

En una modalidad de los agentes antioxidantes, los agentes son aquellos convencionales en la técnica e incluyen pero no están limitados a hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o un mezcla de por lo menos dos compuestos con propiedades antioxidantes.

Los adyuvantes de la composición discutidos en lo anterior son bien conocidos para el profesional en esta técnica y se pueden obtener comercialmente o a través de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante mezclado simple de los constituyentes como se define en lo anterior; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el solvente principal y luego los otros ingredientes o adyuvantes se adicionan.

El volumen de la composición aplicado dependerá del tipo de animal y el tamaño del animal así como la concentración de la composición y la potencia de los agentes activos. En una modalidad, una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 ml de la composición se puede aplicar al animal. En otra modalidad para el volumen, el volumen puede ser aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 ml, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 ml, aproximadamente 0.5 ml a aproximadamente 10 ml o aproximadamente 0.3 a aproximadamente 3 ml.

En otra modalidad de la descripción, la aplicación de

una composición de manchado determinado de acuerdo con la presente descripción también puede proporcionar eficacia de larga duración y amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o ave. Las composiciones de manchado determinado
5 proporcionan administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente a un manchado sobre el animal, generalmente entre los dos hombros (solución de tipo manchado determinado).

Para composiciones de manchado determinado, el
10 portador puede ser un portador líquido como es descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 6,426,333 (incorporada en la presente por referencia), la cual en una modalidad de la composición de manchado determinado puede comprender un solvente o mezcla de solventes que incluyen, pero no limitados
15 a, acetona, un alcohol alifático tales como metanol, etanol, propanol, butanol, isopropanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, nonanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilenglicol, propilenglicol y los similares; un alcohol aromático tales como fenol, cresol, naftol, alcohol bencílico y los similares;
20 acetonitrilo, butil diglicol, una amida orgánica tales como dimetilacetamida, dimetilformamida, monometilacetamida, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, vinilpirrolidona y los similares; carbonato de propileno o etileno, sulfóxido de dimetilo (DMSO), un polímero de glicol o un éter del mismo,
25 tales como polietilenglicol (PEG) de varios grados,

polipropilenglicoles de varios grados, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, 5 etilenglicol, ésteres de ácido graso de ftalato de dietilo, tales como el éster dietílico o adipato de diisobutilo, o una mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de cristalización que incluye, pero 10 no limitado a, aquellos descritos en (a) hasta (h) en lo anterior, o un compuesto que puede actuar tanto como un solvente como un inhibidor de cristalización (como se define en lo anterior), o una mezcla de estos inhibidores de cristalización.

15 Las composiciones de manchado determinado se pueden preparar al disolver los ingredientes activos en el vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la composición de manchado determinado se puede preparar mediante encapsulación del ingrediente activo 20 para dejar un residuo del agente terapéutico sobre la superficie del animal. Estas composiciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de las especies del animal hospedero que es tratado, la severidad y tipo de infección y el peso corporal 25 del hospedero.

Las formas de dosificación pueden contener típicamente de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 g. En otras modalidades, la forma de dosificación puede contener aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5 g de un agente activo. En una modalidad de la forma de dosificación, la dosificación puede contener de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un agente activo, típicamente aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1000 mg.

En una modalidad de la descripción, el agente activo se puede presentar en la composición a una concentración de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10% peso/volumen. En otra modalidad de la descripción, el agente activo se puede presentar en la composición como una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2% peso/volumen. En todavía otra modalidad de la descripción, el agente activo se puede presentar en la composición como una concentración de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 1.5% peso/volumen. En aun otra modalidad de la descripción, el agente activo se puede presentar en la composición como una concentración aproximadamente 1% peso/volumen.

II. Métodos de Tratamiento:

Como es discutido en lo anterior, los compuestos son

efectivos contra endoparásitos y se pueden utilizar para tratar o prevenir infecciones parásitas dentro o sobre los animales. En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una infección de endoparásito dentro o
5 sobre un animal (*por ejemplo*, un mamífero o ave) que comprende administrar una cantidad endoparasiticidamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, o una composición de la descripción, al animal.

10 El compuesto también puede ser efectivo contra ectoparásitos y se puede utilizar para tratar y prevenir infestaciones ectoparasitarias en los animales. En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una infestación ectoparasitaria en un animal
15 (*por ejemplo* un mamífero o ave) que comprende administrar una cantidad ectoparasiticidamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, o una composición de la descripción, al animal.

En otra modalidad, la descripción proporciona un
20 método para tratar o prevenir una infección endoparásita y una infestación ectoparasitaria dentro o sobre un animal, que comprende administrar una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un
25 segundo agente activo, o sales veterinariamente aceptables del

mismo, al animal.

En aun otra modalidad de la descripción, se proporciona un método para el tratamiento o prevención de una infestación parasitaria en un sitio, el cual comprende
5 administrar o aplicar una cantidad parasiticidamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, al sitio. Con respecto a las aplicaciones de salud del animal, "sitio" se propone que signifique un hábitat, terreno de crianza, área, material o ambiente en el
10 cual un parásito está creciendo o puede crecer, excluyendo dentro o sobre un animal.

En otra modalidad, la descripción proporciona métodos y usos del compuesto para controlar plagas en plantas y cultivos para proteger estructuras que contienen madera.

15 Los mamíferos que se pueden tratar incluyen pero no están limitados a humanos, gatos, perros, ganado vacuno, gallinas, vacas, bisontes, ciervos, cabras, caballos, llamas, camellos, cerdos, ovejas y yaks. En una modalidad de la descripción, los mamíferos tratados son humanos, gatos o
20 perros.

En una modalidad de la descripción, el compuesto ha sido una eficacia superior contra endoparásitos, y en particular contra endoparásitos que son resistentes a los agentes activos de la clase de lactona macrocíclica. En una
25 modalidad, los compuestos y composiciones de la descripción son

efectivos para controlar *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis* en mamíferos o aves.

En otra modalidad, la descripción proporciona un
 5 método para tratar una infestación parasitaria o infección en un animal, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto antihelmíntico de la descripción en combinación con una cantidad efectiva de activadores de receptores GABA invertebrados que incluyen una avermectina o milbemicina al
 10 animal en necesidad del mismo. Las avermectinas que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la descripción incluyen, pero no están limitados a abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, y selamectina. Compuestos de
 15 milbemicinas que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la descripción incluyen, pero no están limitados a, milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También incluidas son los derivados de 5-oxo y 5-oxima de las avermectinas y milbemicinas.

20 En una modalidad, los compuestos y composiciones de la descripción se pueden utilizar para tratar o prevenir una infección endoparásita de los siguientes parásitos: *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*,
 25 *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*,

Craterostomum, Dictyocaulus, Dipetalonema, Dipylidium, Dirofiliaria, Dracunculus, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Filaroides, Habronema, Haemonchus, Metastrongylus, Moniezia, Necator, Nematodirus, Nippostrongylus, Oesophagostomum,
 5 *Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Parascaris, Schistosoma, Strongylus, Taenia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongylus, Triodontophorus, Uncinaria, Wuchereria* y combinaciones de los mismos.

En una modalidad particularmente preferida de la
 10 descripción, los compuestos y composiciones de la descripción se utilizan para tratar o prevenir una infección por *Dirofiliaria immitis*. El compuesto se ha encontrado que es altamente efectivo contra *D. immitis* microfilaria u larvas L4. De esta manera, el compuesto se puede utilizar para proteger
 15 animales de desarrollar la enfermedad del gusano del corazón al exterminar las etapas inmaduras de *D. immitis* antes de que pueden desarrollarse en gusanos adultos. En una modalidad, el compuesto y composiciones que comprende los compuestos se pueden utilizar para prevenir el desarrollo de la enfermedad
 20 del gusano del corazón al exterminar etapas inmaduras de *D. immitis* que son resistentes a lactonas macrocíclicas. En otra modalidad los compuestos y composiciones de la descripción se utilizan para tratar o prevenir una infección por *Dirofilaria repens* o *Dirofilaria hongkongensis*.

25 En otra modalidad de la descripción, el parásito es

Haemonchus contortus, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* y combinaciones de los mismos.

En otra modalidad para el tratamiento contra tanto
 5 endoparásitos como ectoparásitos cuando se combinan con agentes
 ectoparasiticidas, el ectoparásito es uno o más insectos o
 arácnidos que incluyen aquellos de los géneros *Ctenocephalides*,
Rhipicephalus, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*,
Haemaphysalis, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*,
 10 *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*,
Solenoptes, *Trichodectes* y *Felicola*.

En otra modalidad para el tratamiento contra
 ectoparásitos, el ectoparásito es de los géneros
Ctenocephalides, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o
 15 *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen pero no están
 limitados a pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas,
 piojos, mosca azul y combinaciones de los mismos. Ejemplos
 específicos incluyen pero no están limitados a pulgas de gato y
 perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* spp. y los
 20 similares), garrapatas (*Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp.,
Dermacentor spp., *Amblyomma* spp. y los similares), and mites
 (*Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp. y los similares),
 piojos (*Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp.,
 y los similares), mosquitos (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles*
 25 spp., y los similares) y moscas (*Haematobia* spp., *Musca* spp.,

Stomoxis spp., *Dermatobia spp.*, *Cochliomyia spp.* y los similares). En todavía otra modalidad para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una pulga y/o garrapata.

5 Ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen pero no están limitados a el género garrapata *Boophilus*, especialmente aquellos de las especies *microplus* (garrapata de ganado vacuno), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tal como *Dermatobia hominis* (conocido como Berna en Brasil) y
 10 *Cochliomyia hominivorax* (botella verde); miasis de oveja tal como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como picadura de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y África del Sur). Moscas apropiadas, específicamente aquellas cuyos adultos constituyen el parásito, tal como *Haematobia irritans* (mosca de
 15 cuerno); piojos tales como *Linognathus vitulorum*, etc.; y ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica que son perjudiciales para los animales y humanos. Estos incluyen, por ejemplo migración de larvas
 20 dípteros.

En otra modalidad de la descripción, los compuestos y composiciones de la descripción son adecuados para controlar plagas tales como insectos seleccionados del grupo que consiste de *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa*
 25 *decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los

mismos.

Los nemátodos fitoparásitos incluyen, por ejemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp.,
 5 *Helicotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp.,
Meloidogyne spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*,
Rotylenchus spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp.,
Tylenchulus spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

Además, con o sin los otros agentes pesticidas
 10 adicionados a la composición, la descripción también se puede
 utilizar para tratar otras plagas las cuales incluyen pero no
 están limitadas a plagas:

(1) del orden de Isópoda, por ejemplo *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* y *Porcellio scaber*;

15 (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 *Scutigera*
 20 *immaculata*;

(5) del orden de Thysanura, por ejemplo *Lepisma saccharina*;

(6) del orden de Collembola, por ejemplo *Onychiurus armatus*;

25 (7) del orden de Blattaria, por ejemplo *Blatta*

orientalis, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;

(8) del orden de Himenóptera, por ejemplo *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* y *Vespa* spp.;

(9) del orden de Sifonáptera, 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 Arácnida, 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*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sar* copies spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*.

(12) de la clase de Bivalva, por ejemplo, *Dreissena* spp.;

(13) del orden de Coleóptera, 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*,
5 *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, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes bajulus*,
10 *Hyper a postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*,
Leptinotarsa decemlineata, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus*
spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*,
Migdolus spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus*
hololeucus, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*,
15 *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia 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*,
20 *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.,
25 *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.,
5 *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.;

10 (16) de la clase de helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma*
duodenale, *Ancylostoma ceylanicum*, *Ancylostoma braziliensis*,
Ancylostoma spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia*
malayi, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp.,
Clonorchis spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus*
15 *filaria*, *Diphyllbothrium latum*, *Dracunculus medinensis*,
Echinococcus granulosus, *Echinococcus multilocularis*,
Enterobius vermicularis, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp.,
Heterakis spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrogylus* spp., *Loa Loa*,
Nematodirus spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp.,
20 *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp.,
Schistosomen spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides*
stercoralis, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia*
solium, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella*
britovi, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudospiralis*,
25 *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria*

bancrofti.;

(17) del orden de Heteróptera, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades*
 5 *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*
 10 *quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta persea*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(18) del orden de Homóptera, por ejemplo, *Acyrtosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp.,
 15 *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*,
 20 *Calligypona marginata*, *Carneiocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccoxylus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus*
 25 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*, leery a spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp.,
 5 *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*
 10 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.,
 15 *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidotus* 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*,
 20 *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*;

(19) del orden de Isóptera, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

25 (20) del orden de Lepidóptera, 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.,
5 *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus*
spp., *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis*
chrysorrhoea, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*,
Helicoverpa spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila*
pseudospretella, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*,
10 *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane*
antennata, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma*
neustria, *Mamestra brassicae*, *Moda repanda*, *Mythimna separata*,
Oria spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora*
gossypiella, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella*
15 *xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia*
includens, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia*
gemmatilis, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix*
viridana, *Trichoplusia* spp.;

(21) del orden de Ortóptera, por ejemplo, *Acheta*
20 *domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa*
spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp.,
Periplaneta americana, *Schistocerca gregaria*;

(22) del orden de Tisanóptera, por ejemplo, *Baliothrips*
biformis, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips*
25 spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp.,

Rhipiphorothrips cruentatus, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamom*, *Thrips* spp.;

(23) de la clase de Protozoarios, por ejemplo, *Eimeria* spp.

5 En cada aspecto de la descripción, los compuestos y composiciones de la descripción se pueden aplicar contra una sola plaga o combinaciones de los mismos.

III. Mezclas con otros agentes activos

En otra modalidad, las composiciones que comprenden
 10 los depsipéptidos cíclicos de la fórmula (I) también pueden incluir otros agentes terapéuticos veterinarios. Los agentes farmacéuticos veterinarios que se pueden incluir en las composiciones de la descripción son bien conocidos en la técnica (ver por ejemplo *Plumb' Veterinary Drug Handbook*,
 15 5ª Edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o *The Merck Veterinary Manual*, 9ª Edición, (Enero 2005)) e incluyen pero no están limitados a acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofen, acetazolamida, acetazolamida sódica, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína,
 20 acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amicacina, ácido aminocaproico, hidrógeno sulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio,
 25 molibdenato de amonio, amoxicilina, clavulanato potásico,

desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en
lípidos, ampicilina, amprolio, antácidos (oral), antivenina,
apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico,
asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de
5 atracurio, sulfato de atropina, aumofina, aurotioglucosa,
azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofen, barbituatos,
benazeprilo, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo,
subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato
de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida,
10 buprenorfina, buspirona, busulfan, tartrato de butorfanol,
cabergolina, salmón de calcitonina, calcitrol, sales de calcio,
captoprilo, carbenicilin indanil sódico, carbimazol,
carboplatina, carnitina, carprofen, carvedilol, cefadroxilo,
cefazolin sódico, cefixime, clorsulon, cefoperazona sódica,
15 cefotaxima sódica, cefotetan disódica, cefoxitin sódico,
cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico,
ceftiofur, ceftiaxona sódica, cefalexin, cefalosporinas,
cefapirin, carbón vegetal (activado), clorambucilo,
cloramfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de
20 clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina,
clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina
coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida,
cisplatina, sales de citrato, claritromicina, fumarato de
clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina,
25 clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico,

clorazepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de
codeína, colcicina, corticotropin (ACTH), cosintropina,
ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina,
dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica,
5 danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de
deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de
desmopressina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina,
dexametasona, dexpantenol, dexraazoxano, dextrano, diazepam,
diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenaco sódico,
10 dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstil-
bestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotacisterol (DHT),
diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, sulfóxido de
dimetilo, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de
disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetron,
15 domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina,
doxorubicina, doxiciclina, edetato calcio disodio, EDTA de
calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilat, enoxaparin
sódico, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina,
epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel,
20 eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido
etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato
sódico, etodolaco, etomidato, agentes de eutanasia
w/pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esencial/omega),
felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida,
25 fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de

fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, flunixin meglumina,
fluorouracil (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona,
malato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona,
furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina,
5 glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides,
sulfato de glucosamina/condroitina, glutamina, gliburida,
glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelin, griseofulvina,
guaifenesin, halotano, hemoglobina glutámero-200 (OXYGLOBIN®),
heparina, hetaalmidón, hialuronato sódico, hidrazalina,
10 hidrocortisona, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona,
hidromorfona, hidroxiurea, hidroxizina, ifosfamida,
imidacloprid, imidocarb dipropionato, imipenem-cilastatina
sódica, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón
alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac
15 (jarabe), ipodato sódico, dextrano de hierro, isoflurano,
isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol,
ivermectina, caolín/pectina, cetamina, cetoconazol, cetoprofen,
ceterolaco trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol,
levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína, lincomicina,
20 liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron,
lisina, magnesio, manitol, marbofloxacin, mecloretamina,
meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de
cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de
megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalan,
25 meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformin, metadona,

metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, 5 mexiletina, mibolerlona, midazolam milbemicin oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidectin, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxen, analgésicos agonista narcóticos (opio), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, 10 nitenpiram, nitrofurantoin, nitroglicerina, nitroprusida sódica, nizatidina, novobiocin sódico, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprozol, ondansetron, antidiarreicos de opio, orbifloxacina, oxacilina sódica, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfona, oxitretraciclina, 15 oxitocin, pamidronato disódico, pancrelipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potasio, pentazocina, pentobarbital sódico, polisulfato de pentosan sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, 20 fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenipropanolamina, fenitoin sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglican polisulfatado, ponazurilo, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, 25 prazosin, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida,

procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina,
 inyección de propionibacterium acnes, propofol, propranolol,
 sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrofílico
 psilio, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina,
 5 pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampina, s-
 adenosil-metionina (SAME), solución salina/laxante
 hiperosmótico, selamectina, selegilina/l-deprenilo, sertralina,
 sevelámero, sevoflurano, silimarín/ Cardo de leche, bicarbonato
 de sodio, poliestireno sulfonato de sodio, estibogluconato de
 10 sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina,
 sotalol, espectinomycin, espironolactona, estanozolol,
 estreptocinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de
 succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo,
 sulfaclopiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim,
 15 sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/
 ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinafina,
 sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina,
 tiacetarsamida sódica, tiamina, tioguanina, tiopental sódica,
 tiotepa, tirotropin, tiamulina, ticarcilina disódica,
 20 tiletamina/zolazepam, tilmocsin, tiopronin, sulfato de
 tobramicina, tocinida, tolazolina, ácido telfenámico,
 topiramato, tramadol, trimcinolona acetona, trientina,
 trilostano, tartrato de trimepraxin w/prednisolona,
 tripelenamina, tilosin, urdosiol, ácido valproico, vanadio,
 25 vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo,

sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de zinc/sulfato de zinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

5 En una modalidad de la descripción, los compuestos de arilpirazol tales como fenilpirazoles se pueden incluir en las composiciones veterinarias de la descripción. Los arilpirazoles son conocidos en la técnica y son adecuados para combinación con los depsipéptidos cíclicos de la fórmula (I) en las
10 composiciones de la descripción. Ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen pero no están limitados a aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 y 7,759,381 (todas de las cuales son incorporadas en
15 la presente por referencia). Un agente activo de arilpirazol particularmente preferido es fipronil.

