

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 392**

51 Int. Cl.:

**A01N 39/00** (2006.01)

**A01N 41/10** (2006.01)

**A01N 41/12** (2006.01)

**C07C 317/24** (2006.01)

**C07C 323/22** (2006.01)

**C07C 381/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2009 E 09768018 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2373162**

54 Título: **Compuestos de amidoacetonitrilo y composición pesticida de los mismos**

30 Prioridad:

**03.12.2008 EP 08170579**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.12.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GAUVRY, NOËLLE y  
GOEBEL, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

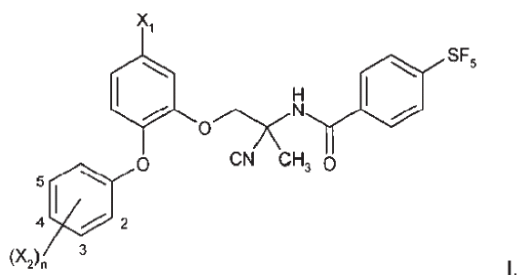
ES 2 433 392 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de amidoacetonitrilo y composición pesticida de los mismos

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de amidoacetonitrilo de la fórmula



I.

- 5 en donde  $X_1$  significa ciano o halógeno,  $n$  es 2 o 3, y cada  $X_2$  es independientemente de los otros halógeno,  $CF_3$  o  $OCF_3$ ; cada uno respectivamente en forma libre o en forma de sal, su preparación y uso en el control de endo- y ectoparásitos, especialmente helmintos, en y sobre animales de sangre caliente, especialmente ganado productivo y animales domésticos, así como también en plantas, adicionalmente pesticidas que contienen por lo menos uno de estos compuestos.
- 10 Los compuestos de amidoacetonitrilo sustituidos que tienen actividad pesticida se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2003/104187, WO 2005/58802 o WO 2008/96231. Sin embargo, los ingredientes activos descritos específicamente aquí no siempre cumplen los requerimientos con respecto a potencia y espectro de actividad. Subsiste por lo tanto una necesidad de ingredientes activos con propiedades pesticidas mejoradas. Ahora se ha encontrado que los compuestos de amidoacetonitrilo de la fórmula I tienen excelentes propiedades pesticidas,
- 15 especialmente contra endo- y ecto-parásitos en y sobre animales de sangre caliente y plantas.

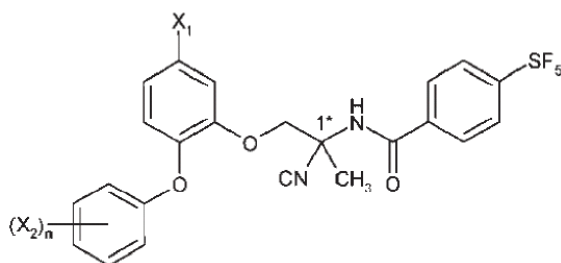
Halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo, en particular flúor o cloro.

$X_1$  es preferiblemente ciano, flúor, cloro o bromo. En una realización de la invención  $X_1$  es ciano. En otra realización de la invención  $X_1$  es halógeno, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente cloro o bromo, y en particular cloro.

- 20 La variable  $n$  es preferiblemente un entero de 2. Si  $n$  es 2, los dos radicales  $X_2$  se posicionan preferiblemente en la posición 2- y 4 del anillo fenoxi.

Cada  $X_2$  independientemente es preferiblemente flúor, cloro, bromo,  $CF_3$  o  $OCF_3$ , y en particular flúor, cloro bromo o  $OCF_3$ .

- 25 Los compuestos de la presente invención tienen un átomo de carbono asimétrico en la posición 1 marcada con (1\*) en la fórmula I' adelante



I'.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la fórmula I pueden existir como isómeros ópticos. La presente invención incluye enantiómeros individuales de los compuestos de la fórmula I y mezclas de los mismos, que incluyen racematos.

- 30 Los compuestos de la fórmula I pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye dichos compuestos en la configuración cis (Z-) o trans (E-), así como también mezclas de estos isómeros geométricos.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en más de una forma tautomérica. La presente invención abarca todos los tautómeros, así como también mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la fórmula I pueden ser capaces de formar sales con ácidos o bases. La presente invención incluye dichos compuestos de la fórmula I en la forma de una sal al grado que son farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas. El término solvato aquí describe un complejo molecular que comprende el compuesto de la fórmula I y uno o más solventes farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, por ejemplo etanol o agua. En el caso de agua. Se utiliza el término "hidrato".

Las realizaciones preferidas dentro del alcance de la invención son:

(1) un compuesto de la fórmula I, en donde  $X_1$  es ciano.

(2) un compuesto de la fórmula I, en donde  $X_1$  es halógeno, en particular cloro.

(3) un compuesto de la fórmula I, en donde  $X_1$  es ciano o halógeno, en particular ciano o cloro,  $n$  es 2; y cada  $X_2$  es independientemente de los otros flúor, cloro o bromo.

(4) un compuesto de la fórmula I, en donde  $X_1$  es ciano o cloro, en particular ciano,  $n$  es 2, cada  $X_2$  es independientemente flúor, cloro o bromo, y los dos radicales  $X_2$  se posicionan en la posición 2 y 4 del anillo fenoxi.

