

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 191**

51 Int. Cl.:

**C07C 381/00** (2006.01)

**A01N 41/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2008 E 08702359 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2118055**

54 Título: **Agentes antiparasitarios**

30 Prioridad:

**09.02.2007 US 889041 P**

**28.06.2007 US 946820 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.12.2013**

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED  
RAMSGATE ROAD  
SANDWICH, KENT CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**COMLAY, STUART, NICHOLAS;  
HANNAM, JOANNE, CLARE;  
HOWSON, WILLIAM;  
LAURET, CHRISTELLE y  
SABNIS, YOGESH, ANIL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 435 191 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

Agentes antiparasitarios

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a derivados de pentafluorotiobenzamidoacetonitrilo. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a su uso en el tratamiento de plagas parasitarias.

10 Existe una continua necesidad de proporcionar nuevos agentes para el control de plagas parasitarias que representan una amenaza para la salud humana y animal. En particular, se necesitan nuevos agentes para manejar las plagas endoparasitarias en animales de ganado debido a la creciente prevalencia de parásitos, y en particular nematodos, que son resistentes a muchos de los agentes aprobados actualmente para esta indicación.

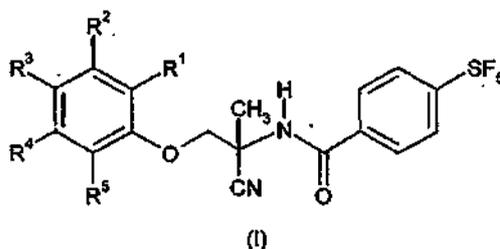
15 La solicitud de patente europea EP-0953565-A2 (Nihon Nohyaku Co. Ltd.) describe un género de derivados de amidoacetonitrilo e informa que estos compuestos tienen propiedades insecticidas. La solicitud de patente internacional WO-2002/060257-A1 (Novartis AG) aporta información sobre que el mismo género es activo frente a endoparásitos tales como helmintos. Géneros y sus géneros relacionados se analizan en el documento WO-2002/049641-A2 (Novartis), el documento WO-2002/050052-A1 (Syngenta), el documento WO-2005/044784-A1 (Novartis), el documento WO-2005/121075-A1 (Novartis) y el documento WO-2006/043654 (Nihon). El mecanismo mediante el cual actúan estos agentes aún no se ha aclarado completamente.

Sigue existiendo una necesidad de compuestos adicionales como agentes terapéuticos alternativos o mejorados.

20 Los compuestos preferentes deberían ser agentes parasiticidas potentes a la vez que presentan poca o ninguna toxicidad para el animal huésped, y deberían existir en una forma física que es estable, no higroscópica y que se formula fácilmente. Éstos deberían tener alta biodisponibilidad, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando se diseñan para su uso en animales de ganado, los compuestos se deberían aclarar de una manera tal como para minimizar los tiempos de retención sin presentar un riesgo para la cadena alimentaria.

**Sumario de la Invención**

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en la que:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  cada uno está seleccionado independientemente entre H, halo, CN,  $CF_3$  y  $CONH_2$ .

30 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para su uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para su uso en el tratamiento de una plaga parasitaria en un animal huésped.

35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

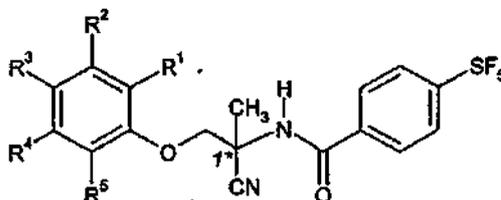
**Descripción detallada de la invención**

Para los fines del presente documento, se aplican las siguientes definiciones:

40 "Halo" incluye flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, por ejemplo con referencia a sales y solvatos, incluye "veterinariamente aceptable" y "agrícolamente aceptable".

Los compuestos de fórmula (I) tienen un átomo de carbono asimétrico (centro quiral), marcado como 1\* en la fórmula estructural que sigue a continuación. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como isómeros ópticos. La presente invención incluye enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, incluyendo racematos.



5

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

Determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La presente invención abarca todos dichos tautómeros, así como mezclas de los mismos.

- 10 La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en la que uno o más átomos están reemplazados con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

- 15 Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$  y azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ .

Determinados compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

- 20 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, requisitos de vida media *In vivo* aumentada o de dosificación reducida, y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

- 25 Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo apropiado marcado con isótopos en lugar del reactivo no marcado usado previamente.

- 30 Determinados compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo funcional básico son capaces de formar sales de adición con ácidos. Determinados compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo funcional ácido son capaces de formar sales con bases adecuadas. Dicha sales están incluidas dentro del alcance de la presente invención hasta el punto de que son aceptables para uso veterinario o farmacéutico.

- 35 Sales de adición ácida adecuadas están formadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinafoato.

- 40 Sales de bases adecuadas están formadas a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Además también se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

- 45 Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por uno o más de tres

procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseados;  
 (ii) por retirada de un grupo protector lábil en medio ácido o básico a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o mediante la apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o  
 (iii) por conversión de una sal del compuesto de fórmula (I) a otra por reacción con un ácido o base adecuados o por medio de una columna adecuada de intercambio iónico.

Todas las reacciones se realizan por lo general en disolución. La sal resultante puede precipitar y se puede recoger por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente.

- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de largo orden de alcance al nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. Por lo general, dichos materiales no proporcionan los patrones distintivos de difracción de rayos X y, a la vez que presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después del calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, por lo general de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalina' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular al nivel molecular proporciona un patrón de difracción de rayos X con picos definidos. Cuando dichos materiales se calentaron suficientemente también presentaban las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, por lo general primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales también pueden existir formas sin solvatar y solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se usa cuando dicho disolvente es agua.

- Un sistema de clasificación aceptado actualmente para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, canal, o coordinados de metal e iones - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Hidratos de sitio aislado son unos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En hidratos de canal, las moléculas de agua permanecen en canales de la cristalina en los que están cerca de otras moléculas de agua. En hidratos coordinados de metal e iones, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

Cuando el disolvente o el agua están firmemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente unidos, tal como en los solvatos de canal y en compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. En dichos casos, la norma será la no estequiometría.

- Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido de forma isotópica, *por ejemplo* D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

- Dentro del alcance de la invención también se incluyen complejos de componentes múltiples (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos un otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y cocristales. Estos últimos se definen por lo general como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos en conjunto a través de interacciones no covalentes, pero que también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes o moliendo físicamente los componentes en conjunto - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos de componentes múltiples, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975).

- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es un estado intermedio entre el estado cristalino real y el estado líquido real (fundido o en función). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilicos" y constan de moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como -COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>, -COOK<sup>+</sup>, o -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>) o no iónico (tal como -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4<sup>a</sup> Edición (Edward Arnold, 1970).

- En lo sucesivo en el presente documento, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos de componentes múltiples y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos de componentes múltiples y cristales líquidos de sales de los mismos.

En una realización preferente de los compuestos de fórmula (I),  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  cada uno está seleccionado independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y  $CF_3$ . Más preferentemente, al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  es CN y al menos dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H. Más preferentemente todavía,  $R^1$  y  $R^4$  son H, uno de  $R^2$  y  $R^3$  es H y el otro es CN, y  $R^5$  está seleccionado entre F, Cl, Br y  $CF_3$ .

- 5 En una realización preferente adicional de los compuestos de fórmula (I),  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  cada uno está seleccionado independientemente entre H, halo y  $CF_3$  y uno de  $R^2$  y  $R^3$  es CN y el otro está seleccionado entre H y CN.

En una realización preferente adicional de los compuestos de fórmula (I),  $R^1$  y  $R^4$  son cada uno H, y  $R^5$  está seleccionado entre Cl, Br y  $CF_3$ .

- 10 En una realización preferente adicional de los compuestos de fórmula (I),  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  cada uno está seleccionado independientemente entre H, CN y  $CF_3$ .

En una realización preferente adicional de los compuestos de fórmula (I),  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son cada uno H.

En una realización preferente adicional de los compuestos de fórmula (I),  $R^3$  es CN.

En una realización preferente adicional de los compuestos de fórmula (I),  $R^5$  es  $CF_3$ .

Compuestos particularmente preferentes de acuerdo con la fórmula (I) incluyen:

- 15 *N*-{1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-[2-(2-cloro-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida.  
*N*-[2-(2-cloro-5-cianofenoxi)-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
20 *N*-{1-ciano-2[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-[2-[2-cloro-5-ciano-3(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-[2-[2-cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida, y  
*N*-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,

- 25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto preferente adicional de acuerdo con la fórmula (I) es:

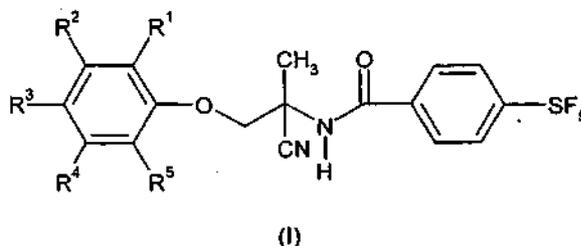
*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 30 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica, veterinaria o agrícolamente aceptable del mismo, o solvato farmacéutica, veterinaria o agrícolamente aceptable del mismo (incluyendo hidrato) de cualquier entidad, tal como se ilustra a continuación.

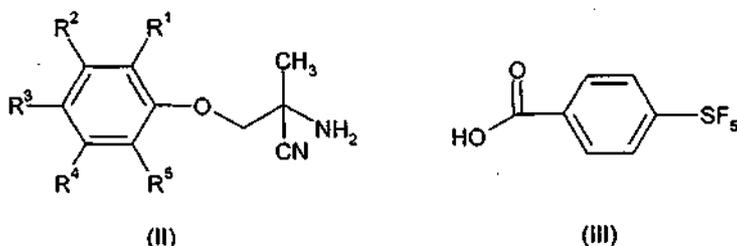
- 35 Será evidente para los expertos en la materia que grupos funcionales sensibles pueden necesitar protección y desprotección durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto se puede conseguir mediante procedimientos convencionales, por ejemplo tal como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" de TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), y referencias en el mismo.

Siguientes procedimientos son ilustrativos de los procedimientos sintéticos generales se pueden adoptar para obtener los compuestos de la invención.

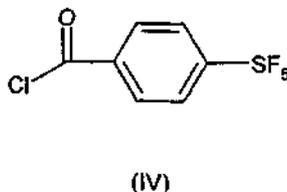
- 40 Cuando uno o más de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  contienen grupos funcionales reactivos, entonces se puede proporcionar protección adicional de acuerdo con procedimientos convencionales durante la síntesis de compuestos de fórmula (I). En los procedimientos que se describen a continuación, para todos los compuestos precursores sintéticos usados en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), las definiciones de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son tal como se define mediante la fórmula (I), están destinados a incluir opcionalmente variantes protegidas adecuadamente,  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $P^3$ ,  $P^4$  y  $P^5$ . Dichos grupos protectores adecuados para estas funcionalidades se describen en las referencias que se enumeran en el presente documento y se pretende específicamente que el uso de estos grupos protectores cuando sea necesario entre dentro del alcance de los procedimientos que se describen en la presente invención para producir compuestos de fórmula (I) y sus compuestos precursores. Cuando se usan grupos protectores adecuados, entonces será necesario retirarlos producir los compuestos de fórmula (I). La desprotección se puede efectuar de acuerdo con procedimientos convencionales que incluyen los que se describen en las referencias que se enumeran en el presente documento.
- 50

**1. Síntesis de compuestos de fórmula (I)****1.1. Formación de enlace de amida**

- 5 Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$ , son tal como se ha definido para la fórmula (I) se pueden sintetizar mediante el acoplamiento de amino-nitrilos de fórmula (II), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son tal como se ha definido para la fórmula (I) con el ácido de fórmula (III), o derivados de ácido activados adecuadamente tales como haluros de acilo, ésteres o anhídridos.



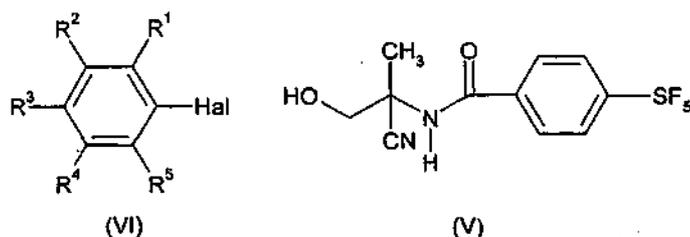
- 10 Los expertos en la materia reconocerán que muchas condiciones de reacción convencionales de la literatura se pueden usar para efectuar dicha formación de amida; algunos de éstas se revisan en "Amide bond formation and peptide coupling" C.A.G.N.Montalbetti y V.Falque, *Tetrahedron*, 2005, 61, 10827-10852.



