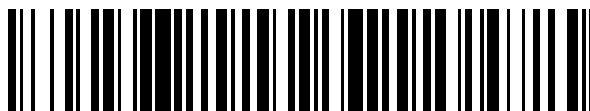


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 546**

51 Int. Cl.:

C07C 317/44 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01)

C07C 381/00 (2006.01)

A01N 41/00 (2006.01)

A01N 41/10 (2006.01)

A01N 47/02 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2010 E 10784495 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2503882**

54 Título: **Compuestos a base de amidoacetónitrilo que tienen actividad pesticida**

30 Prioridad:

23.11.2009 EP 09176738

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

16.04.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOEBEL, THOMAS;
GAUVRY, NOËLLE y
SAGER, HEINZ**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

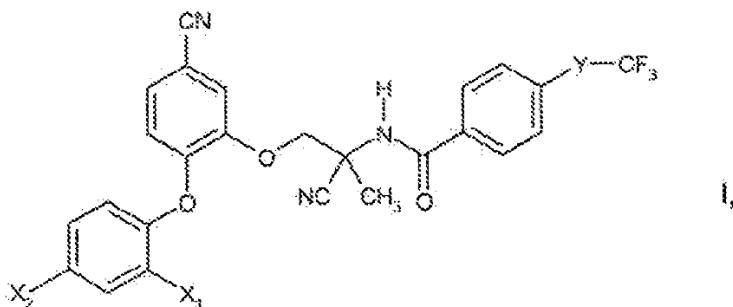
ES 2 455 546 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos a base de amidoacetonitrilo que tienen actividad pesticida

La presente invención se refiere a compuestos novedosos a base de amidoacetonitrilo de la fórmula



5 donde

X₁ es halógeno;

X₂ es CF₃, OCF₃, SCF₃, S(O)CF₃, S(O₂)CF₃, o SF₅, y

Y es O, S, S(O) o S(O₂),

10 cada uno respectivamente en forma libre o en forma de sal, a su preparación y uso en el control de endo- y ectoparásitos, especialmente helmintos, dentro o sobre animales de sangre caliente, especialmente ganado productivo y animales domésticos, así como sobre plantas, además a pesticidas que contienen al menos uno de estos compuestos.

15 Compuestos a base de amidoacetonitrilo sustituido que tienen actividad pesticida se encuentran descritos, por ejemplo, en WO 2003/104187 o WO 2005/58802. Sin embargo, los ingredientes activos específicamente divulgados allí no pueden cumplir siempre los requisitos respecto de la potencia y el espectro de actividad. Por lo tanto, existe la necesidad de ingredientes activos con propiedades pesticidas mejoradas. Ahora se ha encontrado que los compuestos a base de amidoacetonitrilo de la fórmula I tienen excelentes propiedades pesticidas, especialmente contra endo- y ecto-parásitos dentro y sobre animales de sangre caliente y plantas.

20 Dentro de los compuestos de fórmula I aplican los siguientes significados y preferencias. Por ejemplo, halógeno siempre es flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo, en particular cloro.

X₁ es preferiblemente flúor (F), cloro (Cl) o bromo (Br), en particular Cl.

X₂ es preferiblemente CF₃ o OCF₃, en particular OCF₃.

Y es preferiblemente O, S o S(O₂), en particular O o S(O₂).

Modalidades preferidas son, por ejemplo:

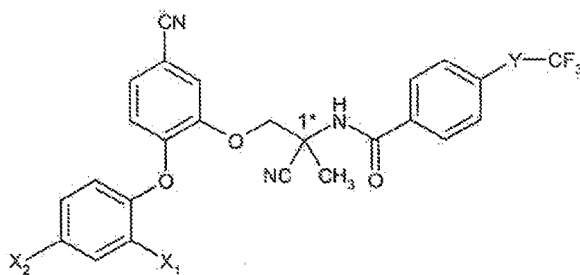
25 (i) Un compuesto de fórmula I de arriba donde X₁ es halógeno, X₂ es CF₃ o OCF₃ e Y es O, S, S(O) o S(O₂).

(ii) Un compuesto de fórmula I de arriba, donde X₁ es Cl, X₂ es CF₃ o OCF₃, e Y es O, S o S(O₂).

(ii) Un compuesto de fórmula de arriba donde X₁ es Cl, X₂ es OCF₃ e Y es O, S S(O) o S(O₂).