Dentro del contexto de la invención, se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I enumerados adelante:

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-cloro-2-{2,4-diclorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotiobenzamida,

N-[(1R)-1-ciano-1-metil-2-(5-cloro-2-{2,4-diclorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

N-[(1S)-1-ciano-1-metil-2-(5-cloro-2-{2,4-diclorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2,4-diclorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotiobenzamida,

N-[(1R)-1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2,4-diclorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

N-[(1S)-1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2,4-diclorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-bromo-4-fluorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

N-[(1R)-1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-bromo-4-fluorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

N-[(1S)-1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-bromo-4-fluorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-fluorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

N-[(1R)-1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-fluorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

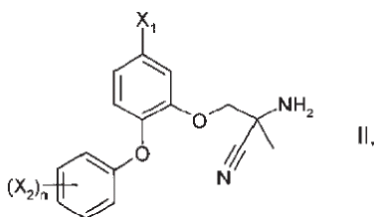
N-[(1S)-1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-fluorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida,

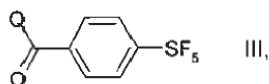
N-[(1R)-1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio- benzamida,

N-[(1S)-1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio- benzamida,

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante un proceso caracterizado porque un compuesto de la fórmula



en donde  $X_1$ ,  $X_2$  y  $n$  se definen como se da para la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



5 en donde Q es un grupo saliente, opcionalmente en la presencia de un catalizador básico, y si se desea, un compuesto de la fórmula I obtenible de acuerdo con el método o de otra forma, respectivamente en forma libre o en forma de sal, se convierte en otro compuesto de la fórmula I, una mezcla de isómeros obtenible de acuerdo con el método se separa y el isómero deseado aislado y/o un compuesto libre de la fórmula I obtenible de acuerdo con el método se convierte en una sal o una sal de un compuesto de la fórmula I obtenible de acuerdo con el método se convierte en el compuesto libre de la fórmula I o en otra sal.

10 Lo que se indicó anteriormente para sales de compuestos I también aplica en forma análoga a sales de los materiales de partida mencionados aquí anteriormente y aquí adelante.

15 Los patrones de reacción se puede hacer reaccionar con otro que son, es decir sin la adición de un solvente o diluyente, por ejemplo en la fusión. En la mayoría de los casos, sin embargo, la adición de un solvente inerte o diluyente, o una mezcla del mismo, es de ventaja. Ejemplos de dichos solventes o diluyentes son: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenos, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como éter de dietilo, éter dipropilo, éter diisopropilo, éter dibutilo, tert-butil metil éter, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter etilenglicol, dimetiléter etilenglicol, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano o dioxano; cetonas tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dietil-formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; nitrilos tal como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido.

Los grupos salientes preferidos Q son halógenos, tosilatos, mesilatos y triflatos, más preferiblemente halógenos, especialmente cloro.

25 Las bases adecuadas para facilitar la reacción son por ejemplo hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, hidruros, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilosilil-amidas; alquilaminas, alquilenodiaminas, ciclo-alquilaminas opcionalmente N-alquiladas, opcionalmente insaturadas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como también aminas carboxílicas. Aquellos que se pueden mencionar por vía de ejemplo son hidróxido de sodio, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato, tert.-butanolato de potasio, hidróxido, carbonato, hidruro, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)-amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilenodiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil- N,N-dimetilamina, N,N-dietilaminilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolino, hidróxido de benciltrimetilamonio, así como también 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU). Se da preferencia a di- isopropiletilamina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

35 La reacción ventajosamente tiene lugar en un rango de temperatura de ca. 0° C a ca. 100° C, preferiblemente de ca. 10° C a ca. 40° C.

40 Se pueden producir sales de los compuestos I de una forma conocida. Las sales de adición ácidas de los compuestos I, por ejemplo, se pueden obtener mediante tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio de iones adecuado, y sales con bases se pueden obtener mediante tratamiento con una base adecuada o un reactivo de intercambio de iones adecuado.

Las sales de los compuestos I se pueden convertir en los compuestos libres I mediante los medios usuales, sales de adición ácida por ejemplo al tratar con una composición básica adecuada o con un reactivo de intercambio de iones adecuado, y sales con bases por ejemplo al tratar con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio de iones adecuado.

Las sales de compuestos I se pueden convertir en otras sales de compuestos I en una forma conocida; las sales de adición ácida se pueden convertir por ejemplo en otras sales de adición ácida, por ejemplo al tratar una sal de un ácido inorgánico, tal como un clorhidrato, con una sal de metal adecuada, tal como una sal de sodio, bario, o plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un solvente adecuado, en el que una sal inorgánica resultante, por ejemplo cloruro de plata, es insoluble y así precipita la mezcla de reacción.

Dependiendo del método y/o las condiciones de reacción, los compuestos I con características formadoras de sal se pueden obtener en el forma libre o en la forma de sales.

También se pueden obtener compuestos I en la forma de sus hidratos y/o también pueden incluir otros solventes, utilizados por ejemplo en donde sea necesario para la cristalización de los compuestos presentes en forma sólida.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes opcionalmente como isómeros ópticos y/o geométricos o como una mezcla de los mismos. La invención se relaciona con isómeros puros y con todas las posibles mezclas isoméricas, como se entendió anteriormente y se entiende adelante cuando se hacen, incluso si los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente en cada caso.

Las mezclas diastereoméricas de los compuestos de la fórmula I, que se pueden obtener mediante el proceso o de otra forma, se pueden separar en una forma conocida, sobre la base de las diferencias físico-químicas en sus componentes, en los diastereoisómeros puros, por ejemplo mediante cristalización fraccional, destilación y/o cromatografía.

La división de las mezclas de enantiómeros, que se pueden obtener de acuerdo con lo anterior, en los isómeros puros, se puede lograr mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización de un solvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en acetil celulosa, con la asistencia de los micro- organismos apropiados, mediante división con enzimas inmovilizadas específicas, a través de la formación de los compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres de corona quiral, por lo que solo se compleja solo un enantiómero. Un proceso preferido para la separación de enantiómero se describe en el documento WO 2006/50887.

De acuerdo con la invención, aparte de la separación de las mezclas de isómero correspondiente, de manera general los métodos conocidos de síntesis diastereoselectivo o enantioselectivo también se pueden aplicar para obtener diastereoisómeros o enantiómeros puros, por ejemplo al llevar a cabo el método de la invención utilizando eductos con estereoquímica adecuada en forma correspondiente.