- 15 Por ejemplo, los amino-nitrilos de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con el cloruro de ácido de fórmula (IV) en un disolvente aprótico dipolar, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como diisopropiltilamina, a temperatura reducida, por lo general 0 °C durante 2 a 24 horas. Como alternativa, el ácido de fórmula (III) se puede hacer reaccionar con los amino-nitrilos de fórmula (II), en un disolvente polar, tal como *N,N*-dimetilformamida en presencia de tetrafluoroborato de *O*-(etoxicarbonil)cianometilamino)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio, y en presencia de una base, tal como diisopropiltilamina, a temperatura reducida, por lo general 0 °C durante 2 a 24 horas, en una atmósfera inerte.

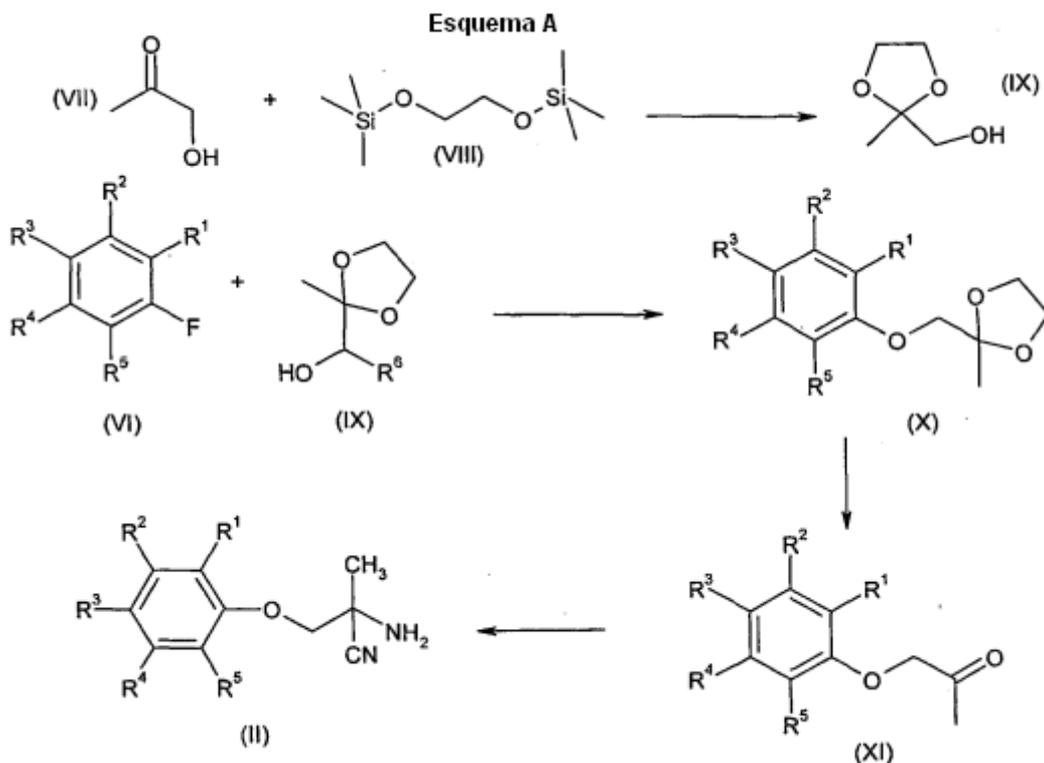
**1.2. Desplazamiento nucleofílico de haluros de arilo**

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son tal como se ha definido para la fórmula (I), también se pueden sintetizar mediante la reacción del alcohol de fórmula (V) con haluros de arilo de fórmula (VI) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se ha definido para la fórmula (I) y Hal = fluoro o cloro, preferentemente flúor.



- Por ejemplo, se añade *tert*-butóxido de potasio a temperatura reducida, por lo general 0 °C, a una solución del compuesto de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VI) en un disolvente aprótico dipolar, tal como tetrahidrofurano, seguido de reacción a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado, por lo general 16 - 24 horas, opcionalmente en atmósfera de nitrógeno. Como alternativa, se añade *tert*-butóxido de potasio a temperatura ambiente a una solución de compuestos de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VI) en un disolvente aprótico dipolar, tal como tetrahidrofurano, seguido de reacción a temperaturas que varían de 55 °C-75 °C, por lo general 65 °C durante un período de tiempo prolongado, por lo general 16 - 24 horas, opcionalmente en atmósfera de nitrógeno. Se pueden usar otras bases, tales como hidruro sódico en disolventes adecuados, por lo general *N,N*-dimetilformamida, opcionalmente en una atmósfera inerte. Como alternativa, se añade *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano a una solución del compuesto de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VI) en dimetilsulfóxido seguido de reacción a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado, por lo general 16 - 24 horas, opcionalmente en atmósfera de nitrógeno. Cuando se usan algunos fluoruros de arilo de fórmula (VI), en la que Hal = flúor, para esta reacción se necesita dimetilsulfóxido anhidro.
- Los enantiómeros individuales del alcohol de fórmula (V) se pueden obtener a partir del racemato por hplc quiral usando condiciones cromatográficas convencionales de la literatura. Por ejemplo, usando mezclas de metanol/etanol/hexano como eluyentes en una Chiralcel AD-H 5 $\mu$ m de DI de 500 mm x 50 mm con un caudal de 50 ml/min. Estos enantiómeros de fórmula (V) también se pueden usar en la reacción de desplazamiento nucleofílico para producir enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (I).
- Para esta reacción, cuando se usan compuestos de fórmula (VI), en la que Hal = flúor y uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> también es flúor, entonces cada átomo de flúor individual es susceptible a la sustitución produciendo mezclas de regioisómeros.

### 1.3. Síntesis de amino-nitrilos de fórmula (II)



- Los compuestos de fórmula (II) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son como se ha definido para la fórmula (I) se pueden

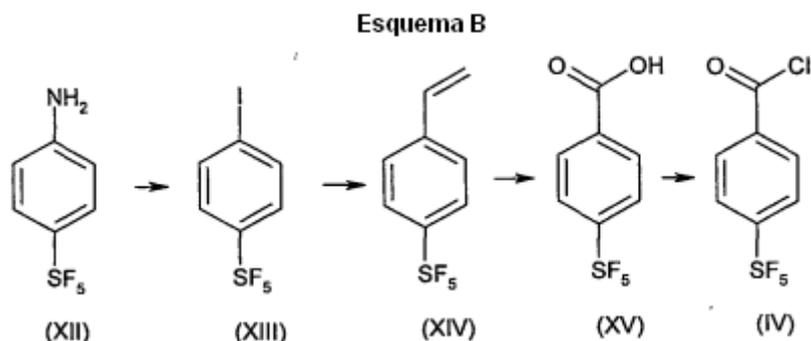
sintetizar tal como se muestra en el Esquema A.

La hidroxiacetona de fórmula (VII) se puede proteger tal como el cetal de etileno de fórmula (IX) por reacción con 1,2-bis(trimetilsililo)etano, el compuesto de fórmula (VIII), y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en un disolvente aprótico dipolar anhidro, tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 10 - 30 horas, por lo general 18 horas. Los compuestos de fórmula (X), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son como se ha definido para la fórmula (I), se pueden sintetizar mediante la reacción del cetal de etileno de fórmula (IX) con los fluoruros de arilo de fórmula (VI). Por ejemplo, *tert*-butóxido de potasio se añade a temperatura reducida, por lo general 0 °C, a una solución de compuestos de fórmula (IX) y compuestos de fórmula (VI) en un disolvente aprótico dipolar, tal como tetrahidrofurano, seguido de reacción a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado, por lo general 16 - 24 horas, opcionalmente en atmósfera de nitrógeno. Los cetales de fórmula (X) se pueden desproteger para proporcionar las fenoxicetonas de fórmula (XI) calentando a reflujo en acetona en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico 2 M, durante períodos de tiempo que varían de 15 - 30 horas, por lo general 20 horas. Los aminonitrilos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de las cetonas de fórmula (XI) usando condiciones convencionales de síntesis de Strecker de la literatura. Por ejemplo, las cetonas de fórmula (XI) se pueden hacer reaccionar con cloruro de amonio en amoniaco metanólico a temperatura ambiente durante 15 - 45 minutos seguido de la adición de cianuro sódico y continuando la reacción a temperatura ambiente durante 15 - 70 horas.

Los aminonitrilos de fórmula (II) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son como se ha definido para la fórmula (I) tienen un solo centro estereogénico en posición alfa al nitrilo, proporcionando centros estereogénicos que carecen de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$ . Dichos compuestos se pueden preparar estereoquímicamente puros usando diversas síntesis de Strecker asimétrica de la literatura. Algunos de estos procedimientos se describen en Org. Letters, 2000, 2, 6, 867-870; Tetrahedron-Asymmetry 2001, 12, 1147-1150; J.Amer. Chem. Soc. 2003, 125, 5634-5635; J.Amer. Chem. Soc., 1998, 120, 5315-5316; Tetrahedron Letters, 1996, 37, 33, 5839-5840; y Org. Letters, 2004, 5,26, 5027-5029.

#### 1.4. Cloruro de ácido de fórmula (IV)

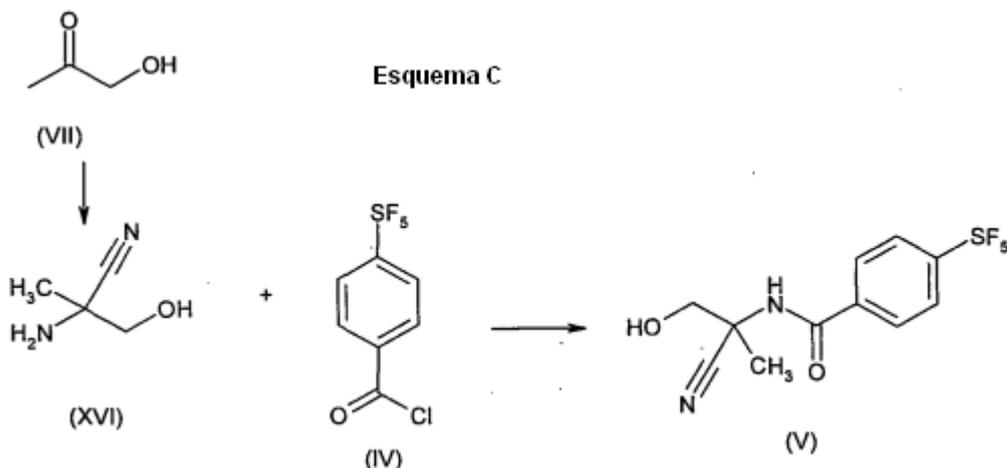
El cloruro de 4-pentafluorotiobenczoilo se puede preparar de acuerdo con el Esquema B.



1-iodo-4-(pentafluorotio)benzoceno, el compuesto de fórmula (XIII), se puede preparar por la reacción de la sal de diazonio formada por la reacción de 4-(pentafluorotio)anilina con nitrito sódico en ácido clorhídrico acuoso, con yoduro potásico. La sal de diazonio se forma preferentemente a 0 °C; la yodación posterior se puede producir a temperatura ambiente durante un periodo de 18 - 60 horas. El alqueno de fórmula (XIV) se puede preparar por reacción del compuesto de yodo de fórmula (XIII) con tributil(vinil)estaño usando un catalizador de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente polar, tal como N,N-dimetil formamida a 100 °C, en atmósfera de nitrógeno, durante 1 - 5 horas, por lo general 1,5 horas. El ácido de fórmula (XV) se puede preparar por oxidación del alqueno, de fórmula (XIV) usando, por ejemplo, peryodato sódico en una mezcla de disolventes de acetonitrilo/tetracloruro de carbono/agua en presencia de un catalizador de hidrato de cloruro de rutenio (III), en una atmósfera inerte, a temperatura ambiente durante 1 - 20 horas. El cloruro de ácido de fórmula (IV) se puede preparar a partir del ácido de fórmula (XV) usando procedimientos de la literatura bien conocidos por los expertos en la materia. Por lo general se calienta con exceso de cloruro de tionilo a 65 °C durante 2 - 4 horas.

El ácido de fórmula (XV) se puede preparar directamente a partir del compuesto de fórmula (XIII) por reacción de dióxido de carbono con una especie organometálica generada a partir de (XIII); por ejemplo usando cloruro de isopropil magnesio en un disolvente aprótico anhidro tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmulas (XV) y (IV) también se pueden obtener en el mercado.

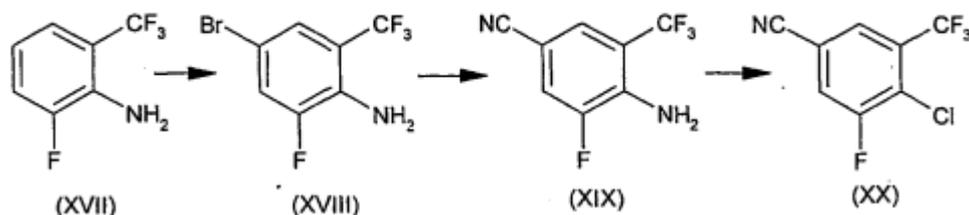
**1.5. Síntesis del amido-alcohol de fórmula (V)**

El amido-alcohol de fórmula (V) se puede preparar tal como se muestra en el Esquema C. El amino-nitrilo de fórmula (XVI) se puede preparar a partir de la hidroxilacetona de fórmula (VII) usando condiciones convencionales de síntesis de Strecker de la literatura. Por ejemplo, la hidroxilacetona se puede hacer reaccionar con cloruro de amonio en amoniaco metanólico a temperatura ambiente durante 15 - 45 minutos seguido de la adición de cianuro sódico y continuando con la reacción a temperatura ambiente durante 15 - 25 horas. La amida de fórmula (V) se puede preparar por la reacción del cloruro de ácido de fórmula (IV), con el amino-nitrilo de fórmula (XVI). Por ejemplo, el amino-nitrilo de fórmula (XVI) se puede hacer reaccionar con cloruros de ácido de fórmula (IV), en la que R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> en un disolvente aprótico dipolar, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, a temperatura reducida, por lo general 0 °C durante 2 a 24 horas.