(iii) Un compuesto de fórmula I de arriba, donde X₁ es Cl, X₂ es OCF₃, e Y es O o S(O₂).

30 Los compuestos de la presente invención tienen un átomo de carbono asimétrico en la posición 1 etiquetado con (1*) en la fórmula I' de abajo.



I.

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, incluidos los racematos. Adicionalmente se ha encontrado que a continuación de la separación de los racematos en los dos enantiómeros puros mediante métodos estándar, por ejemplo mediante resolución química usando ácido o base ópticamente activos o mediante cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alta presión sobre acetil-celulosa, o mediante el proceso divulgado en WO 2006/50887, uno de ellos ha demostrado ser biológicamente menos activo (el distómero), mientras que el otro enantiómero es altamente bioactivo (el eutómero). En general, los (1S)-enantiómeros de la fórmula (I) son altamente bioactivos mientras que los (1R)-enantiómeros son menos bioactivos.

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

Ciertos compuestos de fórmula I pueden ser capaces de formar sales con ácidos o bases. La presente invención incluye dichos compuestos de fórmula I en forma de una sal en la medida que sean aceptables en farmacia o veterinaria.

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

Modalidades preferidas dentro del alcance de la invención son:

(1) Un compuesto de fórmula I de arriba, donde X₁ es F, Cl o Br, X₂ es CF₃ o OCF₃ e Y es O S, S(O) o S(O₂);

(2) Un compuesto de fórmula I de arriba, donde X es Cl, X₂ es OCF₃ e Y es O o S(O₂)

(3) Un compuesto de fórmula I, el cual es N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilbenzamida;

(4) Un compuesto de fórmula I, el cual es N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metietil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;

(5) Un compuesto de fórmula I, el cual es N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;

(6) Un compuesto de fórmula I, el cual es N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonylbenzamida;

(7) El (1S)-enantiómero de cada uno de los compuestos mencionados en los numerales (1) - (6) previos

(8) El enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]4-trifluorometoxibenzamida

(9) El enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonylbenzamida.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, de modo análogo a los procesos divulgados en WO 2003/104187 o WO 2005/58802.

Sales de compuestos I pueden producirse de manera conocida a las sales por adición de ácido de los compuestos I, por ejemplo son obtenibles mediante tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado y las sales con bases son obtenibles mediante tratamiento con bases adecuadas o un reactivo de intercambio iónico adecuado.

- 5 Sales de compuestos I pueden convertirse en los compuestos I libres por los medios usuales, sales por adición de ácido por ejemplo tratando con una composición básica adecuada o con un reactivo de intercambio iónico adecuado y sales con bases, por ejemplo tratando con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado.

10 Sales de compuestos I pueden convertirse en otras sales de compuestos I de una manera conocida; las sales por adición de ácido pueden convertirse, por ejemplo, en otras sales por adición de ácido, por ejemplo, tratando una sal de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico con una sal de metal adecuada, tal como una sal de sodio, bario, o de plata, por ejemplo con acetato de plata, en un solvente adecuado en el que es insoluble una sal inorgánica resultante, por ejemplo cloruro de plata y por consiguiente se precipita de la mezcla de reacción.

Dependiendo del método y/o de las condiciones de reacción, los compuestos I con características de formación de sal pueden obtenerse en forma libre o en forma de sales.

- 15 Los compuestos I también pueden obtenerse en forma de sus hidratos y/o también pueden incluir otros solventes que se usan, por ejemplo, cuando es necesario para la cristalización de los compuestos presentes en forma sólida.

20 Tal como se mencionó antes, los compuestos de fórmula I pueden estar presentes opcionalmente como isómeros ópticos y/o geométricos o como una mezcla de los mismos. La invención se refiere tanto a los isómeros puros como también a todas las mezclas isoméricas posibles, y en la presente, antes y después, se entiende que esto se hace incluso si no se mencionan específicamente los detalles estereoquímicos en cada caso.

Las mezclas diastereoisoméricas de compuestos de fórmula I, los cuales pueden obtenerse mediante el proceso o de otra manera, pueden separarse de manera conocida, con base en las diferencias fisicoquímicas en sus componentes, en los diastereoisómeros puros, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, destilación y/o cromatografía.