Es ventajoso aislar o sintetizar el isómero biológicamente más activo, por ejemplo enantiómero, dado que los componentes individuales tienen diferente eficacia biológica. En general, en relación con los compuestos de la fórmula I, uno de los enantiómeros es biológicamente más activo que los otros. Una realización preferida de la invención se relaciona con los compuestos (1S) de la fórmula I' dada anteriormente, en donde para  $X_1$ ,  $X_2$  y n cada uno tiene los significados dados anteriormente y aplican las preferencias.

En el método de la presente invención, los materiales de partida e intermedios utilizados son preferiblemente aquellos que conducen a los compuestos I descritos al inicio cuando son especialmente útiles.

Los materiales de partida de la fórmula II se conocen, por ejemplo, del documento WO 2003/104187 o WO 2005/58802 o se pueden obtener mediante un proceso análogo a los descritos aquí. De forma similar se conocen aquí materiales de partida de la fórmula III, por ejemplo, del documento WO 2003/104187, WO 2005/58802 o WO 2008/96231.

Los compuestos I de acuerdo con la invención son notables para su amplio espectro de actividad y son ingredientes activos valioso para uso en el control de plagas, que incluyen en particular el control de endo- y ecto-parásitos, especialmente helmintos, en y sobre animales de sangre caliente, especialmente ganado y animales domésticos, mientras son bien tolerados por animales de sangre caliente y peces.

En el contexto de la presente invención, se entiende que los ectoparásitos son en particular insectos, ácaros y garrapatas. Estos incluyen insectos del orden: Lepidoptera, Coleoptera, Homoptera, Heteroptera, Diptera, Thysanoptera, Orthoptera, Anoplura, Siphonaptera, Mallophaga, Thysanura, Isoptera, Psocoptera y Hymenoptera. Sin embargo, los ectoparásitos que se pueden mencionar en particular son aquellos que generan problemas a los humanos o animales y que llevan patógenos, por ejemplo moscas tal como *Musca doméstica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans* y mosquitos (Nematocera), tal como *Culicidae*, *Simuliidae*, *Psychodidae*, pero también parásitos que succionan sangre, por ejemplo pulgas, tales como *Ctenocephaluros felis* y *Ctenocephaluros canis* (pulgas de gatos y perros), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Dermatophilus penetrans*,

piojos, tal como *Damalina ovis*, *Pediculus humanis*, moscas que pican y tábanos (Tabanidae), *Haematopota* spp. tal como *Haematopota pluvialis*, *Tabanidea* spp. tal como *Tabanus nigrovittatus*, *Chrysopsinae* spp. tal como *Chrysops caecutiens*, moscas tsetse, tales como especies de *Glossinia*, insectos que pican, particularmente cucarachas, tales como *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, ácaros, tales como *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates* spp. y por último pero no menos importante garrapatas. Las últimas pertenecen al orden Acarina. Los representantes conocidos de garrapatas son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Marga-ropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, que infestan preferiblemente animales de sangre caliente que incluyen animales de granja, tales como ganado, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tal como pollos, pavos y gansos, animales con piel tal como visón, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como también animales domésticos tal como perros y gatos, pero también humanos.

Los compuestos I de acuerdo con la invención también son activos contra todas las etapas de desarrollo o individuales de plagas de animal que muestran sensibilidad normal, así como también aquellas que muestran resistencia, tal como insectos y miembros del orden Acarina. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención se puede manifestar en sí mismo directamente, es decir matar las plagas ya sea de forma inmediata o después de que ha transcurrido algún tiempo, por ejemplo cuando ocurre muda, o al destruir sus huevos, o indirectamente, por ejemplo reducir el número de huevos puestos y/o el índice de incubación, la buena eficacia corresponde a un índice pesticida (mortalidad) de por lo menos 50 a 60%.

También se pueden utilizar compuestos I contra plagas de higiene, especialmente del orden Diptera de las familias Sarcophagidae, Anophillidae y Culicidae; las órdenes Orthoptera, Dictyoptera (por ejemplo la familia Blattidae) e Hymenoptera (por ejemplo la familia Formicidae).

En particular, los compuestos son efectivos contra helmintos, en los que los nemátodos y tremátodos endoparasíticos pueden ser la causa de enfermedades serias en mamíferos y aves de corral, por ejemplo ovejas, cerdos, cabras, ganado, caballos, burros, perros, gatos, conejillos de indias y aves exóticas. Los nematodos típicos de esta indicación son: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichostrongylus*, *Trichostrongylus*, *Tri- chonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxiuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de Fasciolidae, especialmente *Fasciola hepatica*.

También se puede mostrar de forma sorprendente e inesperadamente que los compuestos de la fórmula I tienen eficacia excepcionalmente alta contra los nematodos que son resistentes a muchas sustancias activas. Esto se puede demostrar in vitro mediante la prueba LDA e in vivo por ejemplo en gerbos de Mongolia y ovejas. Se muestra que las cantidades de la sustancia activa que matan cepas sensibles de *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis*, también son suficientemente efectivos en controlar las cepas correspondientes que son resistentes a bencimidazoles, levamisol y lactonas macrocíclicas (por ejemplo ivermectina).

Ciertas plagas de las especies *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* infestan el tracto intestinal del animal anfitrión, mientras que otras de las especies *Haemonchus* y *Ostertagia* son parasíticas en el estómago y aquellas de las especies *Dictyocaulus* son parasíticas en el tejido de pulmón. Los parásitos de las familias Filariidae y Setariidae se pueden encontrar en el tejido celular interno y en los órganos, por ejemplo el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el tejido subcutáneo. Un parásito particularmente notable es el gusano del corazón del perro, *Dirofilaria immitis*. Los compuestos de la fórmula I son altamente efectivos contra estos parásitos.