**1.6. Haluros de arilo de fórmula (VI)**

La mayor parte de los haluros de arilo de fórmula (VI) están disponibles en el mercado o se pueden preparar por procedimientos convencionales de la literatura bien conocidos por los expertos en la materia. Los siguientes ejemplos ilustran algunas conversiones sintéticas satisfactorias y no representan una lista totalmente inclusiva.

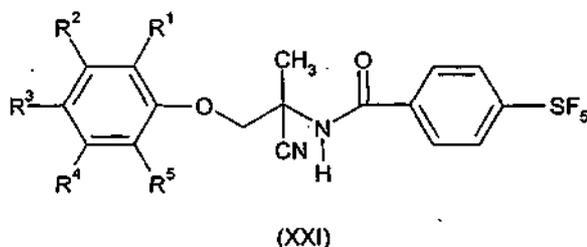
La 4-ciano-2-fluorobenzamida se puede preparar por la amonólisis de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico usando hidróxido de amonio acuoso (35 %) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de 1,1'-dicarbonildiimidazol. El 2-fluorotereftalonitrilo se puede preparar a partir de 4-ciano-2-fluorobenzamida por reacción con cloruro de paladio (II) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a temperaturas que varían de 30°-60 °C, por lo general 50 °C, durante 15 - 30 horas, por lo general 24 horas. El 4-fluoroisofthalonitrilo se puede preparar a partir de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo por reacción con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en una solución acuosa a 50 °C durante varias horas, habitualmente 5 horas.

**Esquema D**

El Esquema D muestran la preparación de 4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo, compuesto (XX). El compuesto (XVIII) se puede preparar por bromación de 2-amino-3-fluorobenzotrifluoruro usando N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, en presencia de cloruro de hierro (III). El nitrilo (XIX) se puede preparar a partir del compuesto (XVIII) por reacción con cianuro sódico en un disolvente adecuado, tal como 1-metil-2-pirrolidiona, en presencia de bromuro de níquel (II), por calentamiento en un horno microondas (modelo general CEM de 300W) a 160 °C durante varias horas, habitualmente 6 horas. El compuesto (XIX) se puede convertir en el compuesto (XX) por condiciones convencionales de Sandmeyer usando nitrito de *tert*-butilo y cloruro de cobre (I). El 5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo se puede preparar a partir de 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo por calentamiento en metanol a 60 °C, en una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de una base, tal como Trietilamina, y un catalizador adecuado, por lo general [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II).

## 2. Interconversiones de grupos funcionales.

Los sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , en los que tal como se ha definido para los compuestos de fórmula (I), se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) o compuestos de fórmula (V), cuando sea químicamente factible, en otros sustituyentes,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tal como se ha definido para los compuestos de fórmula (I).



5

Los compuestos de fórmula (I), en la que uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5 = -C(O)NH_2$  se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (XXI), en la que uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5 = -C(O)OH$  usando procedimientos convencionales de la literatura. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden usar muchas condiciones de reacción convencionales de la literatura para efectuar dicha formación de amida; algunas de éstas se revisan en "Amide bond formation and peptide coupling" C.A.G.N.Montalbetti y V.Falque, Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852.

10

Los ácidos de fórmula (XXI) en la que uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5 = C(O)OH$  y los otros de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son tal como se ha definido para los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los ésteres de alquilo correspondientes por reacción con monohidrato de hidróxido de litio en tetrahidrofurano : agua (1:1) a temperatura ambiente durante una noche. Los ácidos se pueden convertir en ésteres de metilo por reacción con diazometano o (trimetilsilil)diazometano

15

Los ésteres de alquilo de fórmula (XXI), en la que uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5 = -C(O)O$ -alquilo se pueden obtener a partir los compuestos de bromo correspondientes mediante la carbonilación catalizada con Pd usando monóxido de carbono en presencia de alcoholes en un disolvente tal como *N,N*-dimetil formamida. Estos ésteres se pueden convertir directamente en amidas usando procedimientos de la literatura bien conocidos por los expertos en la materia.

20

Estos compuestos de bromo también pueden experimentar diversas reacciones de acoplamiento organometálico. Para estas reacciones, otros grupos funcionales sensibles en cualquier parte de la molécula pueden necesitar protección adecuada. Por ejemplo, litiación usando butillitio en disolventes apróticos, tal como tetrahidrofurano, en una atmósfera inerte, proporciona especies intermedias de aril litio que se pueden hacer reaccionar con ésteres de cloroformiato para dar compuestos de fórmula (I) o compuestos de fórmula (V), en las que uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5 = -COOMe$ .

25

Los expertos en la materia también observarán que, dentro de los determinados procedimientos que se describen, el orden de las etapas sintéticas usadas se puede variar y dependerá, entre otros, de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato en particular, la disponibilidad de compuestos intermedios fundamentales, y la estrategia de grupos protectores (si los hubiera) a adoptar. Claramente, dichos factores también influirán en la elección del reactivo para su uso en dichas etapas sintéticas.

30

El experto en la materia observará que los compuestos de la invención se podrían preparar mediante procedimientos distintos a los que se describen en el presente documento, mediante adaptación de los procedimientos que se describen en el presente documento y/o adaptación de procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo la técnica que se describe en el presente documento, o usando libros de texto convencionales tales como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores).

35

Se debe entender que los procedimientos sintéticos de transformación que se mencionan en el presente documento solamente son a modo de ejemplo y se pueden realizar en diversas secuencias diferentes para que los compuestos deseados se puedan montar de forma eficaz. El químico experto ejercitará su criterio y su experiencia en cuanto a la secuencia más eficaz de reacciones para la síntesis de un compuesto diana dado.

40

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad antiparasitaria y por lo tanto son útiles en el control de plagas parasitarias en animales huésped.

45

El parásito puede ser un endoparásito, tal como un helminto, o un ectoparásito, tal como un artrópodo.

Ejemplos de helmintos incluyen parásitos del filo Platelminfos (tal como cestodos y trematodos; por ejemplo, *Fasciola* spp.; *Fascioloides* spp.; *Paramphistomum* spp.; *Dicrocoelium* spp.; *Eurytrema* spp.; *Ophisthorchis* spp.; *Fasciolopsis* spp.; *Echinostoma* spp.; *Paragonimus* spp.) y el filo Nematodos (tal como nematodos filaria, intestinal y

tisular; por ejemplo, *Haemonchus* spp.; *Ostertagia* spp.; *Cooperia* spp.; *Oesphagostomum* spp.; *Nematodirus* spp.; *Dictyocaulus* spp.; *Trichuris* spp.; *Toxocara* spp.; *Toxascaris* spp.; *Trichinella* spp.; *Dirofilaria* spp.; *Ancylostoma* spp.; *Necator* spp.; *Strongyloides* spp.; *Capillaria* spp.; *Ascaris* spp.; *Enterobius* spp.; y *Trichostrongylus* spp.).

5 Ejemplos de artrópodos incluyen Acarina, que incluye garrapatas (por ejemplo, *Ixodes* spp., *Boophilus* spp. por ejemplo, *Boophilus microplus*, *Amblyomma* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp. por ejemplo, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ornithodoros* spp. (por ejemplo, *Ornithodoros moubata*)), ácaros (por ejemplo, *Damalinia* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes* spp. por ejemplo, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., *Eutrombicula* spp.); Dípteros (por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Muscidae* spp. por ejemplo, *Stomoxys calcitrans* y *Haematobia irritans*, *Hypoderma* spp., *Gastrophilus* spp., *Simulium* spp.); Hemípteros (por ejemplo, *Triatoma* spp.); Ftiráfteros (por ejemplo, *Damalinia* spp., *Linognathus* spp.); Sifonáfteros (por ejemplo, *Ctenocephalides* spp.); Dictiópteros (por ejemplo, *Periplaneta* spp., *Blatella* spp.) e Himenópteros (por ejemplo, *Monomorium pharaonis*).

Los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles para el control de plagas de helmintos.

15 El animal huésped puede ser un mamífero o un no mamífero, tal como un pájaro o un pez. Cuando el animal huésped es un mamífero, puede ser un mamífero humano o no humano. Mamíferos no humanos incluyen animales de ganado y animales de compañía, tales como vacas, ovejas, cabras, equinos, cerdos, perros y gatos.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada. Ejemplos de vías de administración adecuadas incluyen administración oral, tópica y parenteral. La elección de la vía dependerá de las especies del animal huésped y de la naturaleza de la plaga parasitaria. Por ejemplo, la administración oral puede ser preferente en el caso de un huésped humano o animal de compañía, o para el tratamiento de endoparásitos, mientras que la administración tópica puede ser más conveniente para tratar un gran número de cabezas de ganado tales como una manada de vacas.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar solos o en una formulación apropiada para el uso específico previsto. Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto de los componentes activos. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración en particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, por ejemplo, dispersiones de secado por pulverización o tal como se producen por extrusión en fundido o nanomolienda. Éstos se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas (por ejemplo, películas de disolución rápida o mucoadhesivas) mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, o secado por pulverización, o secado por evaporación. Para este fin se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia.

35 Los procedimientos mediante los cuales los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar incluyen administración oral por cápsula, bolo, comprimido, polvos, pastillas para chupar, chicles, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, películas, pulverizaciones, o formulación líquida. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, brebajes y elixires. Dichas formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas blandas y duras y por lo general comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito. Los brebajes orales se preparan habitualmente por disolución o suspensión del principio activo en un medio adecuado.

40 Por lo tanto, las composiciones útiles para administración se pueden preparar por mezcla del principio activo con un diluyente finamente dividido y/o agente disgregante y/o aglutinante, y/o lubricante adecuado, etc. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

45 Para formas de dosificación oral, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde un 1 % en peso a un 80 % en peso de la forma de dosificación, más habitualmente de un 5 % en peso a un 60 % en peso de la forma de dosificación. Ejemplos de agentes disgregantes adecuados para su uso en el presente documento incluyen glicolato de sodio y almidón, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el agente disgregante comprenderá de un 1 % en peso a un 25 % en peso, preferentemente de un 5 % en peso a un 20 % en peso de la forma de dosificación.

55 Los agentes aglutinantes se usan generalmente para transmitir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Ejemplos de aglutinantes adecuados para su uso en el presente documento incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Ejemplos de diluyentes incluyen lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa,

sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

Las formulaciones orales también pueden comprender opcionalmente agentes de superficie activa, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes de superficie activa pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 5 % en peso del comprimido, y los agentes deslizantes pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 1 % en peso del comprimido.

Los agentes lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los agentes lubricantes comprenden generalmente de un 0,25 % en peso a un 10 % en peso, preferentemente de un 0,5 % en peso a un 3 % en peso del comprimido.

Los comprimidos a modo de ejemplo pueden contener hasta aproximadamente un 80 % del fármaco, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 90 % en peso de aglutinantes, de aproximadamente un 0 % en peso a aproximadamente un 85 % en peso de diluyentes, de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de agente disgregante, y de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de agente lubricante.

La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía tópica a la piel, es decir, por vía dérmica o por vía transdérmica. Los compuestos también se puedan administrar a través de la mucosa o membranas mucosas. Formulaciones generales para este fin incluyen formulación epicutánea, en el punto exacto, inversión, pulverización, espuma, champú, en polvo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos habituales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finin y Morgan (octubre de 1999). Las formulaciones epicutáneas y en el punto exacto se pueden preparar por disolución del principio activo en un vehículo excipiente líquido aceptable tal como butil digol, parafina líquida o un éster no volátil, opcionalmente con la adición de un componente volátil tal como propan-2-ol. Como alternativa, las formulaciones epicutánea, en el punto exacto o de pulverización se pueden preparar por encapsulación, para dejar un residuo de principio activo en la superficie del animal.

Las formulaciones inyectables se pueden preparar en forma de una solución estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o glucosa para preparar la solución isotónica con la sangre. Vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácidos grasos de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y glicerol formal. Las formulaciones se preparan por disolución o suspensión del principio activo en el vehículo líquido de modo que la formulación final contenga de un 0,01 a un 10 % en peso del principio activo. Estas formulaciones se pueden autoconservar, autoesterilizar o pueden ser no estériles a las que se pueden añadir opcionalmente conservantes.

De forma igualmente adecuada, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía parenteral, o por inyección directamente en el torrente sanguíneo, músculo o en un órgano interno. Las vías adecuadas para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones parenterales por lo general son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca en polvo para su uso en conjunto con un vehículo adecuado tal como agua sin pirógenos, estéril. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Dichas formulaciones se preparan de manera convencional de acuerdo con la práctica médica o veterinaria convencional.