 En otra modalidad de la descripción, una o más lactonas macrocíclicas, que actúan como un acaricida, un agente antihelmíntico y/o un insecticida, se pueden incluir en las
20 composiciones de la descripción en combinación con el compuesto. Para evitar dudas, el término "lactona macrocíclica" como se utiliza en la presente incluye tanto compuestos de avermectina como milbemicina sintéticos o semi-sintéticos que ocurren naturalmente.

25 La lactona macrocíclica que se puede utilizar en las

composiciones de la descripción incluyen, pero no están limitados a, las avermectinas naturalmente producidas (*por ejemplo*, que incluyen los componentes designados como A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} y B_{2b}) y compuestos de milbemicina, avermectinas y milbemicinas semisintéticas, compuestos de monosacárido de avermectina y compuestos de aglicona de avermectina. Ejemplos de compuestos de lactona macrocíclica que se pueden utilizar en las composiciones incluyen, pero no están limitados a, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694,554 y milbemicinas que incluyen, pero no limitados a, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A₃, milbemicina A₄, milbemicina oxima, moxidectina y nemadectina. También incluidos son los derivados de 5-oxo y 5-oxima de las avermectinas y milbemicinas.

Los compuestos de lactona macrocíclica se conocen en la técnica y se pueden fácilmente obtener comercialmente o a través de técnicas de síntesis conocidas en la técnica. La referencia se hace a la literatura técnica y comercial ampliamente disponibles. Para avermectinas, ivermectina y abamectina, la referencia se puede hacer, *por ejemplo*, a la palabra "Ivermectin y Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicada por Springer Verlag., o Albers-Schonberg y colaboradores,, (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221.

Para doramectina, "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, Julio de 1993, 5-15 se puede consultar. Para milbemicinas, la referencia se puede hacer, *inter alia*, a Davies H.G. y colaboradores, 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. y colaboradores, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patente de los Estados Unidos No. 4,134,973 y EP 0677054, ambas incorporadas en la presente por referencia.

La estructura de las avermectinas y milbemicinas son cercanamente relacionadas, por ejemplo, al compartir un anillo de lactona macrocíclico de 16 miembros complejo. Las avermectinas de producto natural se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 4,310,519 y los compuestos de avermectina de 22,23-dihidro se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 4,199,569. La mención también se hace de las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, Especificación de Patente U.K. 1 390 336, EP 0 002 916, y Patente de Nueva Zelanda No. 237 086, *inter alia*. Las milbemicinas que ocurren naturalmente son descritas en la Patente de los Estados Unidos No. 3,950,360 así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª edición, S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Latidectina se describe en la "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, páginas 263-286, (2003). Los

derivados semisintéticos de estas clases de compuestos se conocen en la técnica y son descritos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 5 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 y EP 0 667054, todas incorporadas en la presente por referencia.

En una modalidad, las composiciones veterinarias de la descripción comprenden una cantidad efectiva de por lo menos una de abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, 10 eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A3, milbemicina A₄, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina o una combinación de los mismos. En otra modalidad, la descripción proporciona una composición veterinaria que 15 comprende una cantidad efectiva de por lo menos uno de abamectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, doramectina o selamectina o una combinación de los mismos. En aun otra modalidad, las composiciones veterinarias de la descripción 20 comprenden una cantidad efectiva de por lo menos uno de ivermectina, milbemectina, milbemicina oxima o moxidectina o una combinación de los mismos.

En otra modalidad de la descripción, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) en 25 combinación con una clase de acaricida o insecticidas conocidos

como reguladores de crecimiento de insectos (IGRs). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el profesional y representan una amplia gama de diferentes clases químicas. Estos compuestos todos actúan al interferir
5 con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores de crecimiento de insectos son descritos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0179 022 o U.K. 2 140 010 así como Patentes de los Estados Unidos Nos.
10 6,096,329 y 6,685,954 (todas incorporadas en la presente por referencia).

En una modalidad las composiciones de la descripción pueden incluir un compuesto IGR que imita la hormona juvenil o que modula los niveles de las hormonas juveniles en insectos.
15 Ejemplos de imitadores de hormona juvenil incluyen azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, cinopreno, metopreno, piriproxifen, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-ona. En otra modalidad, las composiciones de la
20 descripción comprenden un compuesto de la fórmula (I) en combinación con metopreno o piriproxifeno y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, las composiciones de la descripción incluyen un compuesto IGR que es un inhibidor de
25 síntesis de quitina. Los inhibidores de síntesis de quitina

incluyen clorofluazuron, ciromazina, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumoron, lufenuron, tebufenozida, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-
 5 (2,6-difluoro-benzoyl)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

En algunas modalidades, las composiciones de la descripción pueden incluir uno o más agentes antinematodos que
 10 incluyen, pero no limitados a, agentes activos en los bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas y la clase de organofosfato de los compuestos. En algunas modalidades, los bencimidazoles que incluyen, pero no limitados a, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol,
 15 mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y sus análogo o,o-dimetilo se pueden incluir en las composiciones.

En otras modalidades, las composiciones de la descripción pueden incluir un compuesto de imidazotiazol que
 20 incluye, pero no limitado a, tetramisol, levamisol y butamisol.

En aun otras modalidades, las composiciones de la descripción pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina que incluyen, pero no limitados a, pirantel, oxantel y morantel.

25 Los agentes activos de organofosfato adecuados

incluyen, pero no están limitados a, coumaphos, triclorfon, haloxon, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP u tetraclorvinfos.

En otras modalidades, las composiciones pueden
5 incluir los compuestos antinematodos de fenotiazina, piperazina como el compuesto neutro y en varias formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles tales como disofenol, arsénicos tales como arsenamida, etanolaminas tales como befenio, closilato de tenio y metiridina; tintes de cianina que incluyen
10 cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos que incluyen bitoscanato, suramin sódico, ftalofina, y varios productos naturales que incluyen, pero no limitados a, higromicina B, α -santonina y ácido kaínico.

15 En otras modalidades, las composiciones de la descripción pueden incluir agentes antitrematodos. Los agentes antitrematodos adecuados incluyen, pero no están limitados a, los miracilos tales como miracilo D y mirasan; prazicuantel, clonazepam y su derivado 3-metilo, oltipraz, lucantona,
20 hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinilo, varios compuestos de bisfenol conocidos en la técnica que incluyen hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolan; varios compuestos de salicilanilida que incluyen tribromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida,
25 nitroxinilo, brotianida, bromoxanida y closantel;

triclabendazol, diamfenetida, clorsulon, hetolina y emetina.

Los compuestos anticestodos también se pueden utilizar ventajosamente en las composiciones de la descripción que incluyen, pero no limitados a, arecolina en varias formas
 5 de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina, paromomicina II, praziquantel y epsiprantel.

En todavía otras modalidades, las composiciones de la descripción pueden incluir otros agentes activos que son efectivos contra parásitos artrópodos. Los agentes activos
 10 adecuados incluyen, pero no están limitados a, bromociclen, clordano, DDT, endosulfan, lindano, metoxiclor, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotion, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinon, diclorention, diemtoato, dioxation, etion, famfur, fenitrotion, fention,
 15 fospirato, yodofenfos, malación, naled, fosadona, fosmet, foxim, propetamfos, ronnel, estirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbón, crotamiton, diflubenzuron,
 20 difenilamina, disulfiram, acetato de isobomil tiocianato, metopreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, 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-methano-1H-isoindol-1,3(2H)diona
 25 tetrahidro-4,7-methano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264),

dipropil-2,5-piridindicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)-etanol (MGK-874).

En otra modalidad, un agente antiparasitario puede estar incluido en la composición veterinaria que contiene un compuesto de la fórmula (I) puede ser un péptido biológicamente activo o proteína que incluye, pero no limitado a, depsipéptidos diferentes del compuesto. Estos incluyen PF1022A o análogos de los mismos y emodepsido. Estos compuestos actúan en la conjunción neuromuscular al estimular los receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor de secretina que da por resultado la parálisis y muerte de los parásitos. En una modalidad del depsipéptido, el depsipéptido es emodepsido (ver Wilson y colaboradores, *Parasitology*, Enero de. 2003, 126(Pt 1):79-86).

En otra modalidad, las composiciones de la descripción pueden comprender un agente activo de la clase neonicotinoide de parasiticidas. Los neonicotinoides se enlazan e inhiben los receptores de acetilcolina nicotínicos específicos de insectos. En una modalidad, el agente insecticida neonicotinoide que se puede combinar con un compuesto de la fórmula (I) en una composición de la descripción es imidacloprid. Los agentes de esta clase son descritos, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 4,742,060 o en EP 0 892 060 (ambas incorporadas en la presente por referencia). En otra modalidad, las composiciones de la

descripción pueden comprender nitenpiram, otro agente activo de la clase neonicotinoide de plaguicidas. El uso de nitenpiram para controlar pulgas es descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5,750,548, la cual es incorporada en la presente por
5 referencia en su totalidad.

En ciertas de otras modalidades de la descripción, los depsipéptidos cíclicos de la fórmula (I) se pueden combinar con las composiciones de la descripción es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

10 En otra modalidad, las composiciones de la descripción pueden incluir ventajosamente una mezcla de uno o más de otros compuestos de isoxazolina conocidos en la técnica, además de o en lugar de los agentes activos de isoxazolina descritos en lo anterior. Los agentes activos de isoxazolina
15 son altamente efectivos contra una variedad de ectoparásitos y combinación con los depsipéptidos cíclicos de la fórmula (I) expandirían el alcance de eficacia contra estos parásitos. Los agentes activos de isoxazolina particularmente útiles que se pueden combinar con el compuesto incluyen afoxolaner (que
20 incluyen enantiómero activo sustancialmente puro), sarolaner, fluralaner (que incluyen enantiómero activo sustancialmente puro) y lotilaner. Estos agentes activos son descritos en US 7,964,204, US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462,
25 US 8318757, US 8466115, US 8618126, US 8822466, US8383659,

US8853186, US 9221835, US 2011/0144349, US 8,053,452; US
2010/0137612, US 8410153, 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,
5 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,
10 US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US
2010/0179195 A1, US 2015/0126523, WO 2010/003923, WO
2010/003877, WO 2010/072602, WO 2014/134236, US 7897630y U.S.
7951828, todas de las cuales son incorporadas en la presente
por referencia en su totalidad.

15 En otra modalidad de la descripción, el ácido
nodulispórico y sus derivados se pueden adicionar a las
composiciones de la descripción. Estos compuestos se utilizan
para probar o prevenir infecciones en humanos y animales y son
descritos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos
20 Nos. 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 y 6,399,786, todas de las
cuales son incorporadas por la presente por referencia en su
totalidad. Las composiciones pueden incluir uno o más de los
derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, que
incluyen todos los estereoisómeros, tales como aquellos
25 descritos en la literatura citada en lo anterior.

En otra modalidad, los compuestos antihelmínticos de la clase de amino acetonitrilo (AAD) de los compuestos tales como monepantel (ZOLVIX) y los similares se pueden adicionar a las composiciones de la descripción. Estos compuestos son
5 descritos, por ejemplo, en US 7,084,280 a Ducray y colaboradores, (incorporada en la presente por referencia); Sager y colaboradores, *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky y colaboradores, *Nature* vol. 452, 13 de Marzo de 2008, 176-181.

10 Las composiciones de la descripción también pueden incluir compuestos de cianoetilamino de ariloazol-2-ilo tales como aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 8,088,801 a Soll y colaboradores, la cual es incorporada en la presente por referencia, y derivados de tioamida de estos
15 compuestos, como es descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 7,964,621 a Le Hir de Fallois, la cual también es incorporada en la presente por referencia. Los agentes activos de cianoetilamino de ariloazol-2-ilo, que actúan sistémicamente contra endoparásitos, se pueden utilizar en combinación con el
20 compuesto en las composiciones veterinarias de la descripción.

Las composiciones de la descripción también pueden incluir compuestos de paraherquamida y derivados de estos compuestos, que incluyen derquantel (ver Ostlind y colaboradores, *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-
25 61; y Ostlind y colaboradores, *Medical and Veterinary*

Entomology, 1997, 11, 407-408). La familia de paraherquamida de los compuestos es una clase conocida de los compuestos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol con actividad contra ciertos parásitos (ver *Tett. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, y *J. Antibiotics* 1991, 44, 492).
5 Además, la familia marcfortina estructuralmente relacionada de los compuestos, tales como marcfortinas A-C, también se conocen y se pueden combinar con las composiciones de la descripción (ver *J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 y *Tet. Lett.* 1981,
10 22, 1977). Las referencias adicionales a los derivados de paraherquamida se pueden encontrar, por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 y US 2010/0197624, Patente de los Estados Unidos 5,703,078 y Patente de los Estados Unidos 5,750,695, todas de
15 las cuales son incorporadas por la presente por referencia en su totalidad.

En otra modalidad de la descripción, las composiciones pueden incluir un agente activo de espinosina producido por el actinomiceto del suelo *Saccharopolyspora*
20 *spinosa* (ver, por ejemplo Salgado V.L. y Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, y Resistance", en *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, páginas 137-173, 2005) o un agente activos espinosoide semi-sintético. Las espinosinas se refieren típicamente a factores o
25 componentes A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R,

S, T, U, V, W o Y, y cualquiera de estos componentes, o una combinación de los mismos, se pueden utilizar en las composiciones de la descripción. El compuesto de espinosina puede ser un sistema de anillo 5,6,5-tricíclico, fusionado a una macro lactona cíclica de 12 miembros, un azúcar neutral (ramnosa) y un azúcar amino (forosamina). Estos y otros compuestos de espinosin naturales, que incluyen espinosina de 21-butenilo producida por *Saccharopolyspora pagona*, la cual se puede utilizar en las composiciones de la descripción, se puede producir por la vía de fermentación mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. Otros compuestos de espinosina que se pueden utilizar en las composiciones de la descripción son descritas en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 y 6,001,981, todas incorporadas por referencia en la presente en su totalidad. Los compuestos de espinosina pueden incluir, pero no están limitados a, espinosina A, espinosina D, espinosad, espinetoram o combinaciones de los mismos. Espinosad es una combinación de espinosina A y espinosina D, y espinetoram es una combinación de espinosina J 3'-etoxi-5,6-dihidro y espinosina L 3'-etoxi.

En general, los agentes activos adicionales (diferentes del compuesto de la fórmula (I) descritos en lo anterior) es incluido en las unidades de dosificación de la descripción en una cantidad de entre aproximadamente 0.1 µg y

aproximadamente 1000 mg. Típicamente, el agente activo se puede incluir en una cantidad de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg. Más típicamente el agente activo adicional estará presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg en las composiciones de la descripción.

La concentración del agente activo adicional en las composiciones de la descripción típicamente será de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 30% (p/p) dependiendo de la potencia del agente activo. En ciertas modalidades para agentes activos muy potentes que incluyen, pero no limitados a un agente activo de lactona macrocíclica, la concentración del agente activo típicamente será de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% (p/p), de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1% (p/p), de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.5% (p/p), de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.5% (p/p) o de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.1% (p/p). En otras modalidades, la concentración del agente activo típicamente será de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% (p/p) o aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% (p/p).