Las plagas que se pueden controlar por los compuestos de la fórmula I también incluyen aquellas de la clase de Cestoda (tenias), por ejemplo las familias Mesocestoidae, especialmente del género Mesocestoides, en particular *M. lineatus*; Dilepididae, especialmente *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella* spp., en particular *Joyeuxiella pasquali*, y *Diplopylidium* spp., y Taeniidae, especialmente *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis*, y *Echinococcus* spp., más preferiblemente *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, así como también *Multiceps multiceps*.

Los compuestos de la fórmula I también son adecuados para el control de Coccidiose, que pueden aparecer especialmente en lechones y pollos. Aparte de bacterias *Coli* y *Clostridia*, Coccidia es una de las causas más importantes de diarrea de lechones destetados. El tipo más importante en el caso de lechones es *Isospora suis*. Los lechones se llegan a infectar con los ooquistes (esporas) de *Isospora suis* a través de la boca. Los ooquistes migran en el intestino delgado, en donde penetran en la mucosa del intestino delgado. Estos pasan a través de diversas etapas de desarrollo entre el quinto y noveno y el undécimo a decimocuarto día después de infección, el Coccidia emerge de la mucosa intestinal y luego es detectable de nuevo en las heces. Esta ruptura provoca gran daño a la mucosa intestinal. Los lechones reaccionan al exhibir diarrea acuosa parcialmente amarillenta - pastosa. Tiene una rancidez pequeña. Ocasionalmente, los lechones individuales vomitan. Es habitualmente que ocurra diarrea entre el octavo y decimoquinto día de edad.

Más particularmente, se controlan en *Taenia hydatigena*, *T. pisiformis*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis*, *Multiceps multiceps*, *Joyeuxiella pasguali*, *Dipylidium caninum*, *Mesocestoides* spp., *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis* o en perros y gatos simultáneamente con *Dirofilaria immitis*, *Ancylostoma* ssp., *Toxocara* ssp. y/o *Trichuris vulpis*. Igualmente preferido, *Ctenocephaluros felis* y/o *C. canis* se controlan simultáneamente con los nematodos y cestodos mencionados anteriormente.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I son adecuados para el control de parásitos patógenicos humanos. De estos, los representantes típicos que aparecen en el tracto digestivo son aquellos de las especies *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, Strongyloides, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son efectivos contra parásitos de las especies *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa* de la familia de Filariidae, que aparecen en la sangre, en el tejido y en diversos órganos, y también contra *Dracunculus* y parásitos de las especies Strongyloides y *Trichinella*, que infectan el tracto gastrointestinal en particular.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I también son efectivos contra los hongos patógenicos y perjudiciales en humanos y animales.

La buena actividad pesticida de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención corresponde a un índice de mortalidad de por lo menos 50-60% de las plagas mencionadas. En particular, los compuestos de la fórmula I son notable para la duración excepcionalmente larga de eficacia.

Los compuestos de la fórmula I se emplean preferiblemente en forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes utilizados convencionalmente en la técnica de formulación y por lo tanto se pueden procesar en una forma conocida para dar, por ejemplo, concentrados emulsificables, soluciones directamente diluibles, emulsiones diluidas, polvos solubles, gránulos o microencapsulaciones en sustancias poliméricas. Con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalentes.

La formulación, es decir los agentes, preparaciones o composiciones que contienen el ingrediente activo de la fórmula I, o combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos, y opcionalmente un adyuvante sólido o líquido, se producen en una forma conocida per se, por ejemplo al mezclar íntimamente y/o moler los ingredientes activos con composiciones de rociado, por ejemplo con solventes, portadores sólidos, y opcionalmente compuestos activos de superficie (tensoactivos).

Los solventes en cuestión pueden ser: alcoholes, tales como etanol, propanol o butanol, y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como propilenglicol, éter dipropilenglicol, etilenglicol, monometil o -etil éter etilenglicol, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o alcohol diacetanol, solventes polares fuertes, tales como N-metil-2- pirrolidona, dimetil sulfóxido o dimetilformamida, o agua, aceites vegetales, tales como aceite de colza, ricino, coco, o soja, y también, si es apropiado, aceites de silicona.

Las formas de aplicación preferidas para uso en animales de sangre caliente en el control de helmintos incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones (pociones), aditivos alimenticios, polvos, comprimidos que incluyen comprimidos efervescentes, bolos, cápsulas, micro- cápsulas y formulaciones de vertido, por lo que la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación se puede tener en consideración.

Los ligadores para comprimidos y bolos se pueden modificar químicamente mediante sustancias naturales poliméricas que son solubles en agua o en alcohol, tal como almidón, celulosa o derivados de proteína (por ejemplo metil celulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietil celulosa, proteínas tal como zeína, gelatina y similares), así como también polímeros sintéticos, tales como alcohol polivinílico, povidona etc. Los comprimidos también contienen rellenos (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa etc.), aglutinantes y desintegrantes.

Si los antihelmínticos están presentes en la forma de concentrados de alimento, entonces los portadores utilizados por ejemplo son alimentos de desempeño, grano de alimento o concentrados de proteína. Dichos concentrados o composiciones de alimento pueden contener, aparte de los ingredientes activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapéuticos u otros pesticidas, principalmente bacteriostatos, fungiestatos, coccidioestatos, o incluso preparaciones de hormonas, sustancias que tienen acción anabólica o sustancias que promueven el crecimiento, que afectan la calidad del alimento de los animales para sacrificio o que son beneficiosos para el organismo de otra forma. Si las composiciones o los ingredientes activos de la fórmula I contenidos allí se agregan directamente al alimento o a los bebederos, luego el alimento o bebida formulada contiene los ingredientes activos preferiblemente en una concentración de ca. 0.0005 a 0.02 % en peso (5-200 ppm).