Estas formulaciones variarán con respecto al peso del compuesto activo contenido en ellas, dependiendo de las especies del animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped. Para la administración parenteral, tópica y oral, los intervalos detoxificación habituales del principio son de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal del animal. Preferentemente, el intervalo es de 0,1 a 10 mg por kg.

Las formulaciones pueden ser de liberación inmediata o se pueden diseñar para que tengan un perfil de liberación controlada o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen las formulaciones que tienen una

liberación retardada, sostenida, pulsada, dirigida, o programada. Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Se van a encontrar detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas en Verma y col, Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Como alternativa, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármacos y microesferas de PGLA.

Como una alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar a un animal no humano con los nutrientes y para este fin se puede preparar un aditivo o mezcla previa alimentario concentrado para mezclar con la comida habitual del animal.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar ventajosamente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, agentes antiparasitarios adicionales.

Ejemplos de agentes antiparasitarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula (I) incluyen agentes antihelmínticos, fasciolícidias y ectoparasitícidias.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un segundo agente antihelmíntico. Dicha combinación puede reducir la probabilidad de desarrollo de resistencia. Agentes antihelmínticos adicionales adecuados incluyen:

- la clase de compuestos de lactonas macrocíclicas (tales como ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina, milbemicina y derivados de milbemicina tales como los que se describen en el documento EP-357460, el documento EP-444964 y el documento EP-594291, y derivados de avermectina/milbemiina semisintéticos y biosintéticos tales como los que se describen en el documento US-5015630, el documento WO-9415944 y el documento WO-9522552);
- benzoimidazoles (tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol y parbendazol);
- imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas (tales como tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel o morantel);
- derivados y análogos de la clase de parahercuamida/marcfortina de agentes antihelmínticos, particularmente 2-desoxoparahercuamida;
- nitroscanato;
- oxazolinas antiparasitarias (tales como las que se desvelan en el documento US-5478855, el documento US-4639771 y el documento DE-19520936);
- derivados y análogos de la clase general de agentes antiparasitarios de dioxomorfolina tal como se describe en el documento WO-9615121; y
- depsipéptidos cíclicos (tales como los que se describen en el documento WO-9611945, el documento WO-9319053, el documento WO-9325543, el documento EP-626375, el documento EP-382173, el documento WO-9419334, el documento EP-382173, y el documento EP-503538, y particularmente emodepsida).

En una realización preferente, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un agente antihelmíntico de lactona macrocíclica seleccionado entre oxima de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemicina.

En otra realización preferente, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un agente antihelmíntico de benzoimidazol seleccionado entre albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol y parbendazol.

En otra realización preferente; los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un agente antihelmíntico seleccionado entre tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel y morantel.

En otra realización preferente, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con derivados y análogos de la clase de parahercuamida/marcfortina de agentes antihelmínticos, particularmente 2-desoxoparahercuamida.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un fluquicida, por ejemplo un fasciolicida. Los agentes adecuados incluyen closantel, triclabendazol, clorsulón, rafoxanida, niclosamida, praziquantel y epsiprantel.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un agente ectoparasitícidia. Agentes adecuados incluyen:

- aril pirazoles (tales como fipronilo, piriprol, pirafluprol y similares);
- piretroides;
- organofosfatos;
- reguladores del crecimiento de insectos (tales como lufenurón y similares);

- insecticidas de espirocetanol (tales como espiromesifeno y similares);
- agonistas de ecdisona (tales como tebufenozida y similares);
- espinosinas (tales como espinosad, espinetoram y similares, especialmente espinetoram);
- neonicotinoides (tales como imidacloprid, dinotefurano y similares) y
- 5 • otros insecticidas (tales como metaflumizona, flubendiamida, clorantraniliprol, indoxacarb, piridalilo, pirimidifeno y pirifluquinazona, especialmente metaflumizona, indoxacarb y flubendiamida).

En otra realización preferente, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un agente ectoparasitocida seleccionado entre fipronilo, piriprol, pirafluprol, lufenurón, espiromesifeno, tebufenozida, espinosad, espinetoram, imidacloprid, dinotefurano, metaflumizona, flubendiamida, clorantraniliprol, indoxacarb, piridalilo, pirimidifeno y pirifluquinazona.

10 Cuando los compuestos de fórmula (I) se usan para tratar una plaga parasitaria en un animal de ganado entonces se puede usar en combinación con cualquiera de los agentes conocidos habitualmente la técnica que son útiles como aditivos alimentarios para dichos animales de ganado, y que se describen en dichos manuales como "2006 Feed Additive Companion" y "Handbook of Feed Additives 2006. Agentes adecuados incluyen:

- 15 • ionóforos de poliéter (tales como lasalocid, monensina, salinomocina, narasina y laidiomicina);
- antibióticos (tales como las tetraciclinas, bacitracina, tilosina, tiamulina, lincomicina, virginiamicina, agentes antibacterianos de quinolona y carbadox);
- derivados de esteroides (tales como acetato de metengesterol);
- 20 • agentes para la prevención o tratamiento de acidosis ruminal subaguda (tal como bicarbonato sódico, acarbosa y otros inhibidores de la amidasa o glucosidasa);
- agentes de calidad / anabólicos de canal (tales como ligandos beta adrenérgicos, que incluyen ractopamina, salbutamol y almeterol); y
- otros suplementos (tales como enzimas, minerales y vitaminas).

Los dos componentes se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o separadamente. Cuando los dos componentes se administran secuencialmente o separadamente, a continuación ambos se pueden administrar mediante la misma vía, o se pueden administrar por diferentes vías.

Tal como se usa en el presente documento, administración simultánea se refiere a la administración de ambos componentes al animal huésped en una sola acción, que requiere los dos componentes a incorporar en una sola unidad de dosificación, tal como un solo comprimido o una sola solución epicutánea.

30 Administración secuencial se refiere a que la administración de cada componente es una acción separada, pero las dos acciones están unidas. Por ejemplo, la administración de un comprimido que comprende un componente y un segundo comprimido que comprende el segundo componente se considera que es administración secuencial, incluso si los dos comprimidos se administran al animal huésped al mismo tiempo.

Administración separada se refiere a la administración de cada componente independientemente del otro.

35 Por conveniencia, la administración simultánea puede ser preferente.

Los dos componentes se pueden presentar en forma de kit. Dicho kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) y una contiene un agente antiparasitario adicional, y medios para retener separadamente esas composiciones, tales como un envase, botella dividida, o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase de tipo blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit es particularmente adecuado para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar con el cumplimiento, el kit por lo general comprende instrucciones para la administración y puede estar provisto de un así denominado recordatorio.

## 45 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la fórmula (I).

En los siguientes detalles experimentales, se obtuvieron datos de espectros por resonancia magnética nuclear (RMN) usando espectrómetros Varian Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 300 MHz, Bruker AM 250 MHz o Varian T60 MHz, siendo los desplazamientos químicos observados consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos por RMN se expresan en p.p.m campo abajo desde tetrametilsilano. En los siguientes Ejemplos, cuando se indica que un Ejemplo es una mezcla de diaestereoisómeros, entonces las integrales de RMN mostradas se reciben a la relación relativa de las integrales para el desplazamiento químico mencionado. Los datos de espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Finnigan ThermoQuest Aqa, un Waters micromass ZQ, o un Sistema GCMS Modelo 5971 de Hewlett Packard. Los iones calculados y observados se refieren a la composición isotópica de la menor masa. HPLC se refiere a

cromatografía líquida de alto rendimiento. Temperatura ambiente se refiere a de 20 a 25 °C. Cuando se indica que un Ejemplo es una mezcla de regioisómeros, los datos biológicos se refieren a una mezcla de compuestos con las relaciones mencionadas.

5 Cuando la fuente de un precursor simple no se especifica, estos compuestos se pueden obtener a partir de proveedores comerciales o de acuerdo con procedimientos de la literatura. Lo siguiente es una lista de proveedores comerciales para dichos compuestos:

10 Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, Estados Unidos  
 Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK13 7RY, Reino Unido  
 Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA, 01835, Estados Unidos  
 Apollo Scientific Ltd., Whitefield Rd., Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR, Reino Unido  
 Fluka Chemie GmbH, Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, Suiza  
 ChemPur GmbH, Rueppurrer Str. 92, Karlsruhe, D-76137, Alemania

### Ensayo biológico

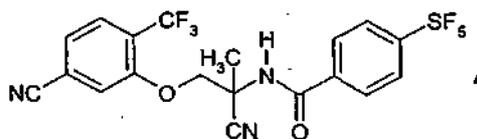
15 El ensayo de *Haemonchus contortus* L3 (HcL3) se usa para medir las actividades biológicas de los compuestos que se reivindican. El ensayo implica ensayo *in vitro* frente a *H. contortus* realizado de acuerdo con el siguiente procedimiento general.

20 Larvas de HcL3 se recogieron a partir de ovejas infectadas y, después de la limpieza, se almacenaron en agua a 12 °C durante un máximo de un mes. Las larvas infecciosas viables se descubrieron usando hipoclorito al 10 % en solución salina equilibrada con Tyrodes en Glucosa que contenía antibióticos y se volvieron a suspender en medio basal (20 g/l de bacto-triptona, 5 g/l de extracto de levadura, 57 g/l de glucosa, 0,8 g/l de Hidrógeno ortofosfato de di-  
 25 potasio, 0,8 g/l de dihidrógeno ortofosfato de potasio y de Hepes 2 µM con antibióticos). Se añadieron 95 µl de suspensión con parásitos a cada pocillo de una placa de 96 pocillos.

30 Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido para dar una solución de reserva de trabajo de 20 mg/ml. La concentración de reserva se diluyó a 1:10 en medios Basales para dar 2,0 mg/ml (DMSO al 10 %). 5 µl de solución de compuestos de reserva se añadió a la suspensión con parásitos para dar una concentración final de 100 µg/ml. Las placas se cerraron herméticamente con película sensible a la presión y se incubaron a 37 °C. Se hicieron observaciones 2 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas y 4 días después del tratamiento usando un microscopio invertido. La actividad se registró si una proporción significativa de los gusanos habían muerto o estaban afectados de forma adversa por el compuesto cuando se comparaba con el pocillo de control que contenía DMSO al 1 %. Los compuestos se sometieron a ensayo inicialmente a 100 µg/ml, desde donde respuestas a la dosis apropiadas (100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 µg/ml) se realizaron experimentos por duplicado para generar n = 2. Los datos se registraron como la dosis mínima eficaz.

### Ejemplo 1

#### **N-{1-Ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-(pentafluorotio)benzamida**



35

#### **Ejemplo 1a (Racemato)**

40 A una solución del compuesto de la Preparación 1 (2,2 g, 8,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), a 0 °C, se añadió el compuesto de la Preparación 2 (2,7 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h, antes de la adición de agua (10 ml). A la mezcla se le añadió acetato de etilo (25 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato potásico (10 %, 20 ml), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se trituró con *tert*-butil metil éter y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó *al vacío* para dar el compuesto del Ejemplo 1a (2,0 g). Experimental  
 45 MH<sup>+</sup> 500,0; esperado 500,1 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,99 - 2,01 (3H), 4,45 - 4,48 (1H), 4,70 - 4,74 (1H), 6,47 - 6,50 (1H), 7,28 - 7,30 (1H), 7,42 - 7,45 (1H), 7,71 - 7,75 (1H), 7,84 - 7,88 (4H).  
 H.c. *in vitro* (L3) MED = 3 µg/ml.

#### Síntesis Alternativa

50 A una solución del compuesto de la Preparación 1 (228 mg, 0,8 mmol) y Preparación 3 (210 mg, 0,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), a 0 °C, se añadió tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU, 278 mg, 0,8 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, antes de la adición

gota a gota de *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,7 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con agua (20 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml), agua (20 ml), solución acuosa de ácido cítrico (5 %, 20 ml) y salmuera (20 ml). La solución se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del Ejemplo 1a (395 mg). Experimental ( $\text{M-H}^+$ ) 498,1; esperado 498,1.

### Ejemplo 1b (Primer enantiómero de elución) y Ejemplo 1c (Segundo enantiómero de elución)

El compuesto del Ejemplo 1a (240 mg, 0,5 mmol) se disolvió en etanol (8 ml) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, Chiralcel AD-H con DI de 250 x 20 mm, columna de 5  $\mu\text{m}$ , 12 ml/min) usando metanol : etanol : hexano [10:10:80] como fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar dos productos enantioméricamente puros, el compuesto del Ejemplo 1b y el compuesto del Ejemplo 1c.