En otras modalidades, el agente activo adicional

típicamente estará presente en concentraciones más altas para lograr la eficacia deseada. En algunas modalidades, el agente activo estará presente en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% (p/p), aproximadamente 1% a 5 aproximadamente 20% (p/p) o aproximadamente 1% a aproximadamente 15% (p/p). En aun otras modalidades, el agente activo estará presente en una concentración de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% (p/p) o aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/p) en la composición.

10 En varias modalidades de la descripción, un agente activo adicional puede ser incluido en la composición para suministrar una dosis de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg o aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal. En otras 15 modalidades, el agente activo típicamente estará presente en una cantidad suficiente para suministrar una dosis de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. En otras modalidades, el agente activo estará presente en una cantidad 20 suficiente para suministrar una dosis de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg o aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg por peso corporal del animal.

 En ciertas modalidades de la descripción donde el 25 agente activo adicional es un compuesto muy potente tal como

una lactona macrocíclica u otros compuestos potentes, el agente activo estará presente en una concentración para proporcionar una dosis de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 0.1 mg/kg o aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 0.01 mg/kg. En aun otras modalidades, el agente activo se presenta en una cantidad suficiente para suministrar una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg o aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por peso corporal del animal. En aun otras modalidades, el agente activo adicional se puede presentar en una cantidad para suministrar una dosis de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 200 µg/kg o aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso del animal.

Además de los otros agentes activos mencionados en lo anterior, combinaciones de dos o más agentes activos se pueden utilizar con los compuestos de la descripción en una composición para tratar un espectro deseado de plagas y parásitos. Estará bien dentro del nivel de habilidad del profesional para decidir que compuesto individual se puede utilizar en la composición inventiva para tratar una infección particular de un insecto.

La descripción ahora será descrita adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

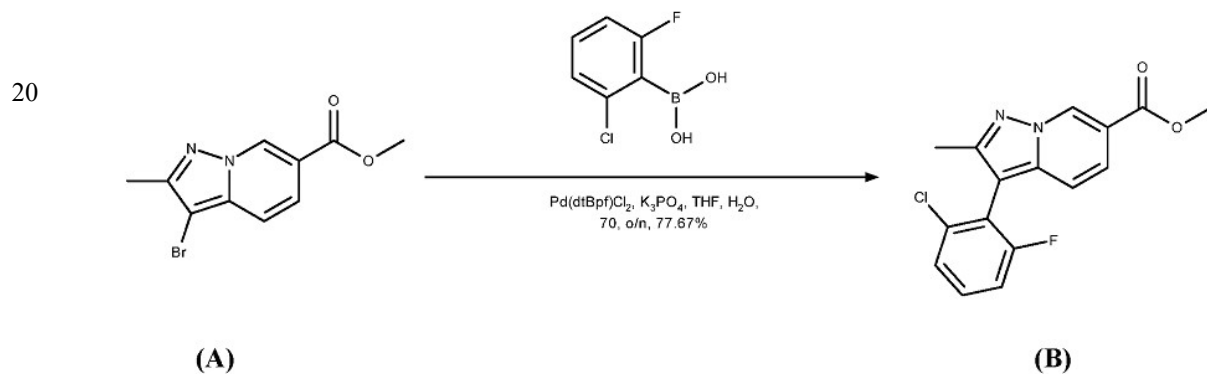
EJEMPLOS:

La descripción es además ilustrada por los siguientes ejemplos, que no se van a considerar como que limitan esta descripción en alcance o espíritu a los procedimientos específicos decritos en la presente. Se va a entender que los
 5 ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas modalidades y que ninguna limitación al alcance de la descripción se propone de esta manera. Se va a entender adicionalmente que el recurso puede ser tenido a varias otras modalidades, modificaciones, y equivalentes de los mismos que pueden sugerir por sí mismos a
 10 aquellos expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente descripción y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Lista de abreviaciones:

	ACN	acetonitrilo
15	AIBN	azobisisobutironitrilo
	BSA	albúmina de suero bovino
	BOC	carbonilo de <i>ter</i> -butoxi
	BOP-Cl	cloruro de Bis(2-oxo-3-oxazolidinil)- fosfínico
20	DCC	Solución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
25	DMAP	4-(Dimetilamino)piridina

	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EDAC	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	ES	electrorrocío
5	EtOAc o EA	acetato de etilo
	HATU	3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5b]piridinio
	HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
10	KHMDS	hexametildisilazida de potasio, más precisamente bis(trimetilsilil)amida de sodio
	MeOH	metanol
	PE	éter de petróleo
15	TBAF	fluoruro de <i>ter</i> -butil amonio
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada

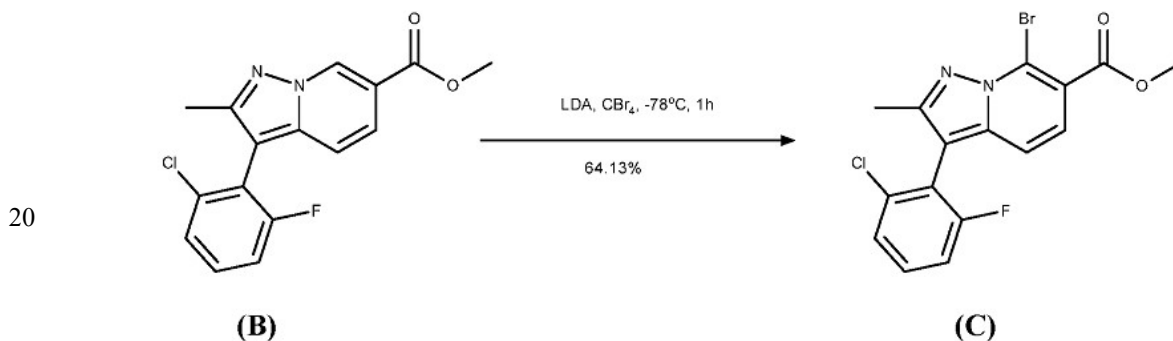
Ejemplo 1:

25

3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]-

piridin-6-carboxilato de metilo (B)

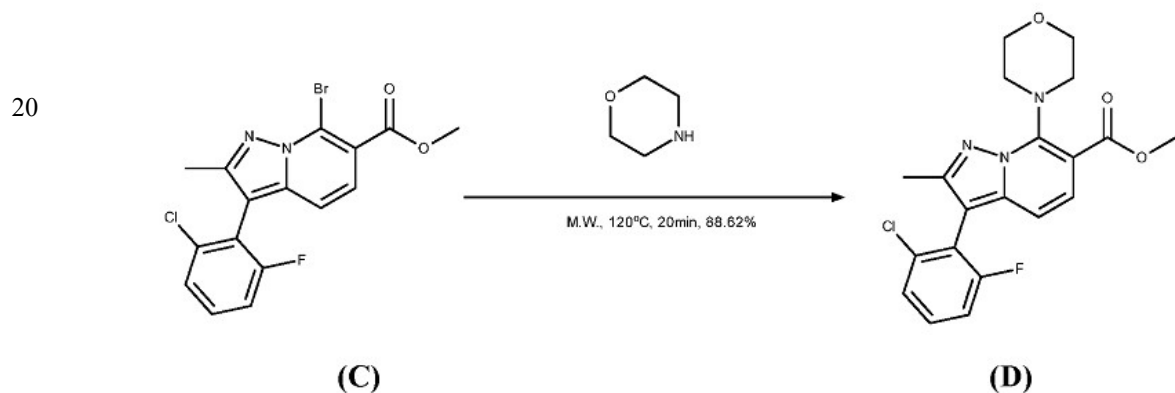
En un matraz de fondo redondo de 500-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó THF (0.23 mL, 2.839 mmol, 0.15 equiv), H₂O (0.02 mL, 1.115 mmol, 0.06 equiv),
 5 3-bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo ((A) 5 g, 18.581 mmol, 1 equiv), ácido (2-cloro-6-fluorofenil)borónico (4.86 g, 27.871 mmol, 1.50 equiv), Pd(dtBpf)Cl₂ (1.27 g, 1.949 mmol, 0.10 equiv), K₃PO₄ (11.8 g, 55.591 mmol, 2.99 equiv). La solución resultante se agitó
 10 durante la noche a 70°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio por resultado 4.6 g (77.67%) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo como un
 15 sólido amarillo. (ES, m/z): 319 [M+H]⁺.

Ejemplo 2:

7-Bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metilpirazolo-
[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo (C) En un matraz de
 25 fondo redondo de 3 cuellos de 250-mL purgado y mantenido con

una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó THF (30.00 mL, 416.118 mmol, 29.51 equiv), 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo ((B) 4 g, 12.550 mmol, 1 equiv). Esto se siguió por la adición de LDA
 5 (7.79 mL, 15.580 mmol, 1.24 equiv) gota a gota con agitación a -70°C en 30 min. A esto se adicionó CBr₄ (6.24 g, 18.816 mmol, 1.50 equiv) gota a gota con agitación a -70°C. La solución resultante se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente. La reacción luego se enfrió rápidamente por la adición de NH₄Cl
 10 (ac.). La solución resultante se extrajo con 3×20 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se recolectó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio por resultado 3.2 g
 15 (64.13%) de 7-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. (ES, m/z): 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 3:



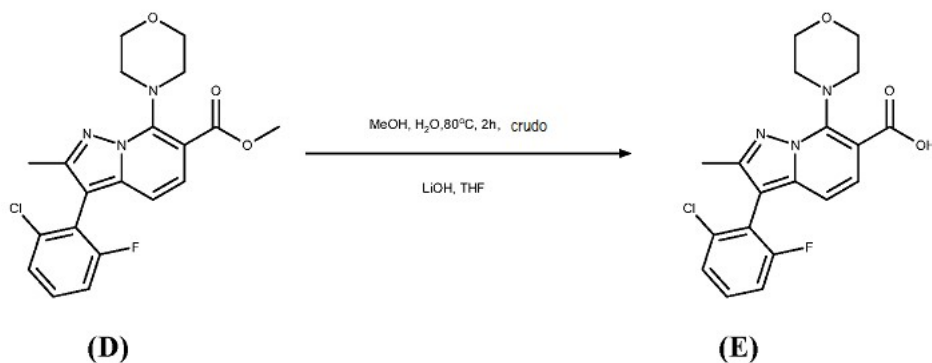
25

3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-metil-7-(morfolin-4-

il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo (D) En un tubo sellado de 10-mL, se colocó morfolina (4 mL, 0.046 mmol, 0.04 equiv), 7-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo ((C) 500 mg, 1.257 mmol, 1 equiv). La mezcla de reacción final se irradió con radiación de microondas durante 20 min a 120°C. La reacción luego se enfrió rápidamente por la adición de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3×15 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se recolectó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto dio por resultado 450 mg (88.62%) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. (ES, m/z): 404 [M+H]⁺.

Ejemplo 4:

15



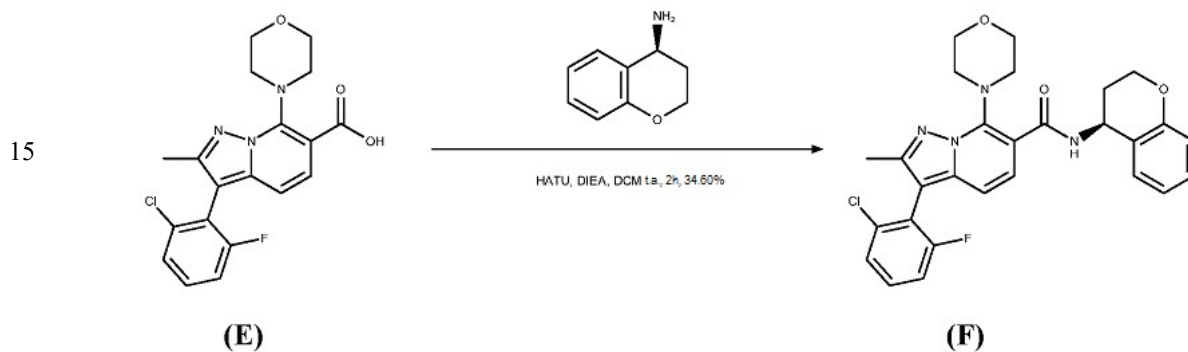
20

Ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (E) En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó H₂O (1 mL, 0.056 mmol, 0.05 equiv), MeOH ((D) 5 mL, 0.156 mmol, 0.13 equiv), THF (2 mL, 0.028 mmol, 0.02 equiv), 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metil-7-

25

(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo (480 mg, 1.189 mmol, 1 equiv), LiOH (143 mg, 5.971 mmol, 5.02 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 hr a 80°C. La reacción luego se enfrió rápidamente por la adición de 10 mL de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 4 con HCl (3 M). La solución resultante se extrajo con 3×20 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se recolectó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto dio por resultado 400 mg (crudo) de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como un sólido amarillo. (ES, m/z): 390 [M+H]⁺.

Ejemplo 5:



20 **3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2-metil-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-6-carboxamida (F)** En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó DCM (5 mL, 0.059 mmol, 0.06 equiv), ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-metil-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (400 mg, 1.026 mmol, 1 equiv), (4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-amina (225 mg, 1.508 mmol, 1.47

25

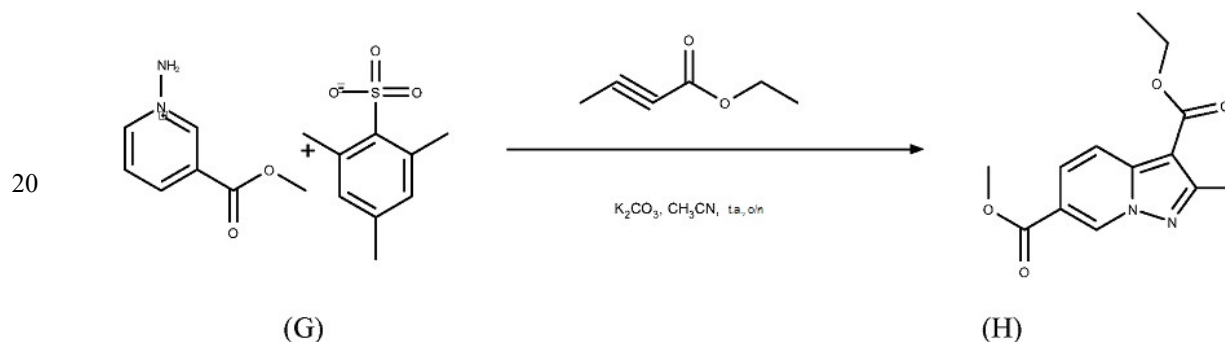
equiv), HATU (782.8 mg, 2.059 mmol, 2.01 equiv), DIEA (398.6 mg, 3.084 mmol, 3.01 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante

5 Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, H₂O:CH₃CN=70:30 incrementando a H₂O:CH₃CN=15:85 dentro de 25 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio por resultado 185 mg (34.60%) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-il]-2-metil-

10 7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida como un sólido amarillo, (ES, m/z): 521 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.07 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H),

15 4.37-4.22 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 2H).

Ejemplo 6:

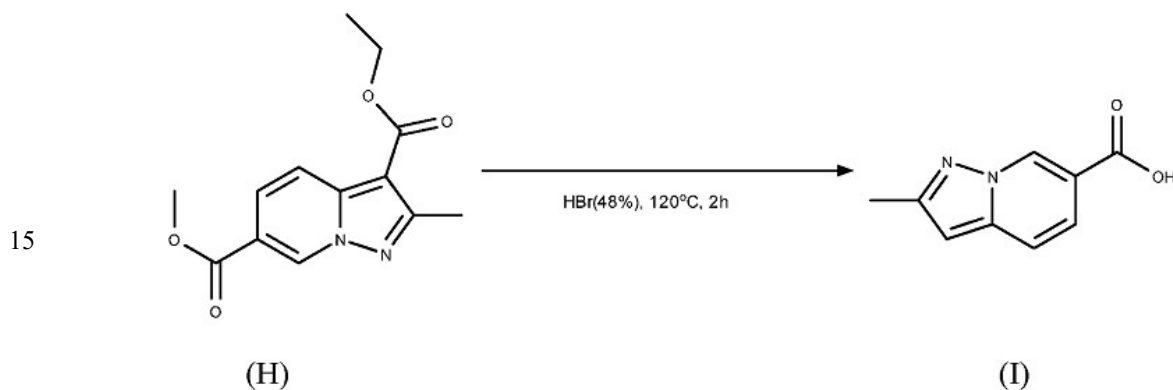


2-Metilpirazolo[1,5-a]piridin-3,6-dicarboxilato de 3-etil 6-metilo (H) En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de

25 500-mL, se colocó 2,4,6-trimetilbencen-1-sulfonato de 1-amino-

3-(metoxycarbonil)piridin-1-io ((G) 90 g, 255.384 mmol, 1 equiv), CH₃CN (200 mL), K₂CO₃ (105.89 g, 766.178 mmol, 3.00 equiv), but-2-inoato de etilo (42.95 g, 383.077 mmol, 1.5 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio por resultado 19 g (28.37%) de 2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3,6-dicarboxilato de 3-etil 6-metilo como un sólido amarillo. (ES, m/z): 263 [M+H]⁺.