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención se pueden utilizar solos o en combinación con otros biocidas. Estos se pueden combinar con pesticidas que tienen la misma esfera de actividad por ejemplo para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad por ejemplo para ampliar el rango de actividad. También pueden ser sensible agregar los así llamados propulsores. Si el rango de actividad se extiende a endoparásitos, por ejemplo desparasitantes, los compuestos de la fórmula I se combinan de forma adecuada con

5 sustancias que tienen propiedades endoparasitarias. Por supuesto, también se pueden utilizar en combinación con composiciones antibactericidas. Debido a que los compuestos de la fórmula I son adulticidas, es decir debido a que son efectivas en particular contra las etapas de adulto de los parásitos objetivo, la adición de pesticidas que en su lugar atacan las etapas juveniles de los parásitos pueden ser muy ventajosas. De esta forma, se cubrirá la mayor parte de aquellos parásitos que producen gran daño económico. Más aún, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones también conducen a efectos sinérgicos, es decir se puede reducir la cantidad total de ingrediente activo, lo que es deseable desde un punto de vista ecológico. Los grupos preferidos de patrones de combinación y especialmente los patrones de combinación preferidos se nombran adelante, por lo que las combinaciones pueden contener uno o más de estos patrones adicionalmente a un compuesto de la fórmula I.

10 Los patrones en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo variado de actividad, que se conocen por el experto en la técnica, por ejemplo inhibidores de síntesis de quitina, reguladores de crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; ingredientes activos que actúan como adulticidas; insecticidas de banda ancha, acaricidas y nematocidas de banda ancha; y también los antihelmínticos bien conocidos, sustancias que destierran insectos y/o acaricidas, repelentes, desacopladores o sinergistas.

15 Ejemplos no limitativos de insecticidas y acaricidas adecuados se mencionan en el documento WO 2009/071500, los compuestos Nos. 1-284 en las páginas 18-21. Ejemplos no limitativos de antihelmínticos adecuados se mencionan en el documento WO 2009/071500, los compuestos (A1) - (A31) en página 21. Ejemplos no limitativos de repelentes y desacopladores adecuados se mencionan en el documento WO 2009/071500, los compuestos (R<sub>1</sub>) -(R<sub>3</sub>) en la página 21 y 22. Ejemplos no limitativos de sinergistas adecuados se mencionan en el documento WO 2009/071500, los compuestos (S1) -(S3) en la página 22.

20 De acuerdo con lo anterior, un aspecto esencial adicional de la presente invención se relaciona con preparaciones de combinación para el control de parásitos en animales de sangre caliente, caracterizado porque contienen, adicionalmente a un compuesto de la fórmula I, por lo menos un ingrediente activo adicional que tiene la misma o diferente esfera de actividad y por lo menos un portador fisiológicamente aceptable. La presente invención no se restringe a combinaciones de dos veces.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se utiliza en combinación con uno o más agentes antihelmínticos adecuados. Dicha combinación puede reducir adicionalmente la probabilidad de desarrollo de resistencia. Los agentes antihelmínticos adicionales adecuados incluyen:

30 (i) una lactona macrocíclica, por ejemplo ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina, milbemicina o un derivado de los mismos, por ejemplo oxima milbemicina;

(ii) un bencimidazol, por ejemplo albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol o parbendazol;

35 (iii) un imidazotiazol o tetrahidropirimidina, por ejemplo tetramisol, levamisol, pirantel, pamoato, oxantel o morantel;

(iv) un depsipéptido cíclico, por ejemplo emodepsida; y

(v) derivados y análogos de la clase paraherquamida/marcfortina, en particular paraherquamida A o derquantel.

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se utiliza en combinación con uno o más compuestos ectoparasiticidas. Los compuestos ectoparasiticidas adecuados incluyen:

40 (i) aril pirazoles, por ejemplo fipronilo, piriprol o pirafluprol;

(ii) piretroides;

(iii) reguladores de crecimiento de insectos, por ejemplo lufenuron;

(iv) espinosinas, por ejemplo espinosad, espinetoram;

(v) neonicotinoides, por ejemplo imidacloprid, dinotefurán; y

45 (vi) diversos otros insecticidas, por ejemplo metaflumizona, flubendiamida, indoxacarb.



En el caso de mezclas de dos o más ingredientes activos, los diferentes ingredientes activos se pueden administrar simultáneamente, por ejemplo en una dosificación unitaria única single tal como una solución de vertido única; secuencialmente o en forma separada. Las combinaciones de diferentes ingredientes activos también pueden estar presentes en forma de equipo.

- 5 Como una regla, las composiciones antihelmínticas de acuerdo con la invención contienen 0.1 a 99 % en peso, especialmente 0.1 a 95 % en peso del ingrediente activo de la fórmula I o mezclas de las mismas, 99.9 a 1 % en peso, especialmente 99.8 a 5 % en peso de una mezcla sólida o líquida, que incluyen 0 a 25 % en peso, especialmente 0.1 a 25 % en peso de un tensoactivo.

- 10 La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales que se van a tratar puede tener lugar tópicamente, peroralmente, parenteralmente o subcutáneamente, la composición está presente, por ejemplo, en la forma de una solución, emulsión, suspensión, (empapado), polvo, comprimido, bolo, cápsula o formulación de vertido o unción dorsal. Más preferiblemente, las composiciones de la presente invención se aplican oralmente o como un inyectable, las composiciones están presentes en la forma de una solución, emulsión, suspensión o suspoemulsión.

- 15 El método de vertido o unción dorsal consiste en aplicar el compuesto de la fórmula I a una ubicación específica de la piel o recubrimiento, ventajosamente al cuello o espalda del animal. Esto tiene lugar por ejemplo al aplicar un aerosol o hisopo de la formulación de vertido o unción dorsal a un área relativamente pequeña del recubrimiento, desde donde se dispersa la sustancia activa casi automáticamente sobre áreas amplias del pelaje debido a la naturaleza del esparcimiento de los componentes en la formulación y asistido por los movimientos del animal.