Ejemplo 1b: Tiempo de retención = 14,50 min (Chiralcel AD-H de 250 x 4,6 mm, columna de 5  $\mu\text{m}$ , metanol : etanol : hexano [10:10:80], 1 ml/min)

Experimental  $\text{MH}^+$  500,1; esperado 500,1

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,00 - 2,02 (3H), 4,41 - 4,44 (1H), 4,70 - 4,73 (1H), 6,42 - 6,45 (1H), 7,27 - 7,28 (1 H), 7,40 - 7,42 (1H), 7,72 - 7,74 (1 H), 7,81 - 7,84 (4H)

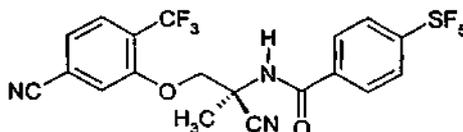
H.c. *in vitro* (L3) MED = 1  $\mu\text{g/ml}$

Ejemplo 1c: Tiempo de retención = 19,51 min (Chiralcel AD-H de 250 x 4,6 mm, columna de 5  $\mu\text{m}$ , metanol : etanol : hexano [10:10:80], 1 ml/min)

Experimental  $\text{MH}^+$  500,1; esperado 500,1.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,99 - 2,01 (3H), 4,42 - 4,45 (1H), 4,70 - 4,73 (1H), 6,41 - 6,44 (1H), 7,25 - 7,26 (1H), 7,40 - 7,42 (1H), 7,72 - 7,74 (1H), 7,81 - 7,84 (4H)

H.c. *in vitro* (L3) MED > 30  $\mu\text{g/ml}$

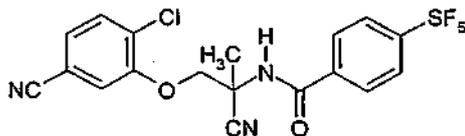


25

Estereoquímica absoluta del Ejemplo 1c se determinó por análisis de rayos X de cristal único.

### Ejemplo 2

#### *N*-[2-(2-Cloro-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida



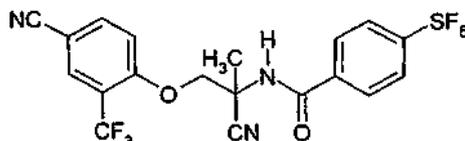
A una mezcla del compuesto de la Preparación 9 (150 mg, 0,5 mmol) y 4-cloro-3-fluorobenzonitrilo (71 mg, 0,5 mmol), en atmósfera de nitrógeno, se añadió tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se enfrió a 0  $^{\circ}\text{C}$ , antes de la adición gota a gota de *tert*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (x 2), agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10  $\mu\text{m}$  LUNA C18(2) de 150 mm x 50 mm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [60:40 (durante 15 min) a 98:2 (durante 3 min) a 60:40 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (72 mg) en forma de una mezcla racémica.

Experimental  $\text{MH}^+$  466,0; esperado 466,0

RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -Acetona): 2,00 - 2,03 (3H), 4,65 - 4,69 (1H), 4,78 - 4,82 (1H), 7,40 - 7,43 (1H), 7,63 - 7,67 (2H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,10 - 8,14 (2H), 8,56 - 8,60 (1 H)

H.c. *in vitro* (L3) MED = 1  $\mu\text{g/ml}$ .

40

**Ejemplo 3****N-[1-Ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida****Ejemplo 3a (Racemato)**

- 5 A una mezcla del compuesto de la Preparación 9 (150 mg, 0,5 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (86 mg, 0,5 mmol), en atmósfera de nitrógeno, se añadió tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, antes de la adición gota a gota de *tert*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (x 2), agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10 µm LUNA C18(2) de 150 mm x 50 mm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [55:45 (durante 15 min) a 98:2 (durante 3 min) a 55:45 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del Ejemplo 3a (73 mg) en forma de una mezcla racémica.
- 10 Experimental MH<sup>+</sup> 499,9; esperado 500,1
- 15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 1,98 - 2,00 (3H), 4,78 - 4,80 (1 H), 4,84 - 4,86 (1 H), 7,58 - 7,60 (1 H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,08 - 8,12 (4H)  
H.c. *in vitro* (L3) MED = 1 µg/ml

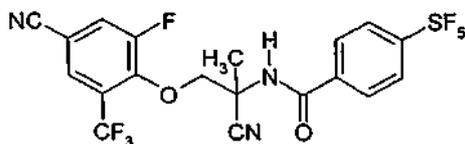
**Ejemplo 3b (Enantiómero individual)**

- 20 A una solución del compuesto de la Preparación 20 (2,5 g, 7,6 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (2,2 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), a -10 °C, se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 15,1 ml, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 2 h y a continuación se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (40 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (Biotage<sup>TM</sup>, cartucho de sílice 65i) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [de 0:100 a 50:50]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron y al residuo se añadió acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (40 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se volvió a disolver en éter dietílico y se volvió a concentrar *al vacío* para dar el compuesto del Ejemplo 3b (1,6 g) en forma de un enantiómero individual.
- 25 Experimental MH<sup>+</sup> 499,9; esperado 500,1
- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,98 - 2,00 (3H), 4,46 - 4,48 (1H), 4,79 - 4,81 (1H), 7,12 - 7,14 (1H), 7,81 - 7,86 (5H), 7,89 - 7,90 (1H)  
H.c. *in vitro* (L3) MED = 1 µg/ml.

**Ejemplo 3c (Enantiómero individual)**

- 35 A una solución del compuesto de la Preparación 21 (2,5 g, 7,6 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzonitrilo (2,2 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), a -10 °C, se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 15,1 ml, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 2 h y a continuación se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (40 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (Biotage<sup>TM</sup>, cartucho de sílice 65M) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [de 0:100 a 50:50]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (3,1 g) en forma de un enantiómero individual.
- 40 Experimental MH<sup>+</sup> 499,9; esperado 500,1
- 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,98 - 2,00 (3H), 4,48 - 4,50 (1H), 4,79 - 4,81 (1H), 7,13 - 7,15 (1H), 7,82 - 7,87 (5H), 7,88 - 7,90 (1H)  
H.c. *in vitro* (L3) MED > 30 µg/ml.

## Ejemplo 4

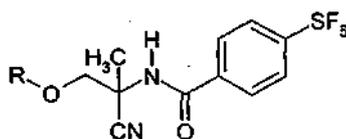
**N-{1-Ciano-2-[4-ciano-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-(pentafluorotio)-benzamida**

5 A una solución del compuesto de la Preparación 9 (500 mg, 1,5 mmol) y 3,4-difluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (376 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), a 0 °C. se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 1,8 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10 μm LUNA C18(2) de 150 mm x 50 mm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo: agua [de 60:40 (durante 13 min) a 98:2 (durante 3 min) a 60:40 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (123 mg) en forma de una mezcla racémica.

Experimental MH<sup>+</sup> 517,9; esperado 518,1.

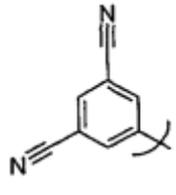
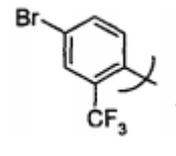
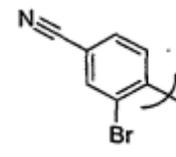
15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 1,99 - 2,01 (3H), 4,90 - 4,92 (1 H), 5,01 - 5,03 (1 H), 7,99 - 8,03 (3H), 8,09 - 8,12 (3H)  
H.c. *in vitro* (L3) MED = 3 μg/ml

De forma análoga se prepararon:



Ejemplo N°	R	Precursor (todos disponibles en el mercado)	MH <sup>+</sup> Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED μg/ml
5		3-Cloro-4-fluorobenzonitrilo	465,9 / 466,0	3
6		2-Cloro-4-fluorobenzonitrilo	(M-H <sup>+</sup> ) 464,0 / 464,0	3
7		3-Fluoro-5-(trifluorometil)-benzonitrilo	(M-H <sup>+</sup> ) 498,0 / 498,1	30
8		2,3,5-Trifluorobenzonitrilo	(M-H <sup>+</sup> ) 465,5 / 466,0	30

(continuación)

Ejemplo N°	R	Precursor (todos disponibles en el mercado)	MH <sup>+</sup> Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED µg/ml
9		5-Fluoroisofthalonitrilo	(M-H <sup>+</sup> ) <sup>-</sup> 455,0 / 455,1	3
10		4-Bromo-1-fluoro-2-(trifluorometil)benzene	552,9 / 553,0	10
11		3-Bromo-4-fluorobenzonitrilo	509,9 / 510,0	3

**Ejemplo 5****N-[2-(2-Cloro-4-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

- 5 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 2,00 - 2,06 (3H), 4,72 - 4,76 (1H), 4,80 - 4,84 (1H), 7,40 - 7,42 (1H), 7,78 - 7,80 (1 H), 7,87 - 7,89 (1 H), 8,00 - 8,05 (2H), 8,08 - 8,12 (2H), 8,56 - 8,59 (1 H).

**Ejemplo 6****N-[2-(3-Cloro-4-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

- 10 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 1,97 - 1,99 (3H), 4,60 - 4,63 (1 H), 4,76 - 4,79 (1 H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,38 - 7,39 (1 H), 7,80 - 7,82 (1 H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,08 - 8,11 (2H).

**Ejemplo 7****N-[1-Ciano-2-[3-ciano-5-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

- 15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 1,99 - 2,01 (3H), 4,65 - 4,68 (1 H), 4,80 - 4,83 (1 H), 7,75 - 7,77 (1 H), 7,79 - 7,82 (2H), 7,99 - 8,02 (2H), 8,10 - 8,13 (2H).

**Ejemplo 8****N-[1-Ciano-2-(2-ciano-4,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

- RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 2,01 - 2:04 (3H), 4,82 - 4,84 (2H), 7,47 - 7,50 (1 H), 7,57 - 7,60 (1 H), 7,99 - 8,03 (2H), 8,09 - 8,12 (2H).

**Ejemplo 9**

- 20 **N-[1-Ciano-2-(3,5-dicianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

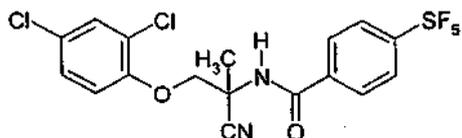
- RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 1,98 - 2,00 (3H), 4,63 - 4,65 (1 H), 4,78 - 4,81 (1 H), 7,82 - 7,84 (2H), 7,89 - 7,90 (1 H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,09 - 8,12 (2H).

**Ejemplo 10 10****N-[2-[4-Bromo-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

- 25 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 1,98 - 2,01 (3H), 4,61 - 4,63 (1H), 4,74 - 4,77 (1 H), 7,35 - 7,38 (1H), 7,78 - 7,82 (2H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,06 - 8,09 (2H).

**Ejemplo 11****N-[2-(2-Bromo-4-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,95 - 1,98 (3H), 4,57 - 4,60 (1H), 4,65 - 4,68 (1H), 7,21 - 7,23 (1H), 7,70 - 7,72 (1 H), 7,94 - 8,01 (5H).

5 **Ejemplo 12****N-[1-Ciano-2-(2,4-diclorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

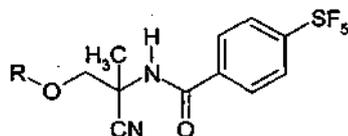
10 A una solución del compuesto de la Preparación 9 (120 mg, 0,4 mmol) en dimetilsulfóxido (0,8 ml) se añadió 2,4-dicloro-1-fluorobenceno (90 mg, 0,5 mmol), seguido de *tert*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 0,5 ml, 0,5 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 5 µm Gemini C18(2) de 150 mm x 22,4 mm, 20 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 50:50 (durante 2 min) a 98:2 (durante 13 min) a 50:50 (durante 2 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (55 mg).

15 Experimental MH<sup>+</sup> 474,9; esperado 475,0

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,59 - 4,61 (1 H), 4,68 - 4,70 (1 H), 7,20 - 7,22 (1 H), 7,34 - 7,36 (1 H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,09 - 8,11 (2H).

H.c. *in vitro* (L3) MED = 3.