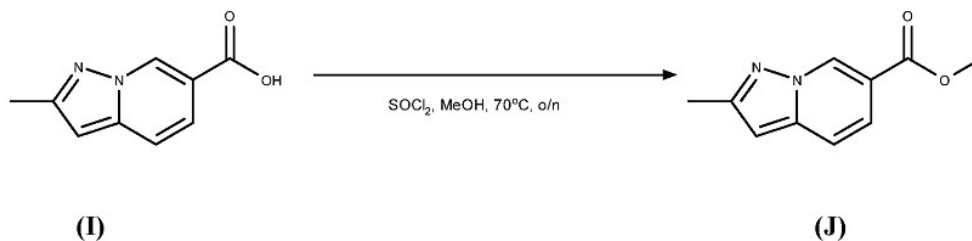
Ejemplo 7:

**2-Metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo**

(I) En un matraz de fondo redondo de 1-L, se colocó 2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3,6-dicarboxilato de 3-etil 6-metilo ((H) 34 g, 129.640 mmol, 1 equiv), HBr (300 mL, 48%). La solución resultante se agitó durante 2 hr a 120°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. Esto dio por resultado 30 g (crudo) de 2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. (ES, m/z): 177

[M+H]⁺.

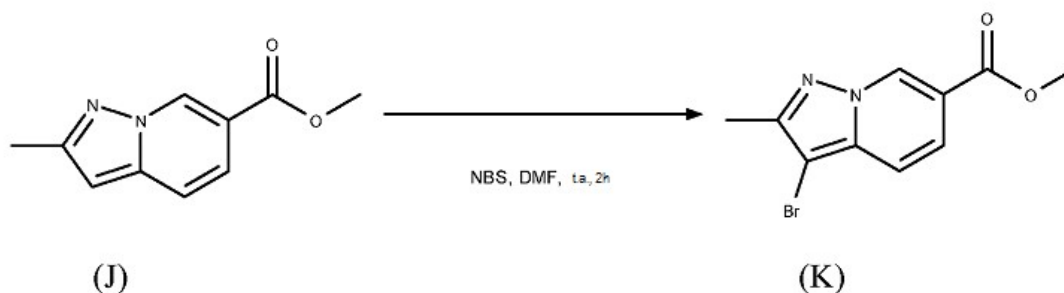
Ejemplo 8:



2-Metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo

(J) En un matraz de fondo redondo de 1-L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (30 g, 170.285 mmol, 1 equiv), MeOH (100 mL). Esto se siguió por la adición de SOCl_2 (40 g, 551.400 mmol, 3.24 equiv) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante la noche a 70°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO_3 (50%). La solución resultante se extrajo con 3×100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica recolectada se lavó con 3×50 mL de NaCl y se concentró. Esto dio por resultado 21 g (crudo) de 2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. (ES, m/z): 191 [M+H]⁺.

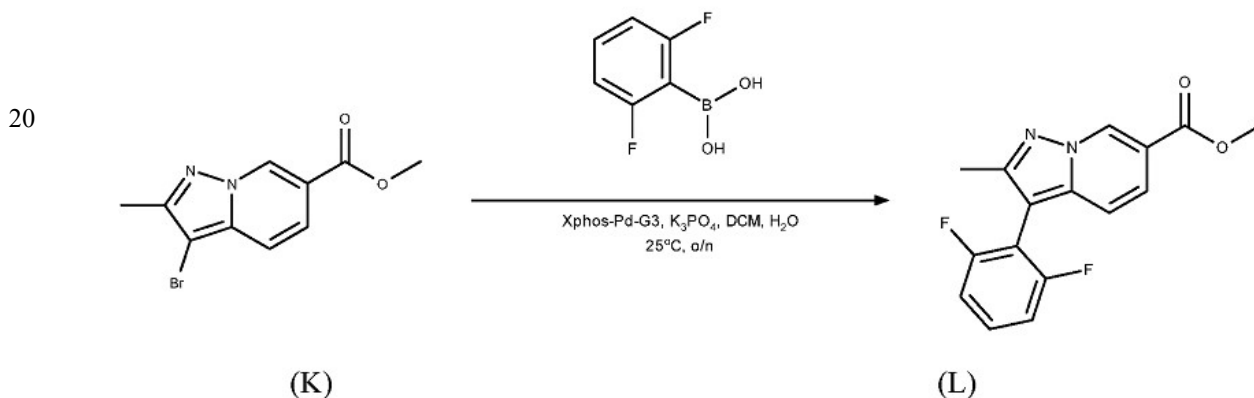
Ejemplo 9:



3-Bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato

de metilo (K) En un matraz de fondo redondo de 500-mL, se colocó 2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo ((J) 21 g, 110.409 mmol, 1 equiv), DMF (100 mL), NBS (21.62 g, 121.472 mmol, 1.10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La reacción luego se enfrió rápidamente por la adición de 300 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3×100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó y se lavó con 3 ×100 ml de NaCl. La capa orgánica recolectada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio por resultado 27 g (90.88%) de 3-bromo-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo como un sólido blanco. (ES, m/z): 269 [M+H]⁺.

Ejemplo 10:

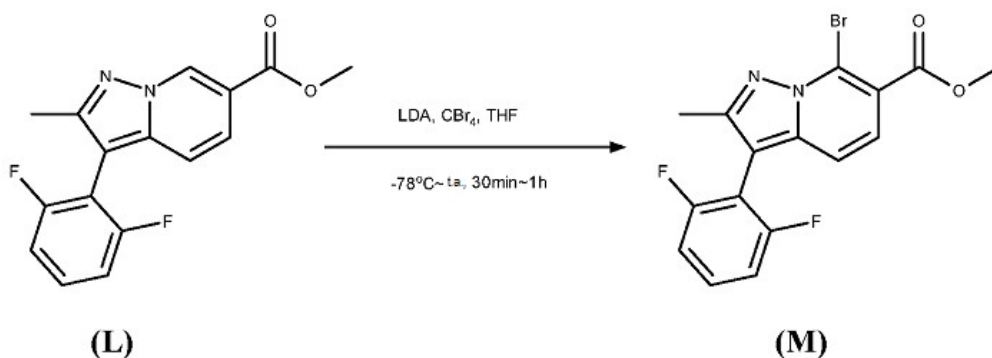


25

3-(2,6-Difluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-

6-carboxilato de metilo (L) En un frasquito de 500-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-bromo-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo ((K) 8 g, 0.03 mol, 1 equiv), DCM (160 mL), ácido (2,6-difluorofenil)borónico (7.04 g, 0.045 mol, 1.50 equiv), H₂O (80 mL), K₃PO₄ (18.9 g, 0.090 mol, 3.00 equiv), Xphos-Pd-G₃ (2.56 g, 0.32 mmol, 0.1 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 hr a 25°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio por resultado 4.2 g (47%) de 3-(2,6-difluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. (ES, m/z): 303 [M+H]⁺.

Ejemplo 11:



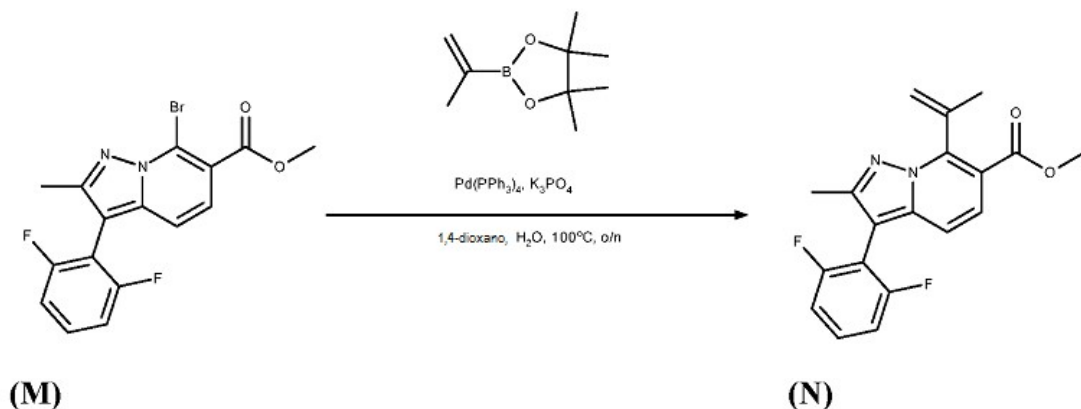
7-Bromo-3-(2,6-difluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo (M) En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(2,6-difluorofenil)-

2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo ((L) 4.1 g, 13.564 mmol, 1 equiv), THF (41 mL), LDA (1.60 g, 0.015 mmol, 1.1 equiv) a -78°C y se agitó durante 30 min. A lo anterior se adicionó CBr_4 (6.75 g, 0.020 mmol, 1.5 equiv). La reacción se agitó durante 1 hr adicional a temperatura ambiente. La reacción luego se enfrió rápidamente por la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se recolectó y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1/10). Esto dio por resultado 1.4 g (87.04%) de 7-bromo-3-(2,6-difluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. (ES, m/z): 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12:

15

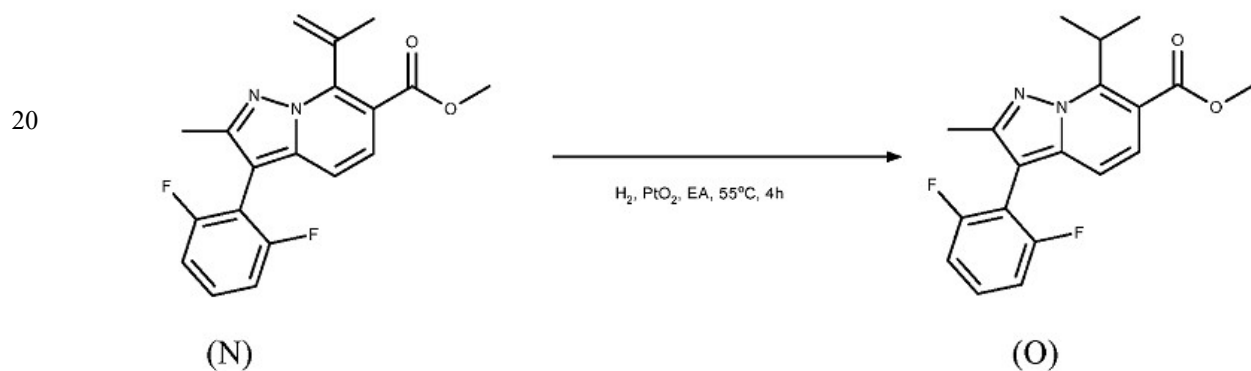
20



3-(2,6-Difluorofenil)-2-metil-7-(prop-1-en-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo (N) En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 7-bromo-3-(2,6-

difluorofenil)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo ((M) 1000 mg, 2.623 mmol, 1 equiv), dioxano (10 mL), H₂O (1 mL), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1322.54 mg, 7.870 mmol, 3.00 equiv),
 5 Pd(PPh₃)₄ (303.16 mg, 0.262 mmol, 0.1 equiv), K₃PO₄ (1670.61 mg, 7.870 mmol, 3.0 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hr a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió rápidamente por 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 30 mL de acetato de etilo. La capa
 10 orgánica se recolectó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1/15). Esto dio por resultado 805 mg (89.63%) de 3-(2,6-difluorofenil)-2-metil-7-(prop-1-en-2-il)pirazolo[1,5-a]-
 15 piridin-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. (ES, m/z): 343 [M+H]⁺.

Ejemplo 13:

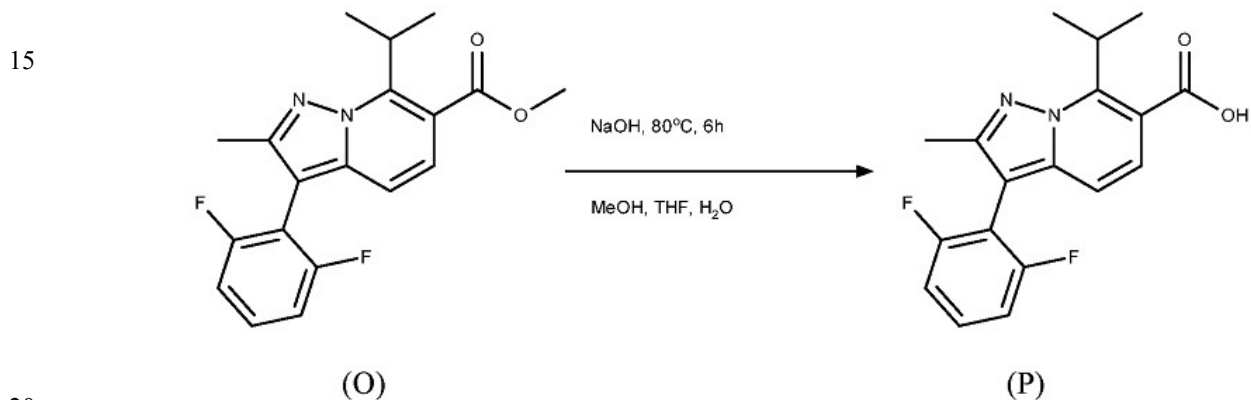


25

3-(2,6-Difluorofenil)-2-metil-7-(propan-2-il)-

pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo (O) En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera de nitrógeno, se colocó 3-(2,6-difluorofenil)-2-metil-7-(prop-1-en-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo ((N) 805 mg, 2.351 mmol, 1 equiv), EA (16 mL), PtO₂ (240.29 mg, 1.058 mmol, 0.45 equiv), luego se introdujo H₂(g). La solución resultante se agitó durante 4 hr a 55°C. El sólido se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío. Esto dio por resultado 657 mg (81.14%) de 3-(2,6-difluorofenil)-2-metil-7-(propan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo como un sólido. (ES, m/z): 345 [M+H]⁺.

Ejemplo 14:

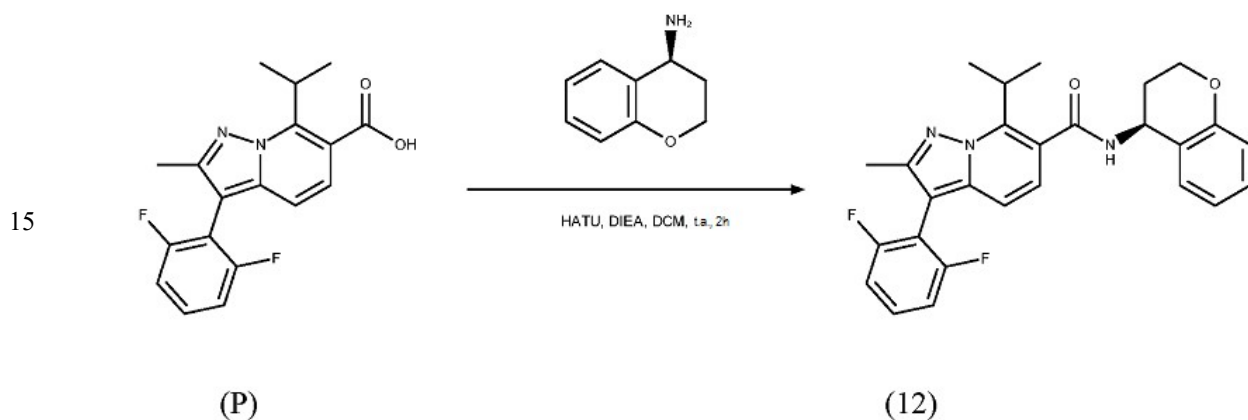


Ácido 3-(2,6-difluorofenil)-2-metil-7-(propan-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (O) En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50-mL, se colocó 3-(2,6-difluorofenil)-2-metil-7-(propan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilato de metilo ((P) 650 mg, 1.888 mmol, 1 equiv), MeOH (8 mL), THF (8

25

mL), H₂O (2.5 mL), NaOH (377.48 mg, 9.438 mmol, 5.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 6 hr a 80°C. El residuo se diluyó con agua. La mezcla se ajustó a pH 4 con HCl (1 M). La solución resultante se extrajo con 3×20 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto dio por resultado 617 mg (98.95%) de ácido 3-(2,6-difluorofenil)-2-metil-7-(propan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico como un sólido amarillo. (ES, m/z): 331 [M+H]⁺.