- 20 Ejemplos de portadores adecuados dentro de las formulaciones líquidas son por ejemplo soluciones aceitosas; soluciones alcohólicas e isopropanólicas tal como soluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleilo; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como isopropil miristato, isopropil palmitato, oxalato de ácido láurico, oleil éster de ácido oleico, decil éster de ácido oleico, hexil laurato, oleil oleato, decil oleato, ésteres de ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> de longitud de cadena; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como dibutil ftalato, diisopropil isoftalato, diisopropil éster de ácido adípico, di-n-butyl adipato o también soluciones de ésteres de ácido alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso para un agente dispersante estar presente adicionalmente, tal como uno conocido de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil) pirrolidona, acetona, polietilenglicol y los éteres y ésteres de los mismos, propilenglicol o triglicéridos sintéticos. En el caso de soluciones aceitosas dichas soluciones pueden incluir por ejemplo aceites vegetales tal como aceite de oliva, aceite de nuez molida, aceite de sésamo, aceite de pino, aceite de semilla de lino o de ricino. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en forma epoxidizada. También se pueden utilizar parafinas y aceites de silicona.

Mientras que se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final normalmente utilizará formulaciones diluidas.

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

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

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

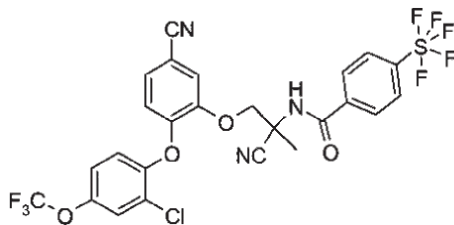
- 45 La invención también incluye un método para proteger profilácticamente animales de sangre caliente, especialmente ganado productivo, animales domésticos y mascotas, contra helmintos parasíticos, que se caracteriza porque los ingredientes activos de la fórmula o las formulaciones de ingrediente activo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

- 50 Los compuestos y composiciones de la presente invención son especialmente ventajosos para uso en animales de manada tal como ganado, caballos, ovejas, cabras o cerdos, en particular ganado, cabras y ovejas; por supuesto también se pueden utilizar para todos los otros animales, que incluyen individual animales domésticos o mascotas.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención adicionalmente.

## Ejemplos de Preparación

**Ejemplo 1:** N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi}-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida

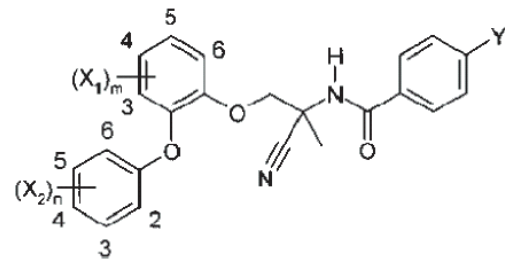


- 5 a) 12.8 g de 4-fluoro-3-metoxibenzonitrilo se disuelven en 100 mL de diclorometano. Se agregan lentamente 250 mL de una solución 1M de borontribromuro en diclorometano durante 50 min. La mezcla de reacción luego se agita durante 5 días a temperatura ambiente. Después de enfriamiento a 0° C se agrega agua cuidadosamente hasta que no se observa reacción en ninguna parte. La mezcla de reacción se lava con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución salina. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo vacío. El residuo se recristaliza a partir de éter/hexanos para producir 4-fluoro-3-hidroxibenzonitrilo.
- 10 b) se disuelven 8.9 g de 4-fluoro-3-hidroxibenzonitrilo, 12.0 g de cloroacetona, 11.2 g de carbonato de potasio y 0.60 g de yoduro de potasio en 150 mL de acetona y se hierven bajo reflujo durante 5 horas. Después de enfriamiento el precipitado se filtra, se concentra mediante evaporación, se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución acuosa 1 N de bicarbonato de sodio, agua, solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno y finalmente con solución salina. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo vacío. El residuo se cristaliza a partir de éter para producir 4-fluoro-3-(2-oxo-propoxi)-benzonitrilo.
- 15 c) 10.3 g de 4-fluoro-3-(2-oxo-propoxi)-benzonitrilo, 6.6 g de etilenglicol y 2.3 g de ácido p-toluenosulfónico se disuelven en 150 mL de tolueno en un aparato Dean-Stark. La solución se pone en reflujo durante 2 horas y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua y solución salina. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo vacío. El residuo se cristaliza a partir de hexanos para producir 4-fluoro-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetoxi)-benzonitrilo.
- 20 d) 6.6 g de 4-fluoro-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetoxi)-benzonitrilo, 7.2 g de 2-clor-4-(trifluorometoxi)fenol y 11.8 g de carbonato de cesio se disuelven en 150 mL de dimetilformamida y se agita a 120 ° C durante 20 horas. Después de enfriamiento la solución se diluye con éter de dietilo, se lava con agua, una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, agua y finalmente con solución salina. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/ hexanos) para producir 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetoxi)-benzonitrilo.
- 25 e) 7.4 g de 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-ilmetoxi)-benzonitrilo y 20 mL de una solución acuosa 2N de cloruro de hidrógeno se disuelven en 40 mL de acetona. La solución se agita a 60° C durante 20 horas y se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución salina. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo vacío. El residuo se recristaliza a partir de éter/hexanos para producir 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-(2-oxo-propoxi)-benzonitrilo.
- 30 f) luego se agregan 5.8 g de 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-(2-oxo-propoxi)-benzonitrilo, 0.9 g de cianuro de sodio y 1 g de cloruro de amonio se suspenden en 40 mL de etanol, 20 mL de una solución acuosa al 25% de amoniaco. La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y solución salina. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo vacío. El residuo se recristaliza a partir de éter/hexanos para producir 3-(2-amino-2-ciano-2-metil-etoxi)-4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-benzonitrilo.
- 35 g) 150 mg de ácido 4-pentafluorotio-benzoico se disuelven en 1 mL de cloruro de tionilo y se agita bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra bajo vacío y se disuelve en 1.5 mL de diclorometano. Esta solución se agrega a una solución de 250 mg de 3-(2-amino-2-ciano-2-metil-etoxi)-4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-benzonitrilo y 0.23 mL de N,N-diisopropilamina en 3.5 mL de diclorometano a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y se lava con agua. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/
- 45

hexanos/ metanol) y se recristaliza a partir de cloroformo/heptano para producir el compuesto del título como un sólido incoloro.