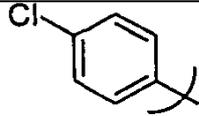
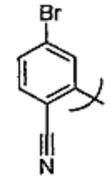
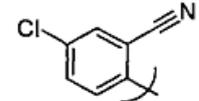
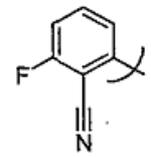
De forma análoga se prepararon:



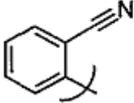
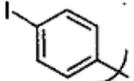
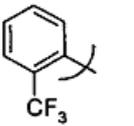
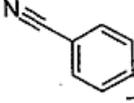
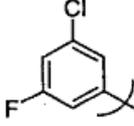
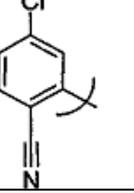
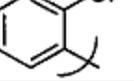
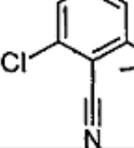
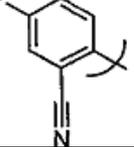
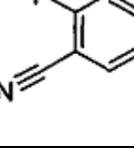
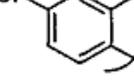
20

Ejemplo N <sup>o</sup>	R	Precursor (disponible en el mercado a menos que se indique de otro modo)	MH <sup>+</sup> Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED µg/ml
13a		2-cloro-1,4-difluorobenceno*	S/D	1
13b		2-cloro-1,4-difluorobenceno*	S/D	1
14		3-cloro-5-fluorobenzonitrilo	(M-H <sup>+</sup> ) 463,9 / 464,0	3

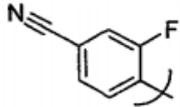
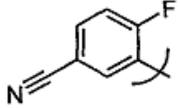
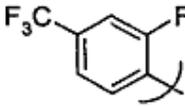
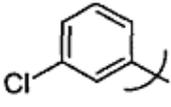
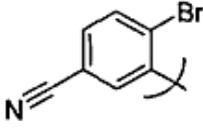
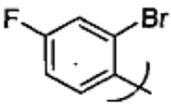
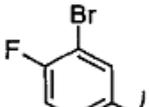
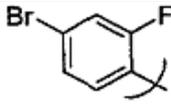
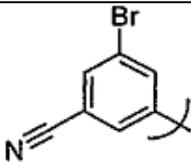
## ES 2 435 191 T3

15		1-cloro-4-fluorobenceno	440,9 / 441,0	30
16		4-Bromo-2-fluorobenzonitrilo	510,0 / 510,0	10
17		5-Cloro-2-fluorobenzonitrilo	465,9 / 466,0	3
18		2,6-Difluorobenzonitrilo	449,9 / 450,1	10

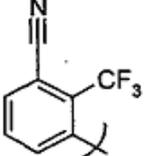
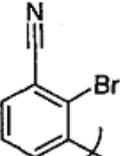
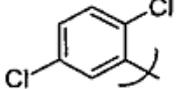
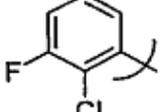
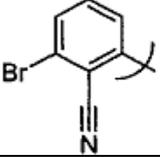
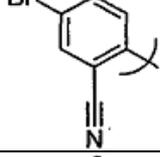
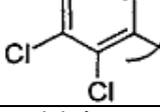
(continuación)

Ejemplo N°	R	Precursor (disponible en el mercado a menos que se indique de otro modo)	MH <sup>+</sup> Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED $\mu\text{g/ml}$
19		2-Fluorobenzonitrilo	432,0 / 432,1	10
20		1-Fluoro-4-yodobenceno	(M-H <sup>+</sup> ) <sup>-</sup> 531,0 / 531,0	3
21		1-Fluoro-2-(trifluorometil) benceno	474,9 / 475,1	30
22		4-Fluorobenzonitrilo	(M-H <sup>+</sup> ) <sup>-</sup> 430,1 / 430,1	10
23		1-Cloro-3,5-difluorobenceno	459,0 / 459,0	30
24		4-Cloro-2-fluorobenzonitrilo	465,9 / 466,0	3
25		1-Cloro-2-fluorobenceno	440,9 / 441,0	10
26		2-Cloro-6-fluorobenzonitrilo	465,9 / 466,0	10
27a		2,5-Difluorobenzonitrilo*	449,9 / 450,1	3
27b		2,5-Difluorobenzonitrilo*	449,9 / 450,1	3
28		4-Cloro-1,2-difluorobenceno	459,0 / 459,0	3

(continuación)

Ejemplo N°	R	Precursor (disponible en el mercado a menos que se indique de otro modo)	MH <sup>+</sup> Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED $\mu\text{g/ml}$
29a		3,4-Difluorobenzonitrilo*	449,9 / 450,1	10
29b		3,4-Difluorobenzonitrilo*	449,9 / 450,1	10
30		1,2-Difluoro-4-(trifluorometil)benceno	493,0 / 493,1	10
31		1-Cloro-3-fluorobenceno	441,0 / 441,0	10
32		4-Bromo-3-fluorobenzonitrilo	509,8 / 510,0	3
33a		2-Bromo-1,4-difluorobenceno*	(M-H <sup>+</sup> )- 500,9 / 501,0	10
33b		2-Bromo-1,4-difluorobenceno*	(M-H <sup>+</sup> )- 500,9 / 501,0	10
34		4-Bromo-1,2-difluorobenceno	502,9 / 503,0	10
35		3-Bromo-5-fluorobenzonitrilo	509,9 / 510,0	3

(continuación)

Ejemplo N°	R	Precursor (disponible en el mercado a menos que se indique de otro modo)	MH <sup>+</sup> Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED $\mu\text{g/ml}$
36		3-Fluoro-2-(trifluorometil) benzonitrilo	500,1 / 500,1	10
37		2-Bromo-3-fluorobenzonitrilo	509,9 / 510,0	3
38		1,4-Dicloro-2-fluorobenceno	474,9 / 475,0	10
39		2-Cloro-1,3-difluorobenceno	459,0 / 459,0	30
40		2-Bromo-fluorobenzonitrilo	509,8 / 510,0	10
41		5-Bromo-2-fluorobenzonitrilo	509,9 / 510,0	10
42		1,2-Dicloro-3-fluorobenceno	475,0 / 475,0	30

\* Las mezclas de regioisómeros se obtuvieron a partir de estos materiales de partida

**Ejemplo 13****Ejemplo 13a**5 ***N*[2-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida****y Ejemplo 13b*****N*[2-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,97 - 2,01 (3H), 4,58 - 4,61 (1H), 4,62 - 4,65 (1H), 7,09 - 7,12 (1 H), 7,22 - 7,28 (2H), 7,99 - 8,02 (2H), 8,07 - 8,10 (2H) (para el componente principal).  
mezcla de regioisómeros a 3:1.

10

**Ejemplo 14*****N*[2-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,99 - 2,02 (3H), 4,58 - 4,61 (1H), 4,69 - 4,72 (1H), 7,43 - 7,47 (3H), 7,99 - 8,02 (2H), 8,08 - 8,11 (2H).

**Ejemplo 15****N-[2-(4-Clorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,97 - 1,99 (3H), 4,42 - 4,44 (1H), 4,59 - 4,61 (1H), 7,02 - 7,05 (2H), 7,30 - 7,33 (2H), 7,99 - 8,01 (2H), 8,09 - 8,11 (2H).

5 **Ejemplo 16****N-[2-(5-Bromo-2-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,90 - 1,93 (3H), 4,61 - 4,63 (2H), 7,30 - 7,33 (1H), 7,50 - 7,59 (2H), 7,95 - 7,98 (2H), 7,98 - 8,01 (2H).

**Ejemplo 17**10 **N-[2-(4-Cloro-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,76 - 4,79 (2H), 7,38 - 7,41 (1 H), 7,67 - 7,70 (1H), 7,74 - 7,77 (1 H), 7,99 - 8,02 (2H), 8,09 - 8,11 (2H).

**Ejemplo 18****N-[1-Ciano-2-(2-ciano-3-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

15 RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,50 - 1,51 y 1,79 - 1,80 (3H), 4,79 - 4,80 (2H), 7,00 - 7,03 (1H), 7,19 - 7,21 (1H), 7,70-7,76 (1H), 8,00-8,04 (2H), 8,08-8,10 (1 H), 8,17-8,19 (1H)

**Ejemplo 19****N-[1-Ciano-2-(2-cianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

20 RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,76 - 4,78 (2H), 7,15 - 7,17 (1H), 7,36 - 7,38 (1 H), 7,63 - 7,66 (2H), 7,99 - 8,01 (2H), 8,10 - 8,12 (2H).

**Ejemplo 20****N-[1-Ciano-2-(4-yodofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,98 - 2,00 (3H), 4,26 - 4,28 (1H), 4,40 - 4,42 (1H), 6,71 - 6,73 (2H), 7,59 - 7,61 (2H), 7,81 - 7,83 (4H).

25 **Ejemplo 21****N-[1-Ciano-1-metil-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,98 - 2,00 (3H), 4,30 - 4,32 (1H), 4,63 - 4,65 (1H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,11 - 7,13 (1H), 7,55 - 7,58 (1H), 7,60 - 7,62 (1H), 7,81 - 7,83 (4H).

**Ejemplo 22**30 **N-[1-Ciano-2-(4-cianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,97 - 2,00 (3H), 4,56 - 4,60 (1 H), 4,68 - 4,72 (1 H), 7,20 - 7,24 (2H), 7,75 - 7,79 (2H), 8,00-8,04 (2H), 8,07-8,11 (2H).

**Ejemplo 23****N-[2-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

35 RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,97 - 1,99 (3H), 4,50 - 4,52 (1 H), 4,62 - 4,64 (1H), 6,82 - 6,85 (2H), 6,98 - 6,99 (1H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,08 - 8,10 (2H).

**Ejemplo 24.****N-[2-(5-Cloro-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

40 RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,45 - 1,49 (3H), 4,79 - 4,82 (2H), 7,20 - 7,23 (1 H), 7,45 - 7,47 (1 H), 7,70 - 7,73 (1H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,10 - 8,13 (2H).

**Ejemplo 25****N-[2-(2-Clorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,59 - 4,61 (1H), 4,63 - 4,65 (1H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,30 - 7,32 (1 H), 7,41 - 7,43 (1 H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,10 - 8,13 (2H).

5 **Ejemplo 26****N-[2-(3-Cloro-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,79 - 4,82 (2H), 7,24 - 7,29 (2H), 7,65 - 7,68 (1H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,08 - 8,10 (2H).

**Ejemplo 27**10 **Ejemplo 27a****N-[1-Ciano-2-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida****y Ejemplo 27b****N-[1-Ciano-2-(3-ciano-4-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

15 RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,70 - 4,74 (2H), 7,39 - 7,42 (1 H), 7,49 - 7,55 (1H), 7,57 - 7,60 (1H), 7,99 - 8,03 (2H), 8,10 - 8,14 (2H) (para el componente principal)  
mezcla de regioisómeros a 4:1.

**Ejemplo 28****N-[2-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

20 RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,97 - 1,99 (3H), 4,60 - 4,62 (1H), 4,69 - 4,71 (1H), 7,01 - 7,03 (1H), 7,19 - 7,22 (1 H), 7,35 - 7,37 (1 H), 7,99 - 8,01 (2H), 8,08 - 8,11 (2H).

**Ejemplo 29****Ejemplo 29a****N-[1-Ciano-2-(4-ciano-2-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida****y Ejemplo 29b**25 **N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,00 - 2,03 (3H), 4,45 - 4,48 (1H), 4,51 - 4,53 (1H), 7,07 - 7,11 (1H), 7,39 - 7,45 (2H), 7,80 - 7,84 (2H), 8,02 - 8,06 (2H)  
mezcla de regioisómeros a 1:1.

**Ejemplo 30**30 **N-[1-Ciano-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,99 - 2,02 (3H), 4,70 - 4,73 (1 H), 4,77 - 4,80 (1H), 7,45 - 7,49 (1 H), 7,52 - 7,57 (2H), 7,99 - 8,03 (2H), 8,03 - 8,06 (2H).

**Ejemplo 31****N-[2-(3-Clorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

35 RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 1,96 - 1,99 (3H), 4,45 - 4,48 (1 H), 4,60 - 4,63 (1H), 7,00 - 7,03 (2H), 7,09 - 7,11 (1H), 7,30 - 7,33 (1 H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,05 - 8,08 (2H).

**Ejemplo 32****N-[2-(2-Bromo-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

40 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,96 - 2,00 (3H), 4,54 - 4,57 (1H), 4,60 - 4,63 (1H), 7,25 - 7,28 (1H), 7,44 - 7,46 (1 H), 7,77 - 7,80 (1 H), 7,95 - 8,05 (4H).

**Ejemplo 33**

**Ejemplo 33a*****N*-[2-(2-Bromo-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida y Ejemplo 33b*****N*-[2-(3-Bromo-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,96 - 1,98 (3H), 4,46 - 4,48 (1H), 4,53 - 4,55 (1H), 7,09 - 7,13 (2H), 7,38 - 7,40 (1 H), 7,92 - 8,00 (4H) (para el componente principal) mezcla de regioisómeros a 3:1.

**Ejemplo 34*****N*-[2-(4-Bromo-2-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,90 - 1,92 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,52 - 4,54 (1H), 7,07 - 7,10 (1H), 7,11 - 7,13 (1 H), 7,36 - 7,38 (1 H), 7,95 - 7,98 (4H).

**Ejemplo 35*****N*-[2-(3-Bromo-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,95 - 1,97 (3H), 4,40 - 4,42 (1H), 4,58 - 4,60 (1H), 7,40 - 7,41 (1H), 7,56 - 7,58 (2H), 7,95 - 8,00 (4H).

**Ejemplo 36*****N*-[1-Ciano-2-[3-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,90 - 1,95 (3H), 4,57 - 4,61 (1H), 4,67 - 4,71 (1H), 7,55 - 7,58 (1H), 7,58 - 7,61 (1 H), 7,72 - 7,76 (1 H), 7,92 - 8,00 (4H).

**Ejemplo 37*****N*-[2-(2-Bromo-3-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

20 RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 2,01 - 2,03 (3H), 4,73 - 4,75 (1 H), 4,77 - 4,79 (1 H), 7,45 - 7,47 (1 H), 7,53 - 7,60 (2H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,09 - 8,11 (2H).

**Ejemplo 38*****N*-[1-Ciano-2-(2,5-diclorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,96 - 1,97 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,57 - 4,59 (1H), 6,99 - 7,01 (1H), 7,19 - 7,20 (1 H), 7,37 - 7,39 (1 H), 7,92 - 8,00 (4H).