Ejemplo 15:



3-(2,6-Difluorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzo-
 20 **piran-4-il]-2-metil-7-(propan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-**
carboxamida (Q) En un frasquito de 40-mL, se colocó ácido 3-(2,6-difluorofenil)-2-metil-7-(propan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico ((P) 325 mg, 0.984 mmol, 1 equiv), DCM (10 mL), (4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-amina (220.18 mg, 1.476 mmol, 1.50 equiv), HATU (748.18 mg, 1.968 mmol, 2.0
 25

equiv), DIEA (381.47 mg, 2.952 mmol, 3.0 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante Flash-Prep-HPLC con las siguientes

5 condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, H₂O:CH₃CN=60:40 incrementando a H₂O:CH₃CN=15:85 dentro de 25 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio por resultado 180 mg (39.64%) de 3-(2,6-difluorofenil)-N-[(4S)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il]-2-metil-7-(propan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-

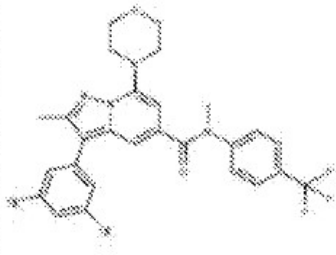
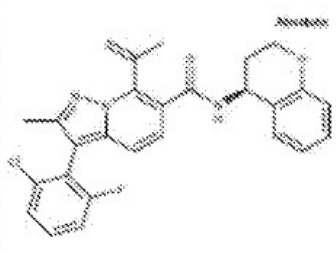
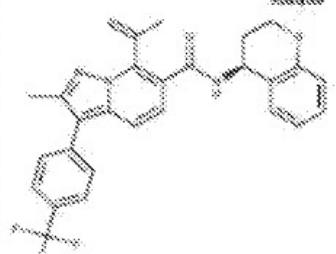
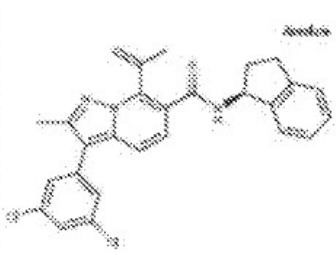
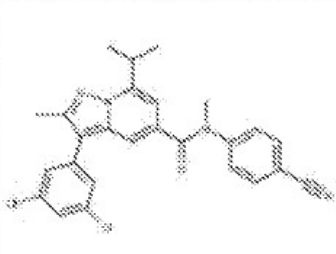
10 6-carboxamida como un sólido blanco. (ES, m/z): 462 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.38-7.14 (m, 4H), 7.10-6.94 (m, 4H), 6.88 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.72 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.25-4.09 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.27-

15 2.24 (m, 1H), 1.69 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 1.67 (d, J= 6.3 Hz, 3H).

Aunque el contenido anterior anterior se ha descrito en algún detalle a manera de ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de entendimiento, será entendido

20 por aquellos expertos en la técnica que ciertos cambios y modificaciones se pueden practicar dentro del alcance de la descripción y Ejemplos. De esta manera, la Tabla 1 incluye los compuestos preparados de acuerdo con la descripción

Tabla 1

Estructura	Compuesto #
	1
	2
	3
	4
	5

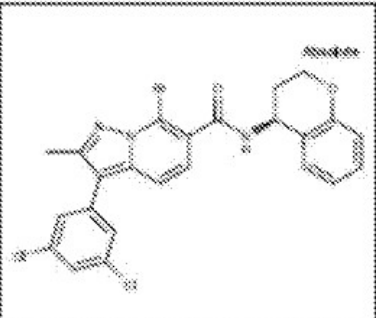
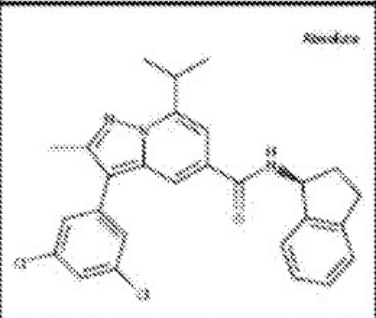
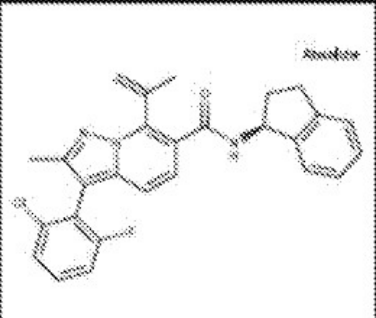
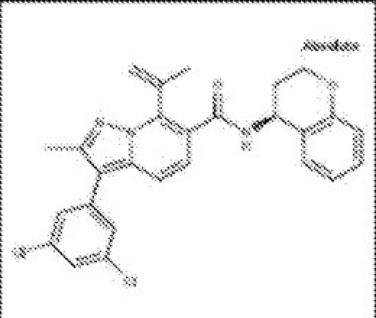
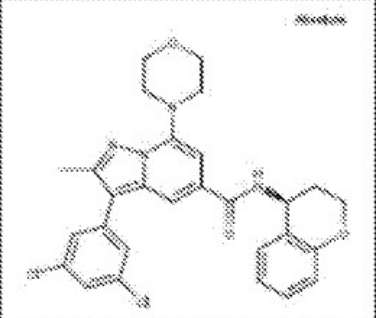
5

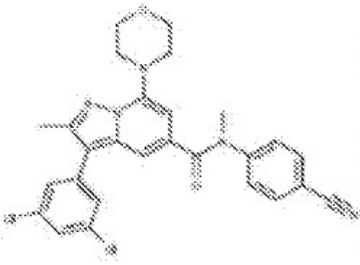
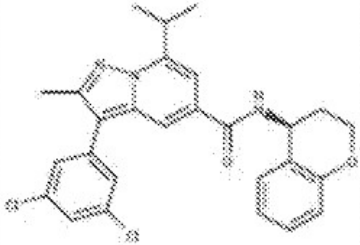
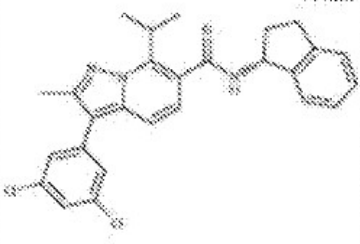
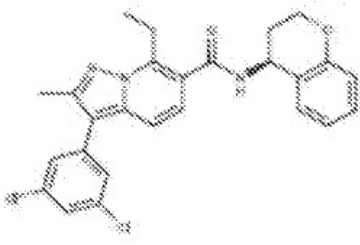
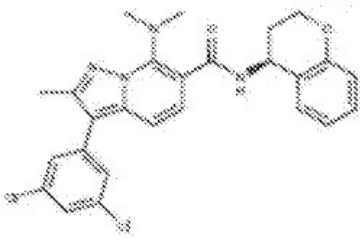
10

15

20

25

 Absolute	6
 Absolute	7
 Absolute	8
 Absolute	9
 Absolute	10

	11
	12
	13
	14
	15

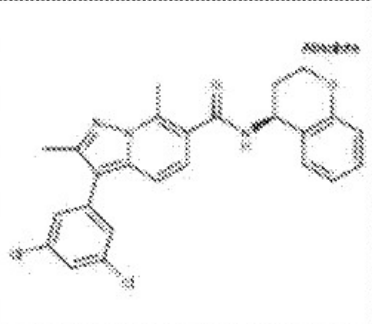
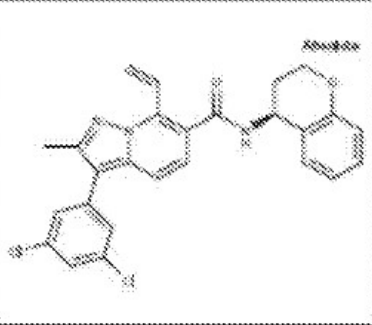
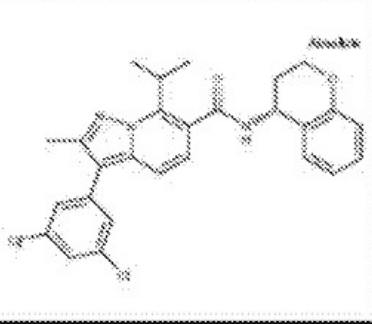
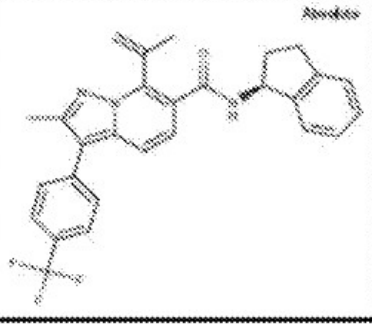
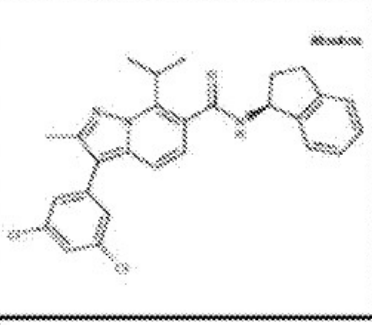
5

10

15

20

25

	16
	17
	18
	19
	20

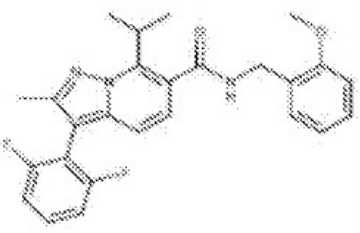
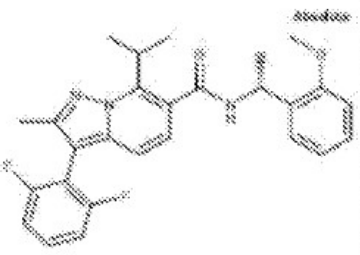
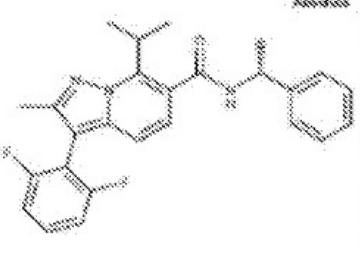
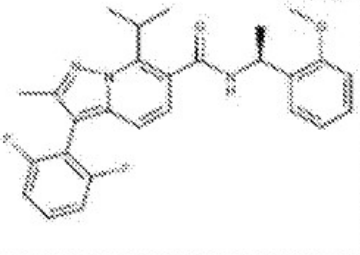
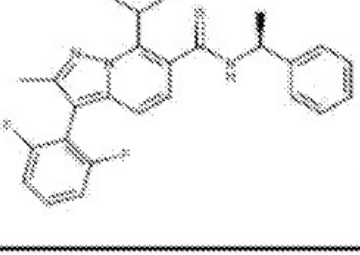
5

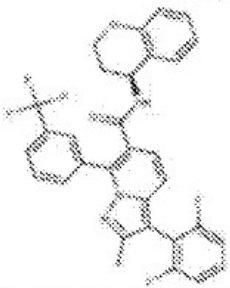
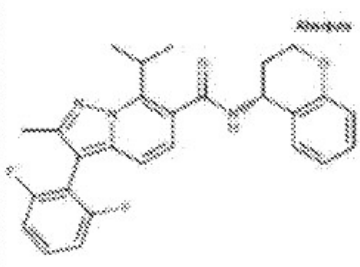
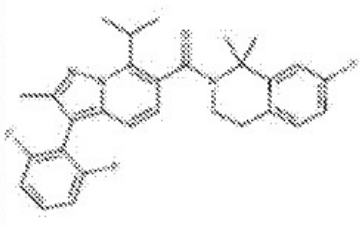
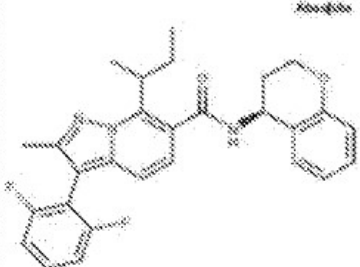
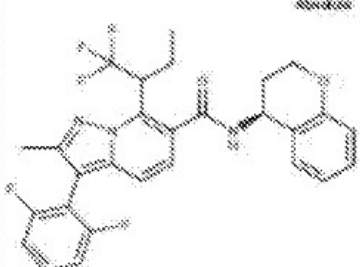
10

15

20

25

	21
	22
	23
	24
	25

	26
	27
	28
	29
	30

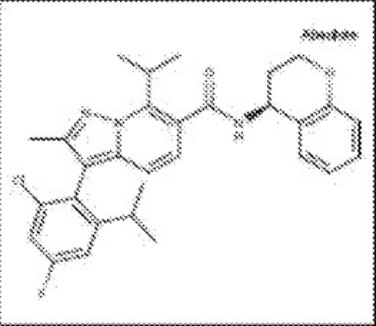
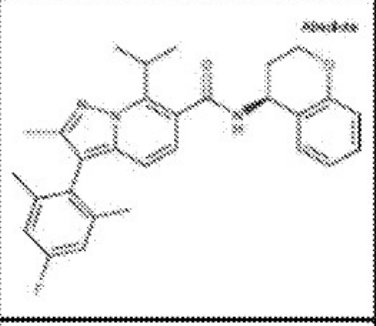
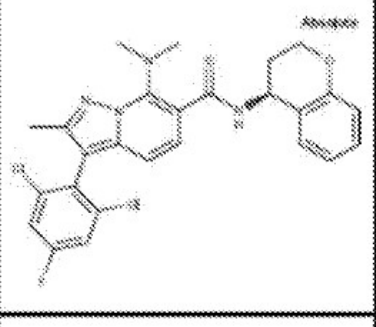
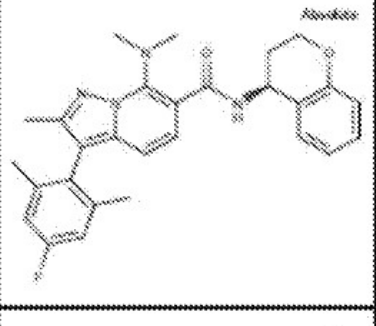
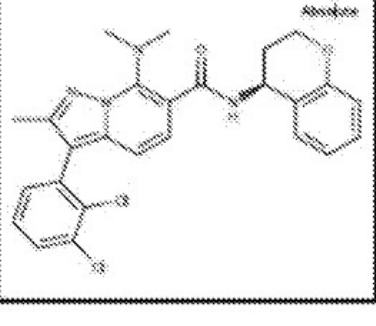
5

10

15

20

25

	31
	32
	33
	34
	35

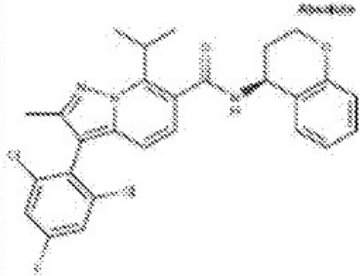
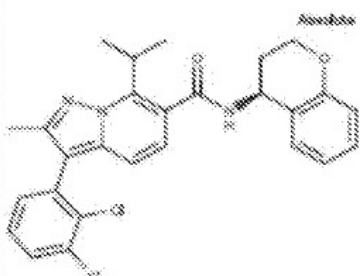
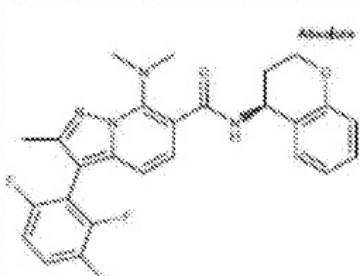
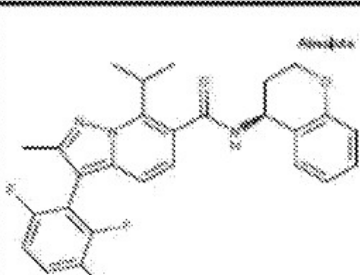
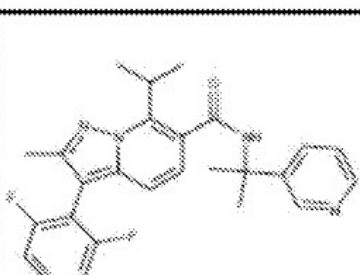
5

10

15

20

25

	36
	37
	38
	39
	40

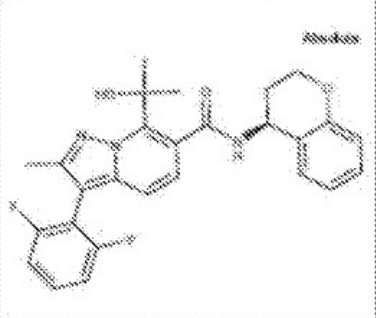
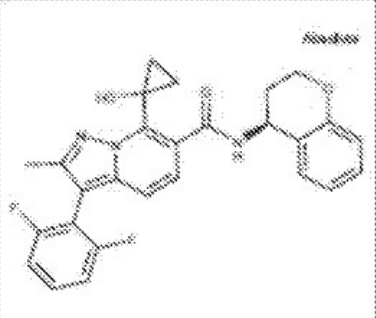
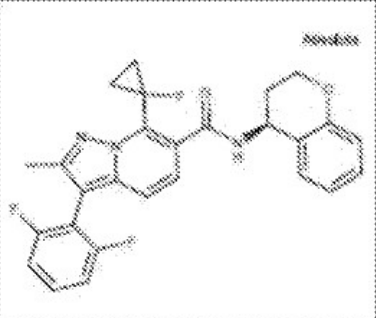
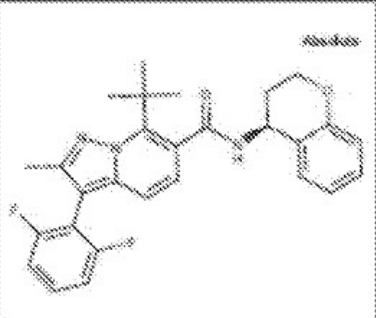
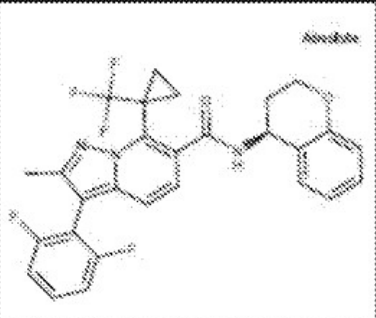
5