- 25 La separación de mezclas de enantiómeros que pueden obtenerse de conformidad con lo anterior en isómeros puros puede lograrse mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante re-cristalización con un solvente ópticamente activo mediante cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida a alta presión (HPLC) sobre acetil-celulosa, con la ayuda de microorganismos apropiados mediante disociación con enzimas inmovilizadas específicas, por la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo usando éteres corona quirales, por lo cual
30 solamente un enantiómero es acomplejado. Un proceso preferido para la separación de enantiómeros está divulgado en WO 2006/50887.

35 Los compuestos I de acuerdo con la invención son notables por su amplio espectro de actividad son ingredientes activos valiosos para usar en control de plagas, incluyendo en particular el control de endo- y ecto parásitos, especialmente helmintos, en y sobre animales de sangre caliente, especialmente ganado y animales domésticos, a la vez que son bien tolerados por los animales de sangre caliente y los peces.

En el contexto de la presente invención, por ectoparásitos se entienden en particular insectos, ácaros y garrapatas. Estos incluyen insectos del orden *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Tisanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Tisanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* e *Hymenoptera*. Sin embargo, los ectoparásitos que pueden mencionarse en particular son aquellos que molestan a los humanos o a los animales y
40 portan patógenos, por ejemplo moscas tales como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans* y jején (*Nematocera*), tales como *Culicidae*, *Simuliidae*, *Psychodidae*, aunque también parásitos succionadores de sangre, por ejemplo pulgas tales como *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis* (pulgas de
45 gatos y perros) *Xenopsilla cheopis*, *Pulex irritans*, *Dermatophilus penetrans*, y piojos tales como *Damalina ovis*, *Pediculus humanis*, moscas que muerden y moscas de caballo (*Tabanidae*), *Haematopota spp.* tales como *Haematopota pluvialis*, *Tabanidea spp.* tales como *Tabanus nigrovittatus*, *Chrysopsinae spp.* tales como *Chrysops caecutiens*, moscas tsetse tales como las especies de *Glossinia*, insectos que muerden, particularmente cucarachas tales como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, ácaros, tales como *Dermanyssus gallinae*,
50 *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* y *Psorergates spp.* y por último pero no menos importante garrapatas. Éstas últimas pertenecen al orden *Acarina*. Representantes conocidos de garrapatas son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, que infestan preferiblemente animales de sangre caliente, incluidos los animales de granja, tales como reses, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tales como gallinas, pavos y gansos,

animales de piel fina tales como visón, zorros, chinchillas, conejos y similares, como también animales domésticos tales como gatos y perros aunque también humanos.

5 Los compuestos I de acuerdo con la invención también son activos contra todas las etapas de desarrollo o las individuales de las plagas animales que presentan sensibilidad normal, como también aquellas que presentan resistencia tales como insectos y miembros del orden *Acarina*. El efecto insecticida, ovicida y/o acaricida de las sustancias activas de la invención puede manifestarse directamente, es decir matando las plagas, ya sea inmediatamente o después de que ha transcurrido algún tiempo, por ejemplo cuando ocurre la muda de piel, o destruyendo sus huevos, o indirectamente, por ejemplo reduciendo el número de huevos puestos y/o buena eficacia de la tasa de eclosión correspondiente a una tasa pesticida (mortalidad) de al menos 50 a 60%.

10 Los compuestos I también pueden usarse contra plagas de higiene, especialmente del orden *Diptera* de las familias *Sarcophagidae*, *Anophilidae* y *Culicidae*; los órdenes *Orthoptera*, *Dictyoptera* (por ejemplo, la familia *Blattidae*) e *Hymenoptera* (por ejemplo, la familia *Formicidae*).

15 En particular, los compuestos son efectivos contra helmintos en los cuales los nemátodos y tremátodos pueden ser la causa de enfermedades graves de mamíferos y aves de corral, por ejemplo ovejas, cerdos, cabras, reses, caballos, burros, perros, gatos, cobayos o aves exóticas, en particular ovejas o especialmente reses. Nemátodos típicos de esta indicación son *Haemonchus*, *Trichostrongilus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophago-stomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongilus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxiuris*, *Ancilostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*.