**Ejemplo 39*****N*-[2-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

30 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,95 - 1,99 (3H), 4,50 - 4,54 (1 H), 4,59 - 4,63 (1 H), 6,85 - 6,89 (1H), 6,95 - 6,98 (1H), 7,22 - 7,27 (1H), 7,92 - 8,00 (4H).

**Ejemplo 40*****N*-[2-(3-Bromo-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

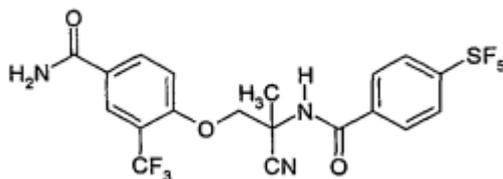
35 RMN <sup>1</sup>H (*d*<sub>6</sub>-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,78 - 4,80 (2H), 7,38 - 7,41 (1 H), 7,41 - 7,43 (1H), 7,60 - 7,63 (1 H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,10 - 8,12 (2H).

**Ejemplo 41*****N*-[2-(4-Bromo-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,96 - 1,98 (3H), 4,61 - 4,63 (2H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,75 - 7,78 (1H), 7,81 - 7,82 (1 H), 7,90 - 7,93 (2H), 7,98 - 8,00 (2H).

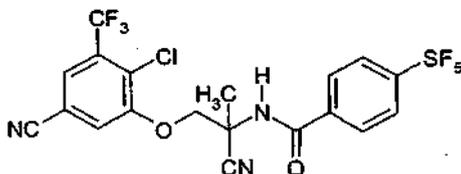
**Ejemplo 42 *N*-[1-Ciano-2-(2,3-diclorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

40 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,96 - 1,99 (3H), 4,50 - 4,53 (1H), 4,56 - 4,59 (1H), 7,08 - 7,10 (1H), 7,15 - 7,17 (1 H), 7,20 - 7,23 (1 H), 7,90 - 8,00 (4H).

**Ejemplo 43****4-(2-Ciano-2-[[4-(pentafluorotio)benzoil]amino]propoxi)-3-(trifluorometil)benzamida**

5 A una solución del compuesto de la Preparación 9 (200 mg, 0,6 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (3 ml) se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 1,2 ml, 1,2 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (251 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió *tert*-butóxido potásico adicional (1 M en tetrahidrofurano, 1,2 ml, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante un periodo adicional de 18 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (Biotage™, cartucho de sílice 25+S) con evolución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [de 12:88 a 100:0]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (290 mg) en forma de una mezcla racémica.

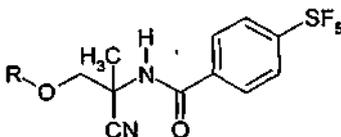
10 Experimental MH<sup>+</sup> 518,0; esperado 518,1.  
 15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,95 - 1,98 (3H), 4,59 - 4,62 (1H), 4,69 - 4,72 (1H), 7,30 - 7,32 (1H), 7,92 - 8,00 (4H), 8,10-8,12 (1H), 8,12-8,13(1 H)  
 H.c. *in vitro* (L3) MED = 1.

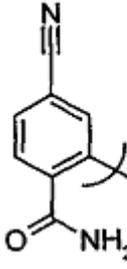
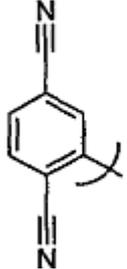
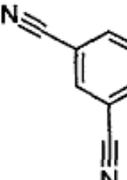
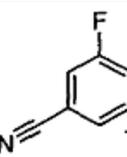
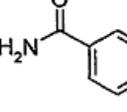
**Ejemplo 44****N-[2-[2-Cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida**

20 A una solución del compuesto de la Preparación 9 (110 mg, 0,3 mmol) y el compuesto de la Preparación 14 (112 mg, 0,5 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (4 ml) se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 0,7 ml, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en acetonitrilo : agua (9:1,2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10µm 250 LUNA C18(2) de 250 mm x 50 mm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 65: 35 (durante 12 min) a 95:5 (durante 3 min) a 65:35 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (28 mg) en forma de una mezcla racémica.

25 Experimental (M-H<sup>+</sup>)<sup>-</sup> 532,0; esperado 532,0  
 30 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,96 - 1,98 (3H), 4,60 - 4,62 (1H), 4,72 - 4,74 (1H), 7,80 - 7,81 (1H), 7,87 - 7,88 (1 H), 7,92 - 8,00 (4H)  
 H.c. *in vitro* (L3) MED = 10.

35 De forma análoga se prepararon:



Ejemplo N°	R	Precursor (disponible en el mercado a menos que se indique de otro modo)	MH <sup>+</sup> Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED µg/ml
45		Preparación 11	475,0 / 475,1	30
46		Preparación 12	456,9 / 457,1	10
47		Preparación 13	(M-H <sup>+</sup> ) <sup>-</sup> 455,0 / 455,1	10
48		3,5-Difluorobenzonitrilo	450,2 / 450,1	3
49		3-Cloro-4-fluorobenzamida	483,9 / 484,1	10

**Ejemplo 45****4-Ciano-2-(2-ciano-2-[[4-(pentafluorotio)benzoyl]amino]propoxi)benzamida**

5 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 1,99 - 2,01 (3H), 4,78 - 4,81 (2H), 7,54 - 7,55 (1H), 7,69 - 7,70 (1 H), 7,98 - 8,01 (3H), 8,12 - 8,14 (2H).

**Ejemplo 46****N-[1-Ciano-2-(2,5-dicianofenoxy)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,96 - 1,98 (3H), 4,65 - 4,67 (1 H), 4,70 - 4,72 (1H), 7,48 - 7,50 (1 H), 7,69 - 7,70 (1H), 7,82 - 7,84 (1 H), 7,95 - 7,97 (2H), 8,00 - 8,02 (2H).

10 **Ejemplo 47****N-[1-Ciano-2-(2,4-dicianofenoxy)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

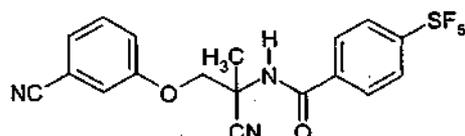
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,60 - 1,61 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,86 - 4,88 (1 H), 7,15 - 7,17 (1 H), 7,82 - 7,91 (6H).

**Ejemplo 48*****N*-[1-Ciano-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,97 - 1,99 (3H), 4,40 - 4,42 (1H), 4,44 - 4,46 (1H), 6,92 - 6,94 (1H), 7,00 - 7,02 (2H), 7,92 - 7,94 (4H).

**5 Ejemplo 49 3-Cloro-4-(2-ciano-2-[[4-(pentafluorotio)benzoil]amino]propoxi)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,00 - 2,02 (3H), 4,39 - 4,41 (1H), 4,62 - 4,64 (1H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,66 - 7,68 (1 H), 7,83 - 7,88 (5H).

**Ejemplo 50*****N*-[1-Ciano-2-(3-cianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

10

15

20

25

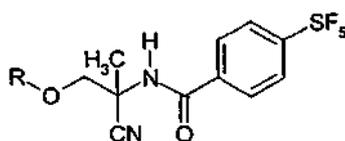
A una solución del compuesto de la Preparación 9 (200 mg, 0,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite, 32 mg, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió 3-fluorobenzonitrilo (81 mg, 0,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió hidruro sódico adicional (al 60 % en aceite, 64 mg, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante un periodo adicional de 4 días. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (2,8 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10 μm LUNA C18(2) de 150 mm x 50 mm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 55:45 (durante 15 min) a 98:2 (durante 3 min) a 55:45 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (46 mg) en forma de una mezcla racémica.

Experimental MH<sup>+</sup> 431,9; esperado 432,1.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 1,98 - 2,00 (3H), 4,56 - 4,58 (1H), 4,67 - 4,69 (1H), 7,39 - 7,41 (2H), 7,43 - 7,44 (1 H), 7,54 - 7,56 (1H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,09 - 8,11 (2H).

H.c. *in vitro* (L3) MED = 3.

De forma análoga se prepararon:



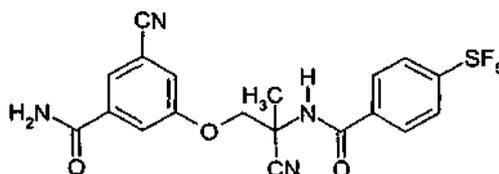
Ejemplo N°	R	Precursor (disponible en el mercado a menos que se indique de otro modo)	MH <sup>+</sup> Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED μg/ml
51		3,4,5-Trifluorobenzonitrilo	(M-H <sup>+</sup> ) <sup>-</sup> 465,6 / 466,0	3
52		1-Cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno	508,7 / 509,0	10

**Ejemplo 51****N-[1-Ciano-2-(4-ciano-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 1,98 - 2,00 (3H), 4,81 - 4,83 (1 H), 4,85 - 4,87 (1H), 7,61 - 7,63 (2H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,06 - 8,09 (2H).

5 **Ejemplo 52****N-{2-[3-Cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil}-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,90 - 1,92 (3H), 4,50 - 4,52 (1 H), 4,61 - 4,63 (1H), 7,18 - 7,20 (2H), 7,49 - 7,52 (1H), 7,95-8,00 (4H).

**Ejemplo 53**10 **3-Ciano-5-(2-ciano-2-[[4-(pentafluorotio)benzoil]amino]propoxi)benzamida**

A una solución del compuesto de la Preparación 17 (194 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (99 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 1,5 h. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (99 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante un periodo adicional de 1 h. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de hidróxido de amonio (35 %, 5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en metanol (1,5 ml), que contenía unas gotas de dimetilsulfóxido, y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 10 μm LUNA C18(2) de 150 mm x 30 mm, 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 45:55 (durante 14 min) a 98:2 (durante 3 min) a 45:55 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (71 mg) en forma de una mezcla racémica.

Experimental (M-H<sup>+</sup>) 473,0; esperado 473,1.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,89 - 1,93 (3H), 4,45 - 4,48 (1H), 4,60 - 4,63 (1 H), 7,56 - 7,58 (1 H), 7,79 - 7,84 (2H), 7,90 - 8,00 (4H).

H.c. *in vitro* (L3) MED = 30.

**PREPARACIONES**

30 Las siguientes Preparaciones ilustran la síntesis de determinados compuestos intermedios usados en la preparación de los Ejemplos anteriores.

**Preparación 1****3-(2-Amino-2-ciano-propoxi)-4-(trifluorometil)benzonitrilo**

Una mezcla del compuesto de la Preparación 6 (3,5 g, 14,4 mmol), cloruro de amonio (1,2 g, 22,3 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 41,1 ml, 288,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de la adición de cianuro sódico (921 mg, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y a continuación se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 100 ml). La mezcla se extrajo con tolueno (3 x 75 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. Al residuo se añadió diclorometano (380 ml) y resina de intercambio iónico Amberlyst<sup>®</sup> 15 (preparada de acuerdo con J. Org. Chem., 1998, 63, 3471). La solución se agitó suavemente durante 17 h y la resina se retiró y se lavó con ciclohexano, seguido de tetrahidrofurano y metanol. A la resina se añadió amoniaco (2 M en metanol, 380 ml) y la solución se agitó durante 1 h. A la solución se añadió tetrahidrofurano (380 ml) y la resina se retiró. La solución se concentró a continuación *al vacío* para dar el compuesto del título (3,2 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,61 - 1,62 (3H), 3,97 - 4,00 (1 H), 4,18 - 4,20 (1 H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,40 - 7,42 (1H), 7,73-7,75 (1H).

**Preparación 2****Cloruro de 4-(pentafluorotio)benzoilo**

Una solución del compuesto de la Preparación 3 (8,5 g, 34,3 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) se calentó a 65 °C durante 4 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se trituró con tolueno para dar el compuesto del título (7,6 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,95 - 8,00 (2H), 8,21 - 8,26 (2H).

**Preparación 3****Ácido 4-(pentafluorotio)benzoico**

Una mezcla del compuesto de la Preparación 4 (8,0 g, 34,8 mmol) y peryodato sódico (30,5 g, 142,0 mmol) en acetonitrilo (60 ml), tetracloruro de carbono (60 ml) y agua (60 ml) se desgasificó y se trató con hidrato de cloruro de rutenio (III) (157 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se repartió entre éter dietílico y agua. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N). La fase acuosa se ajustó a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico y después se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (2,8 g).

Experimental (M-H<sup>+</sup>) 247,1; esperado 247,0.

**Preparación 4****1-(Pentafluorotio)-4-vinilbenceno**

Una mezcla del compuesto de la Preparación 5 (16,6 g, 50,4 mmol), tributil(vinil)estaño (22,1 ml, 24,0 g, 75,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,1 g, 1,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (170 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se repartió entre éter dietílico y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de fluoruro potásico (2 x 50 ml) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 800 g), eluyendo con pentano. El residuo se purificó adicionalmente por destilación para dar el compuesto del título (18,0 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,39 - 5,43 (1 H), 5,80 - 5,84 (1H), 6,65 - 6,70 (1 H), 7,41 - 7,44 (2H), 7,68 - 7,72 (2H).