10

15

20

25

 Nucleoside	41
 Nucleoside	42
 Nucleoside	43
 Nucleoside	44
 Nucleoside	45

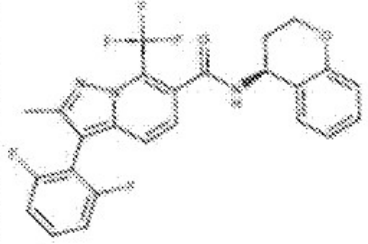
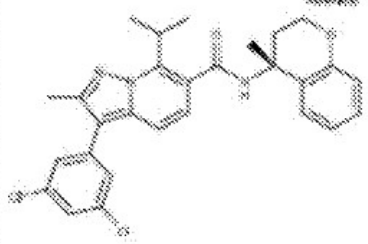
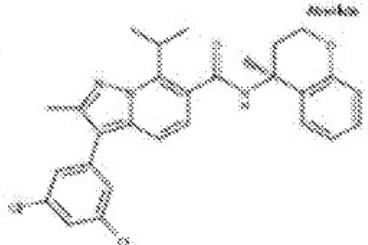
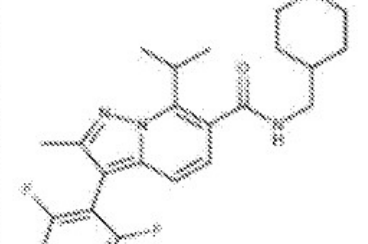
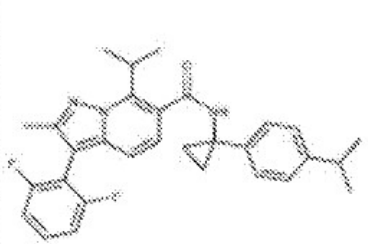
5

10

15

20

25

 46	
 47	
 48	
 49	
 50	

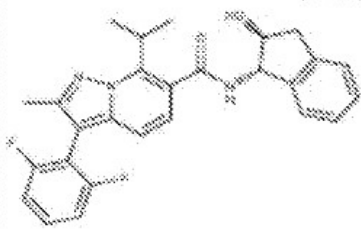
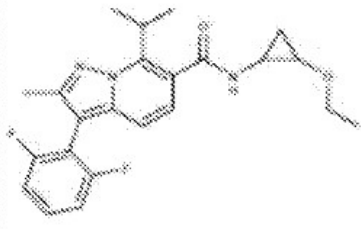
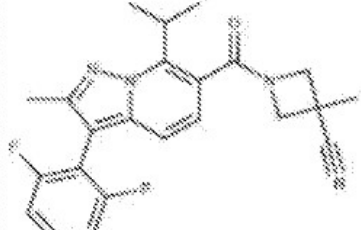
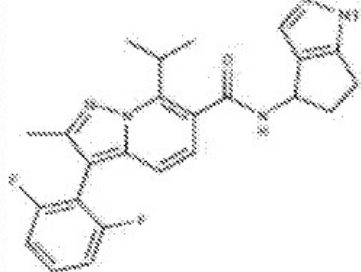
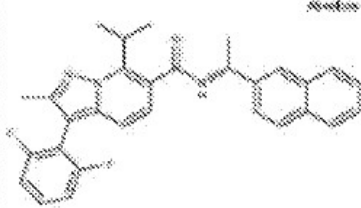
5

10

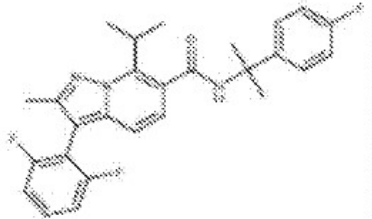
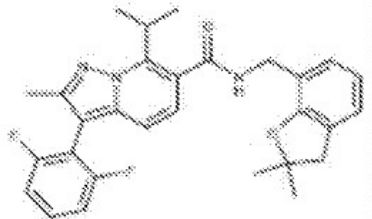
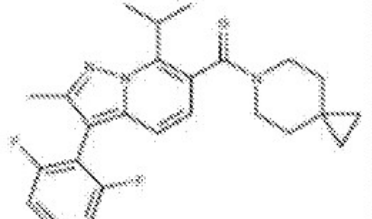
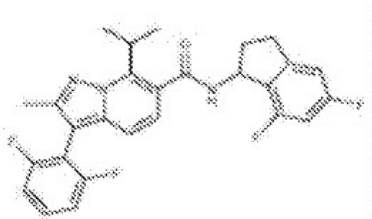
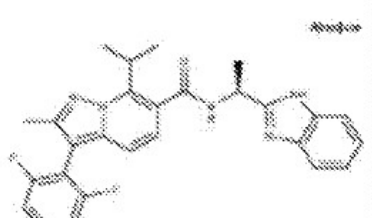
15

20

25

 51
 52
 53
 54
 55

5

	56
	57
	58
	59
	60

10

15

20

25

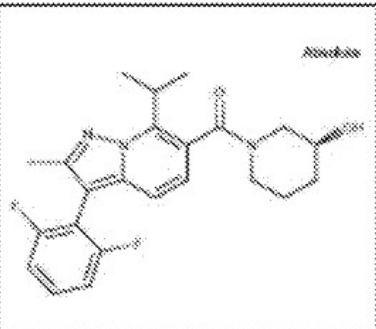
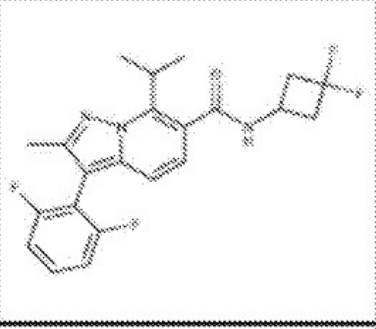
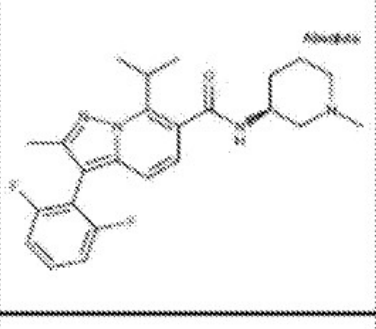
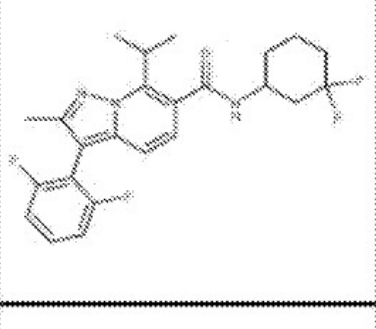
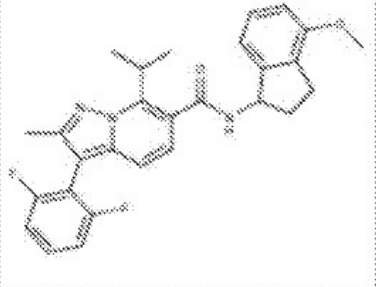
5

10

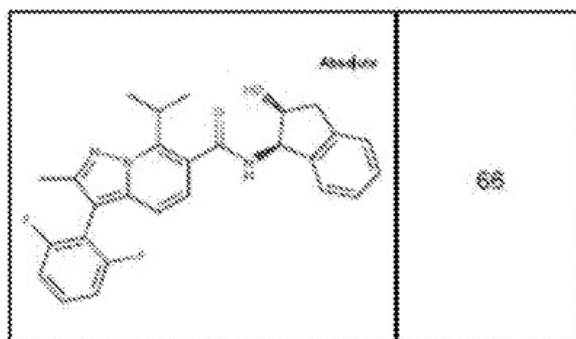
15

20

25

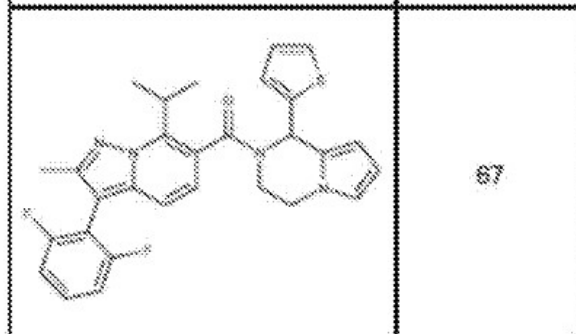
 61
 62
 63
 64
 65

5



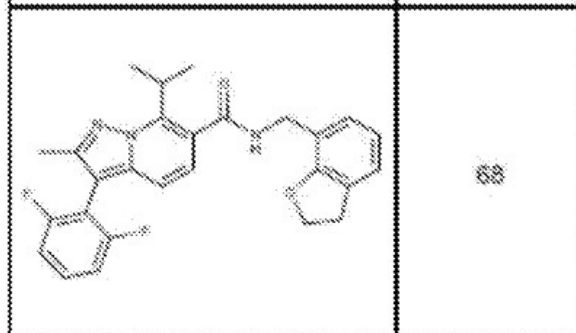
66

10



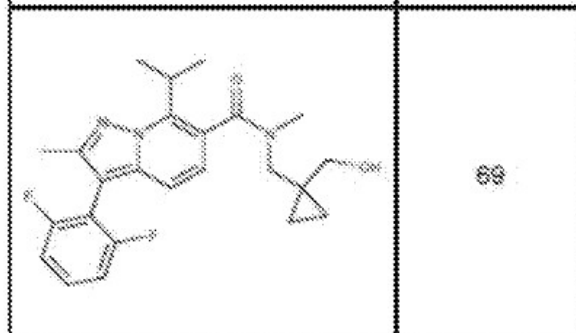
67

15



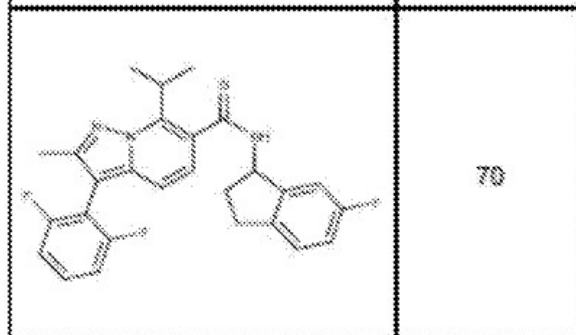
68

20



69

25



70

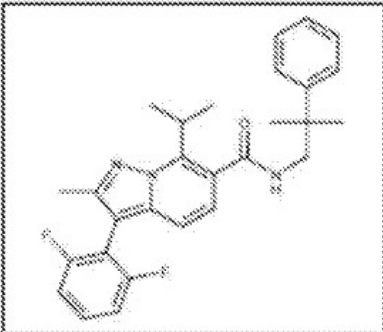
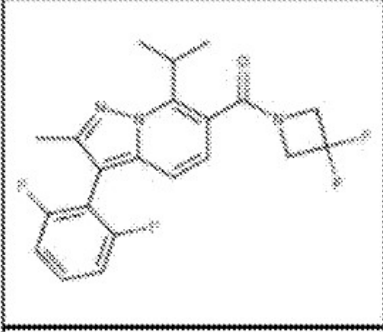
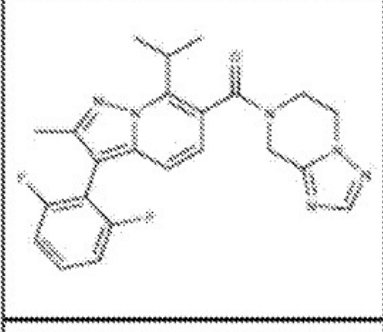
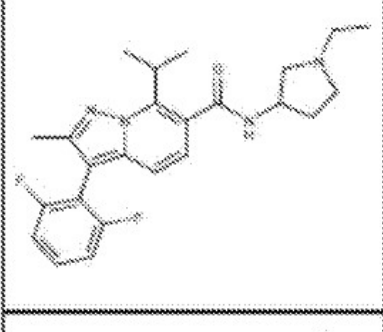
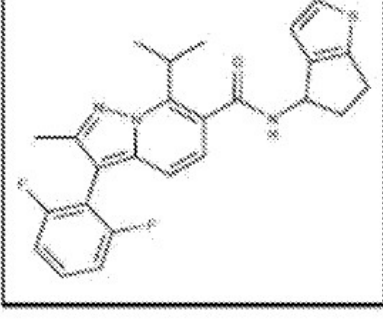
5

10

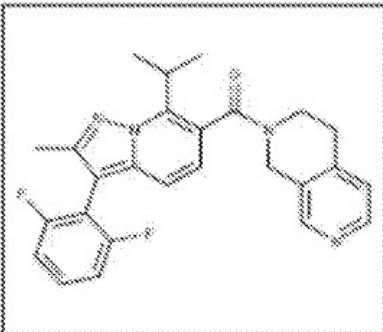
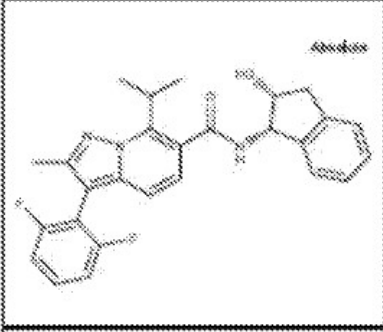
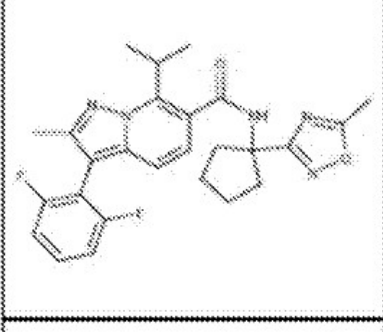
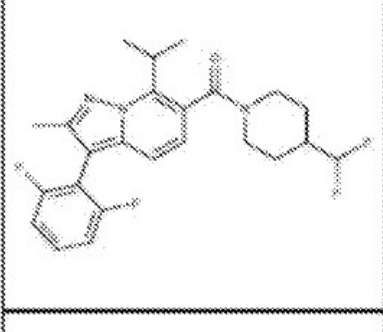
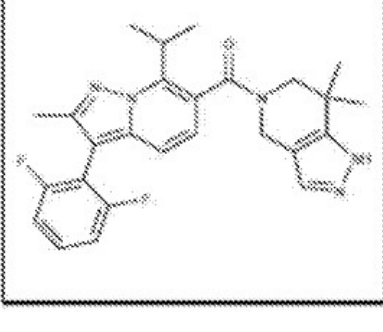
15

20

25

	71
	72
	73
	74
	75

5

	76
	77
	78
	79
	80

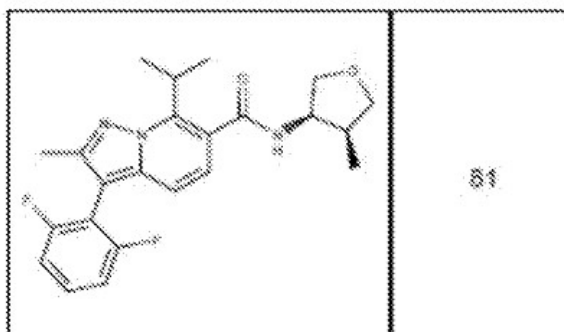
10

15

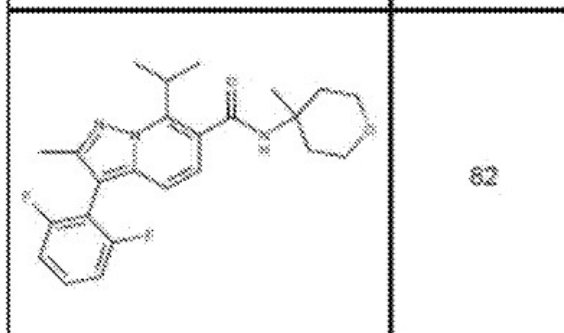
20

25

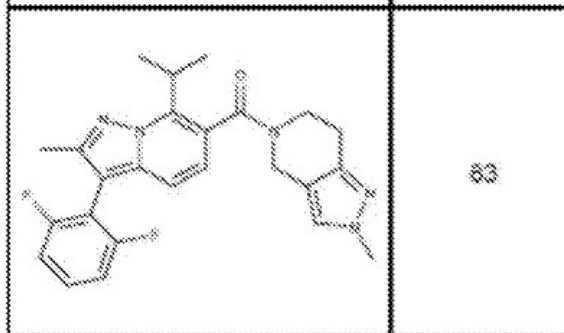
5



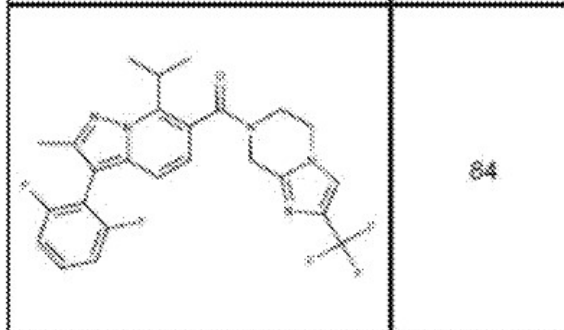
10



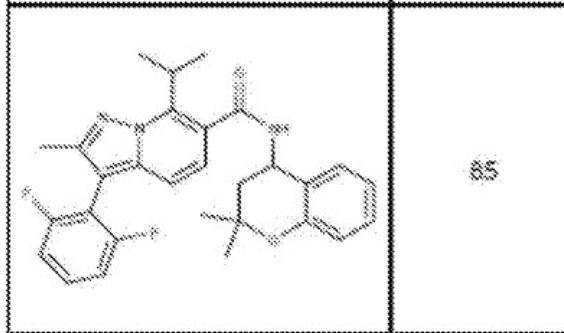
15



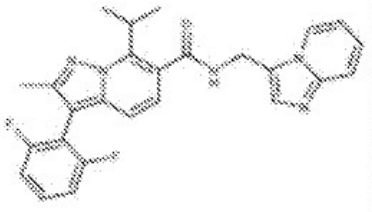
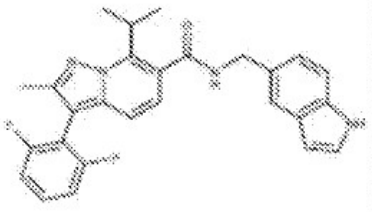
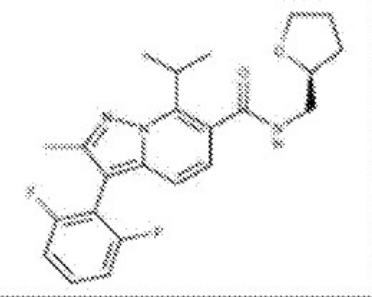
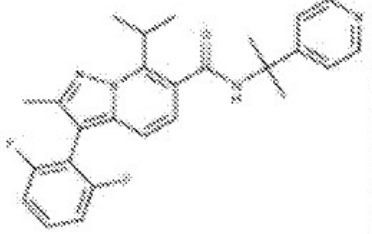
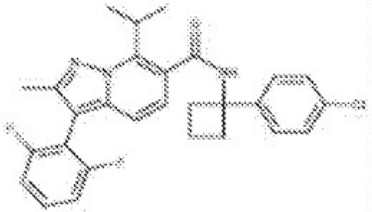
20