Los compuestos nombrados en la Tabla 1 adelante también se pueden preparar en forma análoga al método descrito anteriormente. Los valores de los puntos de fusión se dan en ° C.

**Tabla 1**



No.	Y	(X <sub>1</sub> ) <sub>m</sub>	(X <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	datos fis.
1.1	SF <sub>5</sub>	5-Cl	2,4-Cl <sub>2</sub>	<b>p.f.</b> 158-160°C
1.2	SF <sub>5</sub>	5-CN	2,4-Cl <sub>2</sub>	<b>p.f.</b> 169-170°C
1.3	SF <sub>5</sub>	5-CN	2-Br-4-F	<b>p.f.</b> 147-149°C
1.4	SF <sub>5</sub>	5-CN	2-Cl-4-F	<b>p.f.</b> 154-156°C
1.5	SF <sub>5</sub>	5-CN	2-Cl-4-OCF <sub>3</sub>	<b>p.f.</b> 173-174°C

5

### Ejemplos Biológicos:

#### 1. Actividad in vitro contra *Trichostrongylus colubriformis* y *Haemonchus contortus*

Se utilizan huevos de nematodos limpios y frescamente cosechados para sembrar una placa de 96 pozos adecuadamente formateada que contiene las sustancias de prueba que se van a evaluar por actividad antiparasítica. Cada compuesto se prueba mediante dilución serial con el fin de determinar su MED. Los compuestos de prueba se incorporan en un medio nutritivo con base en agar que permite el desarrollo completo de los huevos a través del 3er estado larvario. Las placas se incuban durante 6 días a 25° C y 60% de humedad relativa (RH). Se registran el desarrollo posterior de larvas e incubación de los huevos para identificar una posible actividad nematodocida.

La eficacia se expresa en el porcentaje de incubación de los huevos reducido, desarrollo reducido de L3, o parálisis & muerte de las larvas de todas las etapas.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 muestran más de 90% (EC<sub>90</sub>) eficacia contra ambos gusanos a 0.1 ppm: 1.1-1.5.

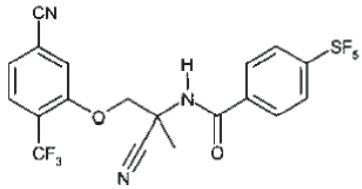
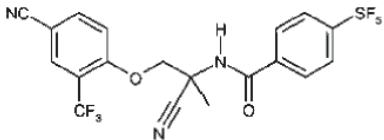
#### 2- Prueba In-vivo en *Trichostrongylus colubriformis* y *Haemonchus contortus* en gerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) utilizando aplicación peroral

Se infectan gerbos de Mongolia de seis a ocho semanas de edad a través de un tubo de estómago con ca. 2000 larvas de tercer estadio cada una de *T. colubriformis* y *H. contortus*. 6 días después de infección, los gerbos se tratan mediante aplicación peroral con los compuestos de prueba, se disuelve en una mezcla de 2 partes de DMSO y 1 parte de polietilenglicol (PEG 400). En el día 9 (3 días después de tratamiento), cuando la mayoría de *H. contortus* que aún están presentes son larvas de cuarto estadio finales y la mayor parte de *T. colubriformis* son adultos inmaduros, los gerbos se matan con el fin de contabilizar los gusanos. La eficacia se calcula como el % de reducción del número de gusanos en cada gerbo, comparado con el promedio geométrico del número de gusanos de 6 gerbos infectados y no tratados.

En esta prueba, se logra una vasta reducción en la infestación de nemátodos con los compuestos de la fórmula I. En particular, el compuesto 1.1 de la Tabla 1 muestra más de 95% de eficacia contra ambos gusanos en una dosis de 1 mg/kg, compuestos 1.2, 1.3 y 1.5 de la Tabla 1 muestra más de 95% de eficacia contra ambos gusanos en una dosis de 0.32 mg/kg.

#### 2a. Prueba in-vivo en *Trichostrongylus colubriformis* y *Haemonchus contortus* en gerbos de Mongolia

La prueba in-vivo descrita anteriormente en *Trichostrongylus colubriformis* (Tc) y *Haemonchus contortus* (Hc) se repite con los compuestos 1.2, 1.3 y 1.5 de la Tabla 1 y con los compuestos de los Ejemplos 1a y 3a en las páginas 22-25 del documento WO 2008/96231. Los compuestos muestran las siguientes eficacias, cada una a 0.32 mg/kg:

Compuesto	Eficacia contra Tc [%]	Eficacia contra Hc [%]
Ejemplo 1.2	100	98
Ejemplo 1.3	98	100
Ejemplo 1.5	99	100
<p>Ejemplo 1a WO 2008/96231</p> 	33	85
<p>Ejemplo 3a WO 2008/96231</p> 	23	40

5 Para examinar la actividad insecticida y/o acaricida de los compuestos de la fórmula I en animales y plantas, se pueden utilizar los siguientes métodos de prueba.

### 3. Actividad en larvas L<sub>1</sub> de *Lucilia sericata*

10 Se mezcla 1 ml de una suspensión acuosa de la sustancia activa que se va a probar con 3 ml de un medio de crecimiento de larvas especial a ca. 50° C, de tal manera que se obtiene un homogenato de 250 o 125 ppm de contenido de ingrediente activo. Se utilizan Ca. 30 larvas *Lucilia* (L<sub>1</sub>) en cada muestra de tubo de prueba. Después de 4 días, se determina el índice de mortalidad.