**Preparación 5****1-Yodo-4-(pentafluorotio)bencono**

A una solución de 4-(pentafluorotio)anilina (15,0 g, 68,4 mmol) y hielo (40,0 g) en ácido clorhídrico (12 M, 30 ml) se añadió una solución de nitrito sódico (5,0 g, 72,5 mmol) en agua (120 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 2 min, la mezcla se añadió a yoduro potásico (13,0 g, 78,3 mmol) en agua (120 ml), asegurándose de que la temperatura no aumentara por encima de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y a continuación a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 300 g), eluyendo con éter dietílico: ciclohexano [1:10]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (16,6 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,90 - 7,95 (2H), 8,20 - 8,25 (2H).

**Preparación 6****3-(2-Oxopropoxi)-4-(trifluorometil)benzonitrilo**

Una solución del compuesto de la Preparación 7 (7,0 g, 24,5 mmol) en acetona (122 ml) y ácido clorhídrico (2 M, 61,1 ml) se calentó a reflujo durante 19 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró *al vacío* y al residuo se añadió acetato de etilo (150 ml). La solución se lavó con solución acuosa saturada de carbonato sódico y agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se volvió a recristalizar a partir de ciclohexano : *tert*-butil éter [95:5] para dar el compuesto del título (3,5 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,37 - 2,39 (3H), 4,60 - 4,62 (2H), 7,07 - 7,09 (1H), 7,39 - 7,41 (1 H), 7,75 - 7,78 (1 H).

**Preparación 7****3-[(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)metoxi]-4-(trifluorometil)benzonitrilo**

A una mezcla de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (12,1 g, 63,9 mmol) y el compuesto de la Preparación 8 (21,0 g, 160,0 mmol) en tetrahidrofurano (345 ml), a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 70,3 ml, 70,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se permitió que se calentara a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (200 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. Se

añadió ciclohexano (100 ml) al residuo y la mezcla se dejó en reposo durante 1 h. El residuo sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (16,3 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 - 1,47 (3H), 4,00 - 4,06 (6H), 7,20 - 7,21 (1 H), 7,32 - 7,34 (1 H), 7,63 - 7,65 (1 H).

### Preparación 8

#### 5 (2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)metanol

A una solución de 1,2-bis(trimetilsililo)etano (41,2 g, 200,0 mmol) y 1-hidroxiacetona (15,2 ml, 200,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,0 ml, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, antes de la adición de piridina (32,3 ml). La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x 2) para dar el compuesto del título (16,6 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 - 1,37 (3H), 3,51 - 3,53 (2H), 3,98 - 4,00 (4H).

### Preparación 9

#### N-(1-Ciano-2-hidroxi-1-metiletil)-4-(pentafluorotio)benzamida

15 A una solución del compuesto de la Preparación 10 (563 mg, 5,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml), a -10 °C, se añadió gota a gota el compuesto de la Preparación 2 (1,5 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se añadió acetato de etilo al residuo (200 ml). Esta solución se lavó con ácido clorhídrico (0,1 M, 80 ml), una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (1,6 g). Experimental (M-H<sup>+</sup>) 329,1; esperado 329,0.

### Preparación 10

#### 2-Amino-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo

25 Una mezcla de cianuro sódico (13,0 g, 259,0 mmol), cloruro de amonio (16,8 g, 314,0 mmol) y amoniaco (7 M en metanol, 579 ml, 4,1 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, antes de la adición de 1-hidroxiacetona (14 ml, 202,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 23 h y después se concentró *al vacío*. Al residuo se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y al residuo se añadió diclorometano. La solución se enfrió a -20 °C y se permitió que reposara durante 60 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con diclorometano frío y se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (8,3 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,40 - 1,43 (3H), 3,45 - 3,55 (2H).

### Preparación 11

#### 4-Ciano-2-fluorobenzamida

35 A una solución de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (500 mg, 3,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (736 mg, 4,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, antes de la adición de una solución acuosa de hidróxido de amonio (35 %, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y se añadió agua enfriada con hielo (15 ml). El precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 18 h para dar el compuesto del título (292 mg).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-Acetona): 7,70 - 7,78 (2H), 7,98 - 8,02 (1 H).

### Preparación 12

#### 40 2-Fluorotereftalonitrilo

A una solución del compuesto de la Preparación 11 (138 mg, 0,8 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y agua (2 ml) se añadió cloruro de paladio (II) (15 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (113 mg).

45 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 7,80 - 7,84 (2H), 7,84 - 7,87 (1 H).

### Preparación 13

#### 4-Fluoroisofталonitrilo

50 A una solución de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (5,1 g, 33,9 mmol) en agua (75 ml) se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (4,6 g, 40,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla se filtró y el material sólido se lavó con agua y se secó *al vacío* durante 18 h para dar el compuesto del título (4,3 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,38 - 7,41 (1H), 7,91 - 7,94 (1 H), 7,94 - 7,97 (1 H).

**Preparación 14****4-Cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo**

Una mezcla del compuesto de la Preparación 15 (200 mg, 1,0 mmol), nitrito de *terc*-butil (0,2 ml, 1,5 mmol) y cloruro de cobre (II) (209 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se añadió a ácido clorhídrico (20 %, 10 ml), antes de la adición de agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (180 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,63 - 7,67 (1H), 7,80 - 7,82 (1 H)

**Preparación 15****4-Amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo**

Una mezcla del compuesto de la Preparación 16 (1,1 g, 4,3 mmol), cianuro sódico (418 mg, 8,5 mmol) y bromuro de níquel (II) (932 mg, 4,3 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (12 ml) se calentó a 160 °C en un horno microondas (CEM 300 W) durante 6 h. A la mezcla se le añadió agua (60 ml) y diclorometano (50 ml) y la solución se filtró a través de Arbocel<sup>®</sup>, lavando a través de éste con diclorometano (50 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se combinó con otros lotes en bruto (de aproximadamente 4 g en total) y se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho 60si de Biotage<sup>™</sup>) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [de 0:1 a 2:3]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,7 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 4,75 - 4,90 (2H), 7,39 - 7,43 (1 H), 7,56 - 7,58 (1 H).

**Preparación 16****4-Bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)anilina**

A una solución de 2-amino-3-fluorobenzotrifluoruro (0,7 ml, 5,6 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió N-bromo-succinimida (994 mg, 5,6 mmol), seguido de cloruro de hierro (III) (90,1 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, antes de la adición de agua (20 ml). La mezcla se extrajo con *terc*-butil metil éter (2 x 15 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (1,4 g), que se usó directamente.

**Preparación 17****Ácido 3-ciano-5-(2-ciano-2-{[4-(pentafluorotio)benzoil]amino}propoxi)benzoico**

A una solución del compuesto de la Preparación 18 (257 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano y agua (1:1, 6 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (44 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (202 mg).

Experimental MH<sup>+</sup> 475,8; esperado 476,1.

**Preparación 18****3-Ciano-5-(2-ciano-2-{[4-(pentafluorotio)benzoil]amino}propoxi)benzoato de metilo**

A una solución del compuesto de la Preparación 9 (200 mg, 0,6 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml), a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite, 48 mg, 1,2 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución del compuesto de la Preparación 19 (217 mg, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml) adicionales. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho 25+M de Biotage<sup>™</sup>) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [de 6:94 a 50:50]. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (61 mg).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,96 - 1,98 (3H), 3,92 - 3,94 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,61 - 4,63 (1H), 7,63 - 7,64 (1H), 7,89 - 7,90 (1H), 7,94 - 7,97 (3H), 7,97 - 8,00 (2H).

**Preparación 19****3-Ciano-5-fluorobenzoato de metilo**

A una solución de ácido 3-ciano-5-fluorobenzoico (1,0 g, 6,1 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (0,5 ml), a 0 °C, se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 3,6 ml, 7,3 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 18 h y después se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (1,1 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,98 - 4,00 (3H), 7,56 - 7,58 (1 H), 7,97 - 7,99 (1 H), 8,15 - 8,17 (1H).

#### Preparación 20

##### 5 **N-(1-Ciano-2-hidroxi-1-metiletil)-4-(pentanuorotio)benzamida (Primer enantiómero de elución)**

El compuesto de la Preparación 9 (12,1 g, 36,8 mmol) se disolvió en etanol (4,5 ml) en lotes de 605 mg y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, Chiralcel AD-H de DI 500 x 50 mm, columna de 5  $\mu\text{m}$ , 50 ml/min) usando metanol : etanol : hexano [10:10:80] como fase móvil. Las fracciones que contenían el enantiómero de primera elución se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (5,9 g).

10 Tiempo de retención = 7,55 min, Chiralpak AD-H de 250 x 4,6 mm, columna de 5  $\mu\text{m}$ , metanol : etanol : hexano [10:10:80], 1 ml/min.

Experimental  $\text{MH}^+$  331,0; esperado 331,1.

#### Preparación 21

##### 15 **N-(1-Ciano-2-hidroxi-1-metiletil)-4-(pentafluorotio)benzamida (enantiómero de segunda elución)**

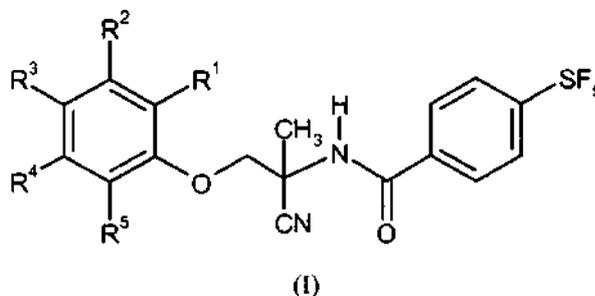
El compuesto de la Preparación 9 (12,1 g, 36,8 mmol) se disolvió en etanol (4,5 ml) en lotes de 605 mg y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, Chiralcel AD-H de DI 500 x 50 mm, columna de 5  $\mu\text{m}$ , 50 ml/min) usando metanol : etanol : hexano [10:10:80] como fase móvil. Las fracciones que contenían el enantiómero de segunda elución se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título (5,7 g).

20 Tiempo de retención = 10,40 min, Chiralpak AD-H de 250 x 4,6 mm, columna de 5  $\mu\text{m}$ , metanol: etanol: hexano [10:10:80], 1 ml/min.

Experimental  $\text{MH}^+$  331,0; esperado 331,1.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en la que:

5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  cada uno está seleccionado independientemente entre H, halo, CN,  $CF_3$  y  $CONH_2$ .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  cada uno está seleccionado independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y  $CF_3$ .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  es CN y al menos dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son H.

10 4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que  $R^1$  y  $R^4$  son H, uno de  $R^2$  y  $R^3$  es H y el otro es CN, y  $R^5$  está seleccionado entre F, Cl, Br y  $CF_3$ .

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

15 *N*-{1-Ciano-2-[4-ciano-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-(pentafluorotio)benzamida;  
*N*-[2-(2-Cloro-4-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[2-(3-Cloro-4-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[1-Ciano-2-(3,5-dicianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[2-(2-Bromo-4-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[2-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
20 *N*-[2-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[2-(3-Cloro-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[2-(4-Cloro-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[1-Ciano-2-(4-yodofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida;  
*N*-[2-(5-Cloro-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[1-Ciano-2-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
25 *N*-[1-Ciano-2-(3-ciano-4-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[2-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[2-(2-Bromo-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[2-(3-Bromo-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[2-(2-Bromo-3-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
30 4-(2-Ciano-2-[[4-(pentafluorotio)benzoil]amino]propoxi)-3-(trifluorometil)-benzamida;  
*N*-[1-Ciano-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida;  
*N*-[1-Ciano-2-(3-cianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida;  
*N*-[1-Ciano-2-(4-ciano-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida,  
*N*-[1-Ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida;  
35 *N*-[2-(2-Cloro-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)-benzamida; y  
*N*-{1-Ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-(pentafluorotio)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

40 *N*-{1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-[2-(2-cloro-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-[2-(2-cloro-5-cianofenoxi)-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-{1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,  
45 *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-[2-[2-cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
*N*-[2-[2-cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,

*N*-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida, y  
*N*-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 7. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 que incluye adicionalmente un segundo agente terapéutico.
- 10 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el segundo agente terapéutico está seleccionado entre ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina, oxima de milbemicina, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel, morantel, closantel, triclabendazol, clorsulón, rafoxanida, niclosamida, praziquantel, epsiprantel, 2-desoxoparahercuamida, fipronilo, piriprol, pirafluprol, lufenurón, espiromesifeno, tebufenozida, espinosad, espinetoram, imidacloprid, dinotefurán, metaflumizona, flubendiamida, clorantraniliprol, indoxacarb, piridalilo, pirimidifeno y pirifluquinazona.
- 15 10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como un medicamento.
- 20 11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica del mismo, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, para su uso en el tratamiento de una plaga parasitaria en un animal huésped.
12. El compuesto o la composición de acuerdo con la reivindicación 11 en los que el animal huésped es un animal no humano.
13. El compuesto o la composición de acuerdo con la reivindicación 11 en los que el parásito es un nematodo.