25



5

	86
	87
	88
	89
	90

10

15

20

25

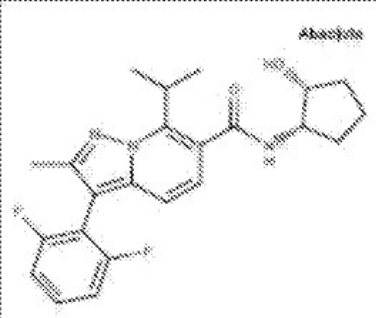
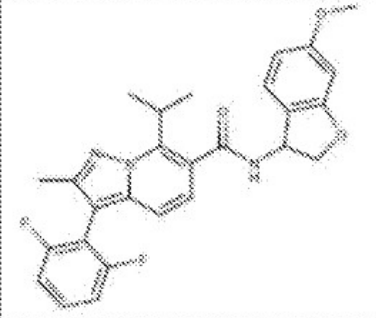
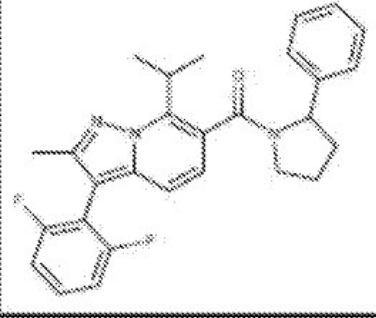
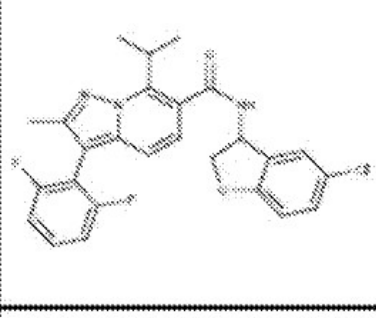
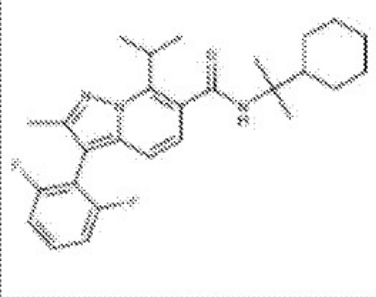
5

10

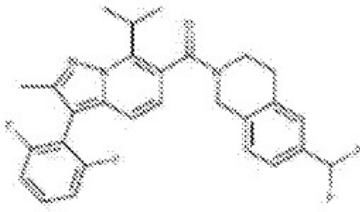
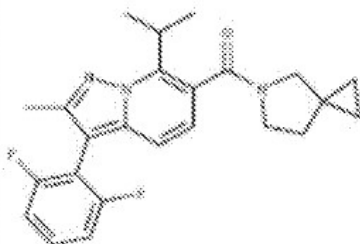
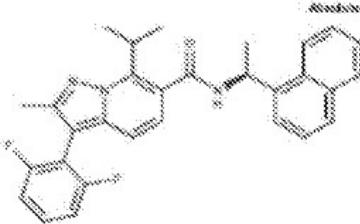
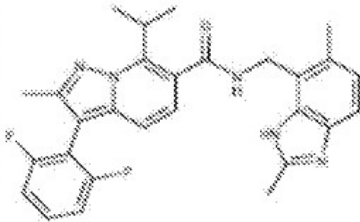
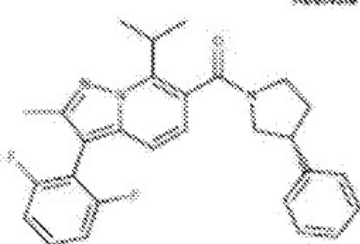
15

20

25

 Abacjone	91
	92
	93
	94
	95

5

	96
	97
	98
	99
	100

10

15

20

25

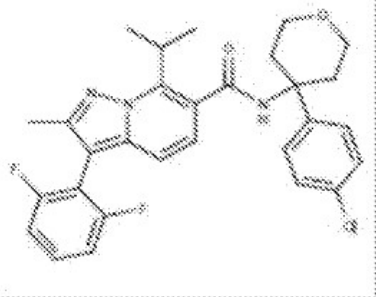
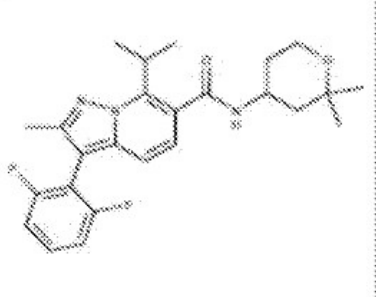
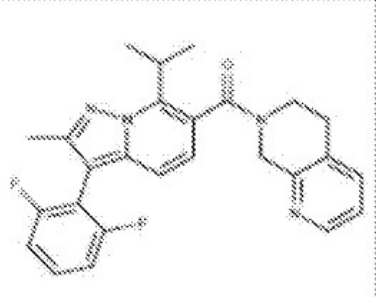
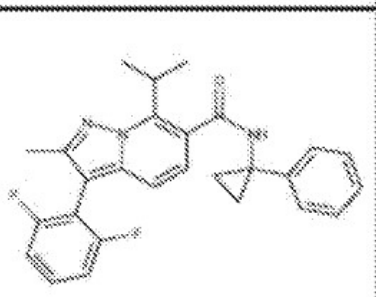
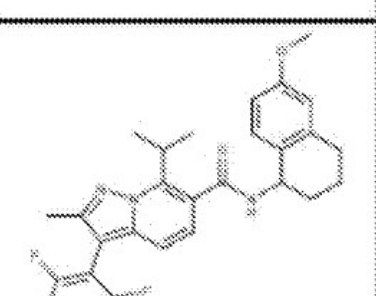
5

10

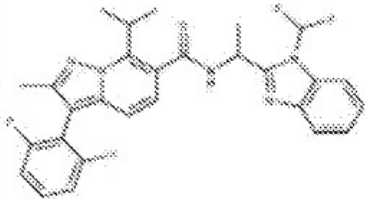
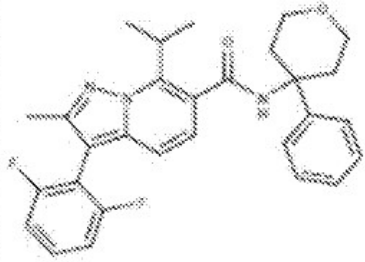
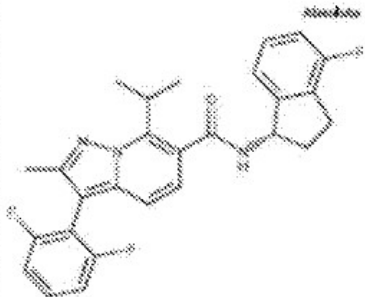
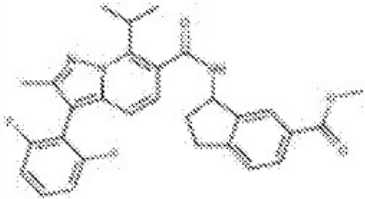
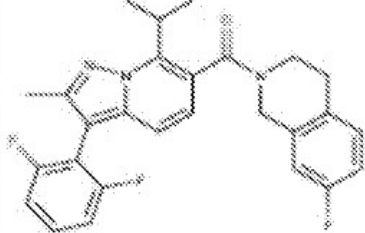
15

20

25

	101
	102
	103
	104
	105

5

	111
	112
	113
	114
	115

10

15

20

25

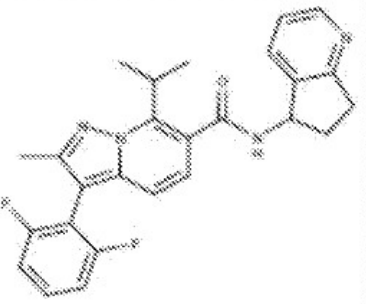
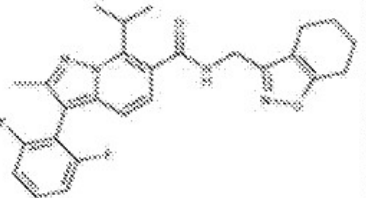
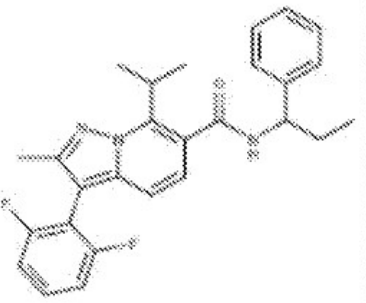
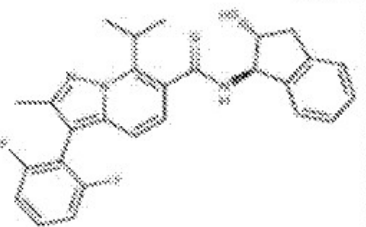
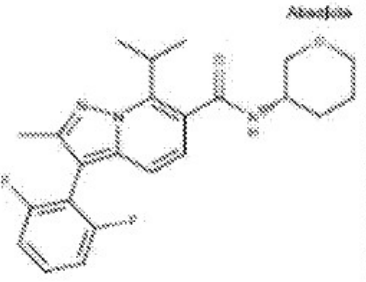
5

10

15

20

25

	116
	117
	118
	119
	120

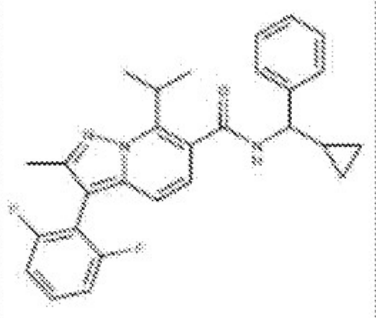
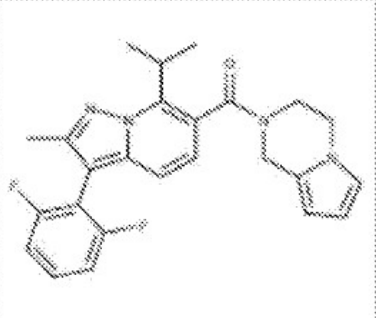
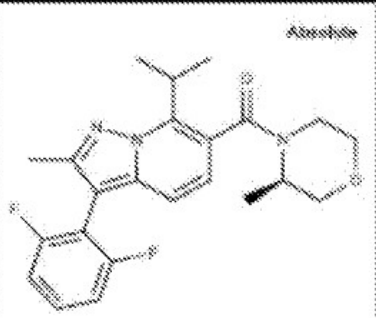
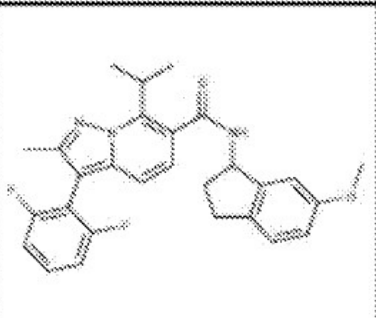
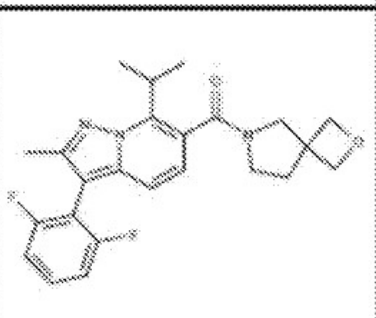
5

10

15

20

25

	121
	122
	123
	124
	125

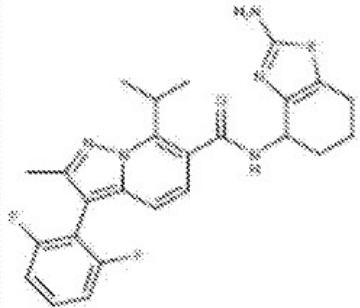
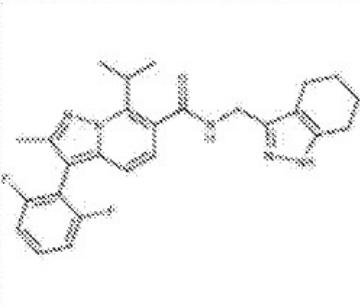
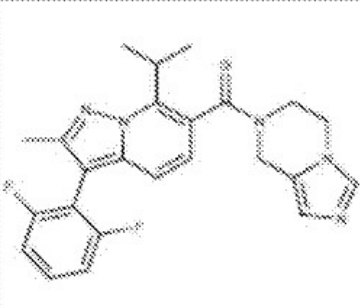
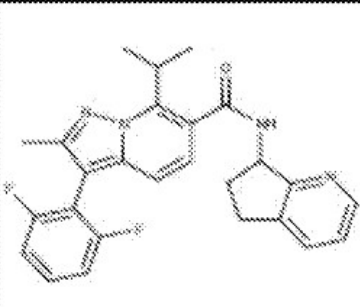
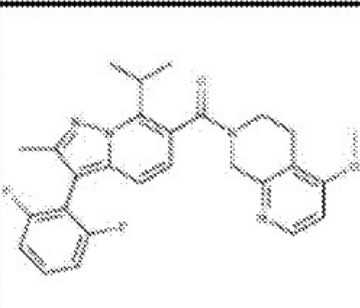
5

10

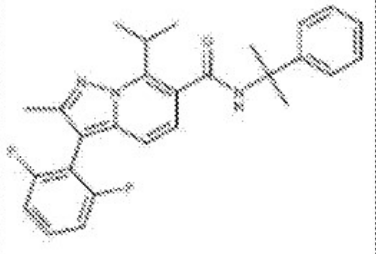
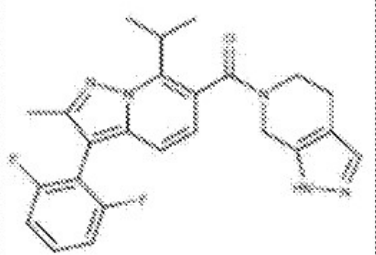
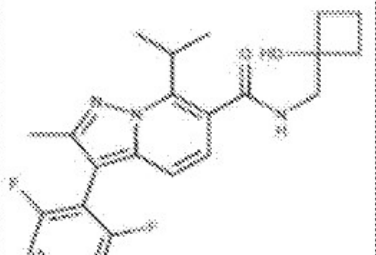
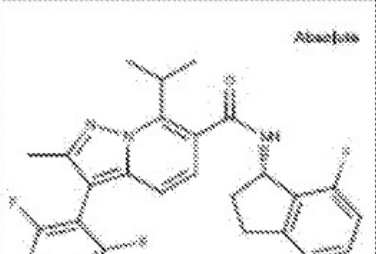
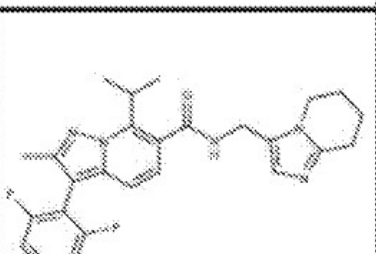
15