### 4. Actividad acaricida en *Boophilus microplus* (cepa Biarra)

15 Una pieza de cinta pegajosa se une horizontalmente a un lámina de PVC, de tal manera que 10 garrapatas hembra completamente engordadas de *Boophilus microplus* (cepa Biarra) se pueden adherir a esta por sus espaldas, lado a lado, en una fila. Utilizando una aguja de inyección, se inyecta 1 ml de un líquido en cada garrapata. El líquido es una mezcla 1:1 de polietilenglicol y acetona y contiene, disuelto allí, una cierta cantidad del ingrediente activo seleccionado de 1, 0.1 o 0.01 mg por garrapata. A los animales de control se les da una inyección sin ingrediente activo. Después de tratamiento, los animales se mantienen bajo condiciones normales en un insectario a ca. 28° C y en 80% de humedad relativa hasta que tiene lugar oviposición y las larvas han nacido de los huevos de los animales de control. La actividad de una sustancia de prueba se determina mediante IR<sub>90</sub>, es decir se hace una evaluación de la dosificación del ingrediente activo en la 9 de 10 garrapatas hembra (=90 %) ponen huevos que son infértiles incluso después de 30 días.

### 5. Eficacia in vitro en *Boophilus microplus* hembra engordados (BIARRA):

25 Se adhieren 4x10 garrapatas hembra engordadas de la cepa BIARRA resistente a OP a una banda pegajosa y se cubren durante 1 hora con una bola de algodón-lana empapada con una emulsión o suspensión del compuesto de prueba en concentraciones de 500, 125, 31 y 8 ppm respectivamente. La evaluación tiene lugar 28 días después con base en mortalidad, oviposición y nacimiento de las larvas.

Una indicación de la actividad de los compuestos de prueba se muestra por el número de hembras que

- mueren rápidamente antes de poner huevos,
- 30 - sobreviven durante algún tiempo sin poner huevos,
- ponen huevos en los que no se forman embriones,

- ponen huevos en los que se forman embriones, de los que no nacen larvas, y

- ponen huevos en los que se forman embriones, de los que nacen normalmente larvas dentro de 26 a 27 días.

#### 6. Eficacia in vitro en ninfas de *Amblyomma hebraeum*

5 Se ponen aproximadamente 5 ninfas en ayunas en un tubo de prueba de poliestireno que contiene 2 ml del compuesto de prueba en solución, suspensión o emulsión.

10 Después de inmersión durante 10 minutos, y la agitación durante 2x10 segundos en un mezclador de vórtice, los tubos de prueba se bloquean hasta con un taco apretado de algodón lana y se hacen girar. Tan pronto como todo el líquido se ha absorbido mediante la bola de algodón-lana, se empuja hacia la mitad del tubo de prueba que aún está girando, de tal manera que la mayoría del líquido se expulsa de la bola de algodón- lana y fluye en un plato Petri adelante.

15 Los tubos de pruebas luego se mantienen a temperatura ambiente en un ambiente con luz de día hasta que se evalúa. Después de 14 días, los tubos de prueba se sumergen en un beaker de agua hervida. Si las garrapatas se empiezan a mover en la reacción al calor, la sustancia de prueba es inactiva en la concentración probada, de otra forma las garrapatas se consideran como muertas y las sustancias de prueba se consideran como activas en la concentración probada. Todas las sustancias se prueban en un rango de concentración de 0.1 a 100 ppm.

#### 7. Actividad contra *Dermanyssus gallinae*

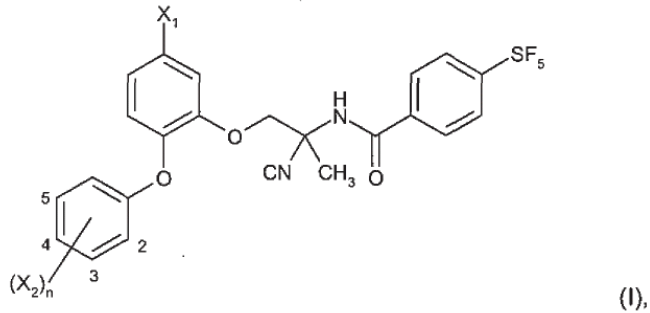
20 Se agregan 2 a 3 ml de una solución que contiene 10 ppm de ingrediente activo, y ca. 200 mites (*Dermanyssus gallinae*) en diferentes etapas de desarrollo en un contenedor de vidrio que se abre en la parte superior. Luego el contenedor se cierra con un taco de algodón-lana, se agita durante 10 minutos hasta que los ácaros están completamente húmedos, y luego se invierten brevemente de tal manera que la solución de prueba restante se puede absorber mediante algodón-lana. Después de 3 días, la mortalidad de los ácaros se determina al contar los individuos muertos y se indica como un porcentaje.

#### 8. Actividad contra *Musca domestica*

25 Un cubo de azúcar se trata con una solución de la sustancia de prueba de tal manera que la concentración de la sustancia de prueba en el azúcar, después de secado durante la noche, es 250 ppm. El cubo tratado de esta forma se pone en un plato de aluminio con algodón-lana húmeda y 10 adultos de *Musca domestica* de una cepa resistente OP, se cubre con un beaker y se incuba a 25° C. El índice de mortalidad se determina después de 24 horas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en donde  $X_1$  es ciano o halógeno,  $n$  es 2 o 3, y cada  $X_2$  es independientemente de los otros halógeno,  $CF_3$  o  $OCF_3$ .

- 5 2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $X_1$  es ciano.
3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde  $X_2$  es bromo, cloro flúor o  $OCF_3$ .
4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $n$  es 2.
5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-fenoxi)-etil]-4-pentafluorotio-benzamida.
- 10 6. Composición para el control de parásitos, que contiene como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, adicionalmente portadores y/o dispersantes.
7. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de una composición farmacéutica contra parásitos en animales de sangre caliente.