20

25

	126
	127
	128
	129
	130

5

	131
	132
	133
	134
	135

10

15

20

25

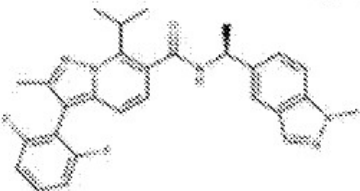
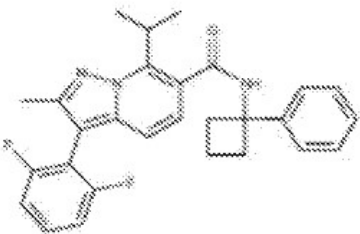
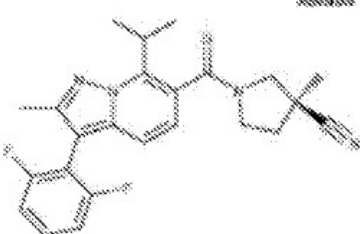
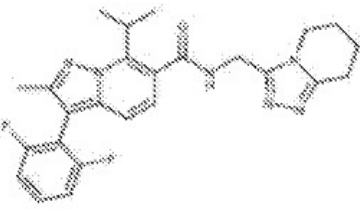
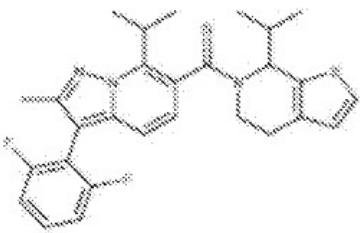
5

10

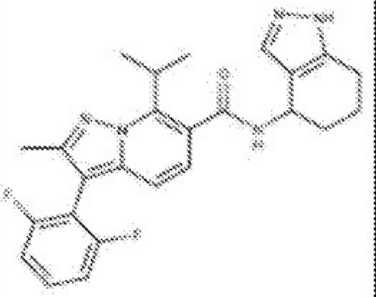
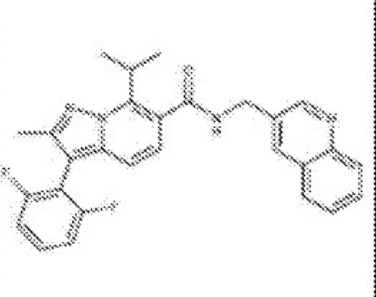
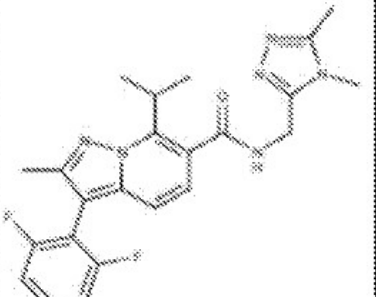
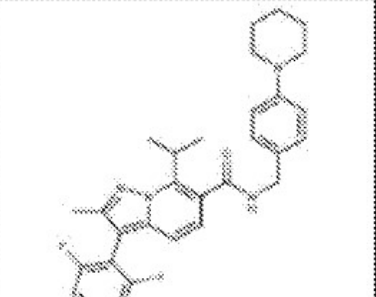
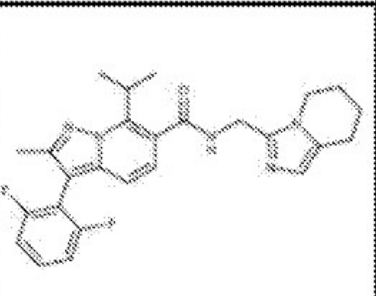
15

20

25

 136	
 137	
 138	
 139	
 140	

5

	141
	142
	143
	144
	145

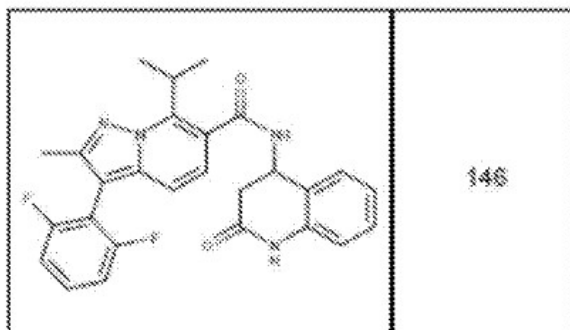
10

15

20

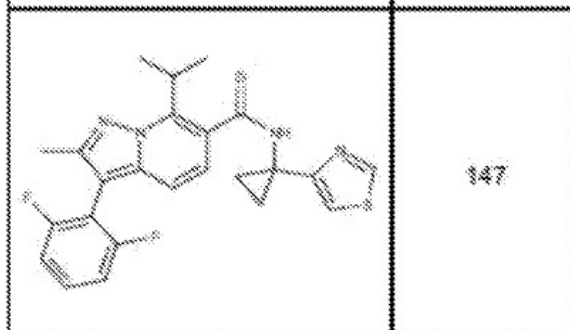
25

5



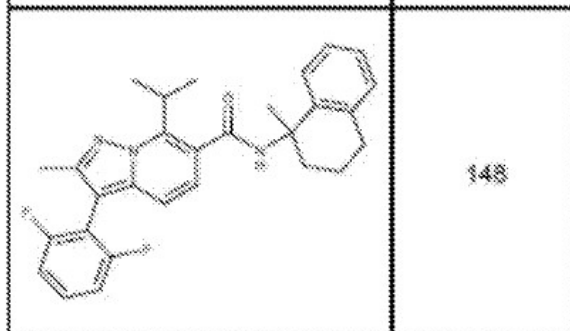
146

10



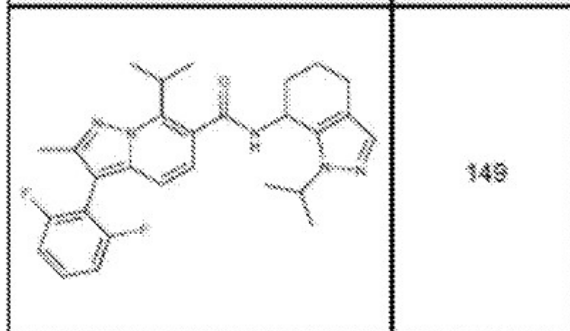
147

15



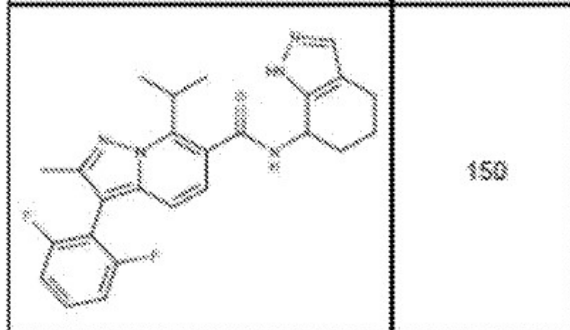
148

20



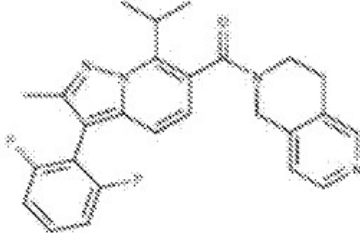
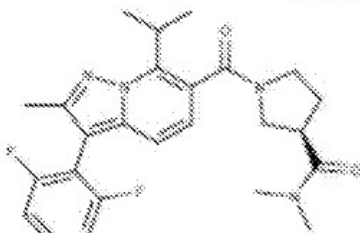
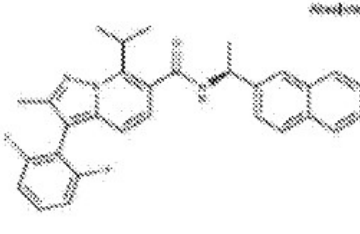
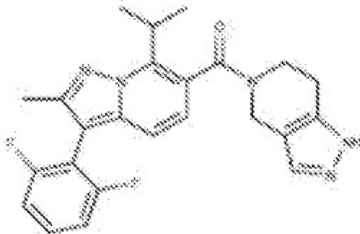
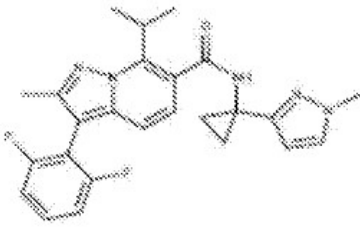
149

25



150

5

	151
Abalone 	152
Abalone 	153
	154
	155

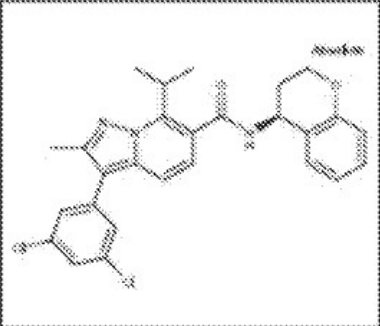
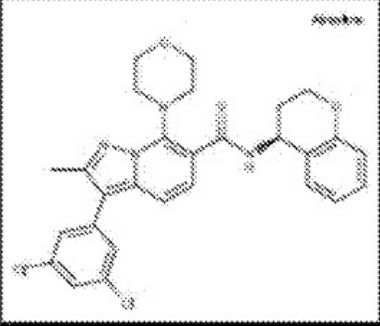
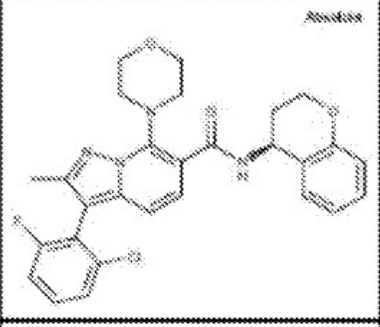
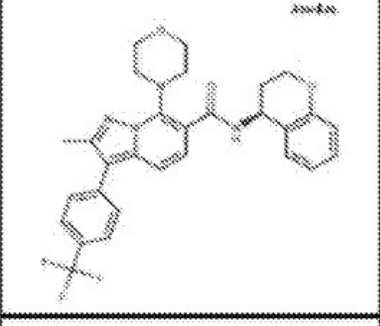
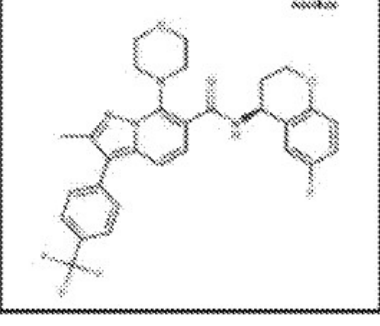
10

15

20

25

5

	156
	157
	158
	159
	160

10

15

20

25

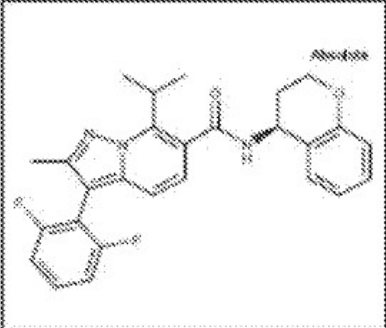
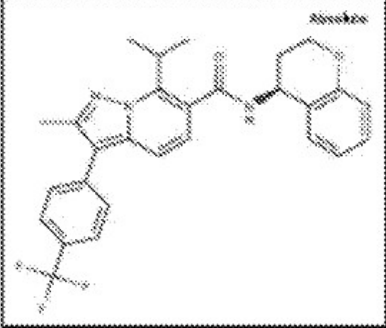
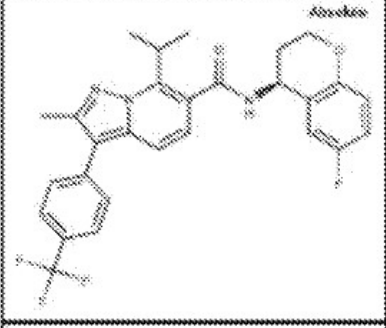
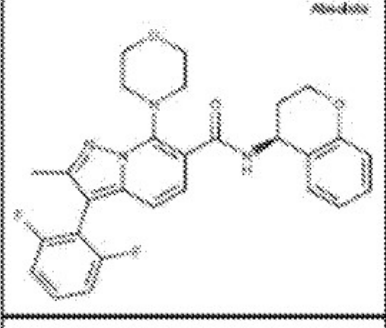
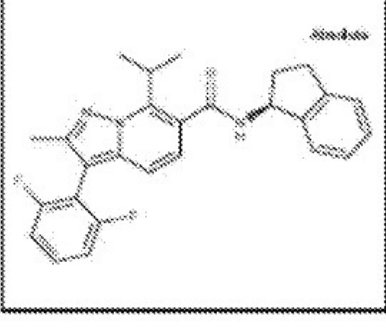
5

10

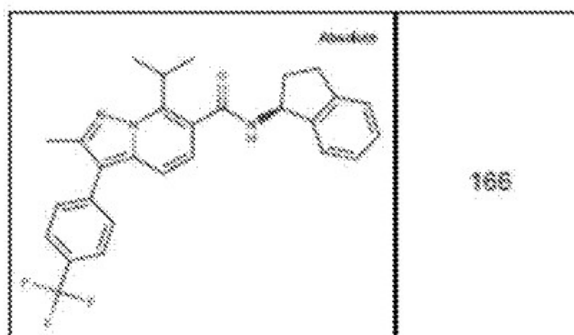
15

20

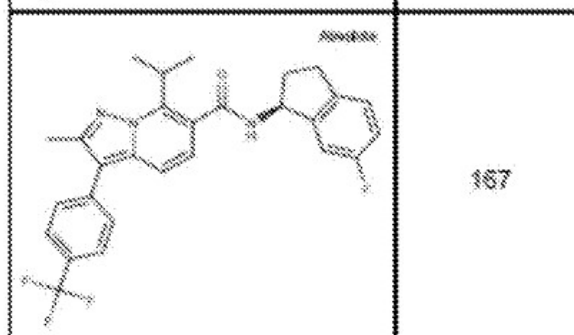
25

	161
	162
	163
	164
	165

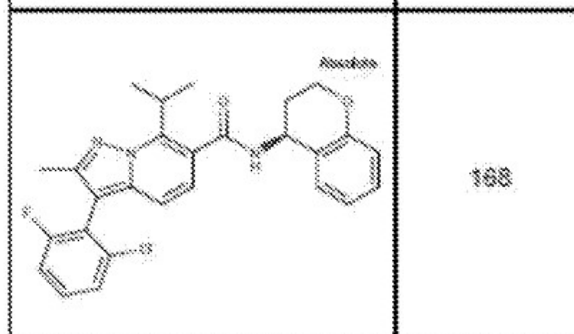
5



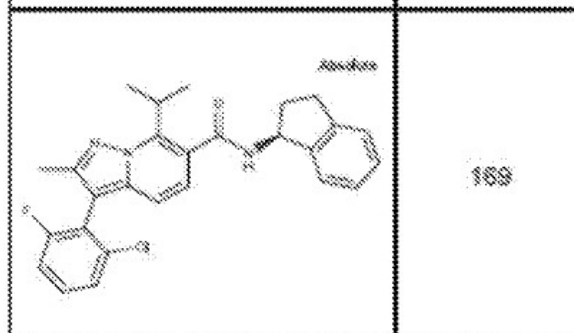
10



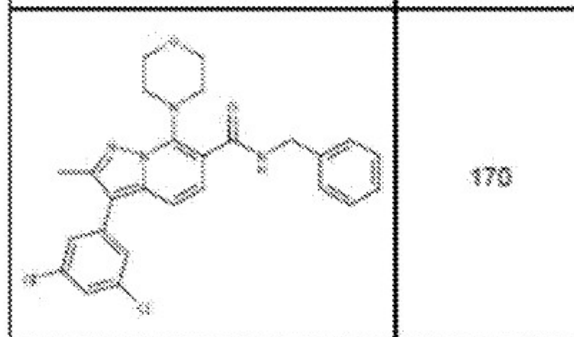
15



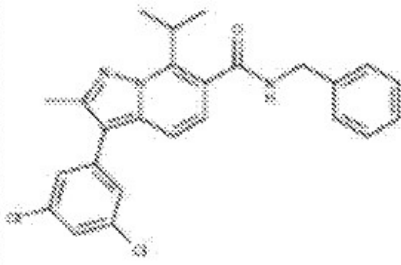
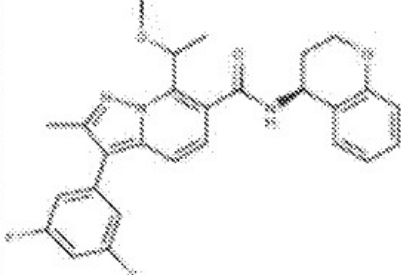
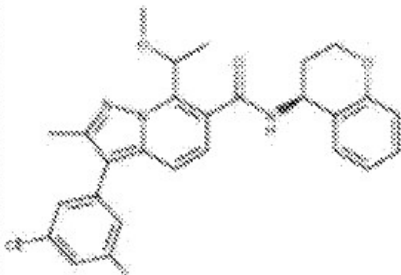
20



25



5

	171
	172
	173

10

15

Ejemplo 16:

20

Cuatrocientas a seiscientas microfilarias de *Dirofilaria immitis* se adicionaron a cavidades de una placa de microtítulo que contiene medio RPMI y el compuesto de prueba formulado en DMSO al 100%. Las placas se mantuvieron durante tres días a 37°C y CO₂ al 5%. La eficacia de un compuesto se

25 determinó en base en la motilidad de la microfilaria como es

comparada a la motilidad promedio de las cavidades de control que contienen DMSO únicamente. Un ensayo de dosis-respuesta se condujo para determinar un valor EC_{50} . Los siguientes compuestos de la Tabla 1 mostraron actividad contra *Dirofilaria*
5 *immitis*: 2-4, 8-10, 14, 15, 20, 25, 32-39, 113, 124, 156-159, 161, 162, 164, 165, 168, 170 y 172.