20 También pudo mostrarse de manera sorprendente e inesperada que los compuestos de fórmula I tienen eficacia excepcionalmente alta contra los nemátodos que son resistentes a muchas sustancias activas. Esto puede demostrarse *in vitro* por el ensayo de LDA e *in vivo* por ejemplo en jerbos y ovejas de Mongolia. Se mostró que las cantidades de sustancia activa que matan cepas sensibles de *Haemonchus contortus* o *Trichostrongilus colubriformis*, también son efectivas de manera suficiente al controlar cepas correspondientes que son resistentes a los benzimidazoles, levamisoles y lactonas macrocíclicas (por ejemplo, ivermectina).

25 Determinadas plagas de las especies *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* infestan el tracto intestinal del animal huésped, mientras que otras especies *Haemonchus* y *Ostertagia* son parasitarias en el estómago y aquellas especies *Dictyocaulus* son parasitarias en el tejido de los pulmones. Parásitos de las familias *Filariidae* y *Setariidae* pueden encontrarse en el tejido celular interno y en los órganos, por ejemplo el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el tejido subcutáneo. Un parásito particularmente notable es la dirofilariasis del perro, *Dirofilaria immitis*. Los compuestos de fórmula I son altamente efectivos contra estos parásitos. Las plagas que pueden controlarse por los compuestos de fórmula I también incluyen aquellos de la clase de *Cestoda* (tenia), por ejemplo, las familias *Mesocestoidae*, especialmente del género *Mesocestoides*, en particular *M. lineatus*: *Dilepidide*, especialmente *Dipilidium caninum*, *Joyeuxiella* spp., en particular *Joyeuxiella pasquali*, y *Diplopilidium* spp., y *Taeniidae*, especialmente *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, y *Echinococcus* spp., de mayor preferencia *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, como también *Multiceps multiceps*.

30 Los compuestos de fórmula I también son adecuados para el control de *Coccidiose*, que puede aparecer especialmente en lechones y pollos. Aparte de las bacterias *Coli* y *Clostridae*, *Coccidiae* son una de las más importantes causas de diarrea de lechones no destetados. El tipo más importante en el caso de lechones es *Isospora suis*. Los lechones se infectan con los oocistos (esporas) de *Isospora suis* a través de la boca. Los oocistos migran al intestino delgado donde penetran la mucosa del intestino delgado. Allí, pasan a través de varias etapas de desarrollo. Entre el noveno y el 10^o y el 11^o y 14^o día después de la infección, las *Coccidiae* emergen de la mucosa intestinal y entonces son detectables de nuevo en las heces. Éste brote causa gran daño a la mucosa intestinal. Los lechones reaccionan mostrando una diarrea parcialmente amarillenta - pastosa a acuosa. Tiene un olor rancio. Ocasionalmente, lechones individuales vomitan. Es habitual que la diarrea ocurra entre el octavo y el 15^o día de edad.

35 De la manera más particular, *Taenia hydatigena*, *T. pisiformis*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis*, *Multiceps multiceps*, *Joyeuxiella pasquali*, *Dipilidium caninum*, *Mesocestoides* spp., *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis* se controlan en o sobre los perros y gatos voluntariamente con *Dirofilaria immitis*, *Ancilostoma* spp., *Toxocara* spp. y/o *Trichuris vulpis*. De manera igualmente preferida, *Ctenocephalides felis* y/o *C.canis* se controlan simultáneamente con los nemátodos y céstodos mencionados previamente.

40 Además, los compuestos de fórmula I son adecuados para el control de parásitos patógenos humanos. De estos, son representantes típicos que aparecen en el tracto digestivo aquellas de las especies *Ancilostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongiloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son efectivos contra parásitos de las especies *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa* de la familia de

Filariidae, que aparecen en la sangre, en el tejido y en diversos órganos y también contra *Dracunculosis* y parásitos de las especies, *Strongiloides* y *Trichineila*, que infectan el tracto gastrointestinal, en particular.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula I también son efectivos contra hongos dañinos y patógenos en humanos y animales.

- 5 La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención corresponde a una rata de mortalidad de al menos 50-60% de las pestes mencionadas. En particular, los compuestos de fórmula I son notables por la duración excepcionalmente larga de la eficacia.

10 Los compuestos de fórmula I se emplean preferiblemente en forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes usados convencionalmente en la técnica de la formulación y pueden, por lo tanto, procesarse de una manera conocida para dar, por ejemplo, concentrados capaces de emulsionarse, soluciones que pueden diluirse directamente, emulsiones diluidas, polvos solubles, gránulos o microcápsulas en sustancias poliméricas. Tal como con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalecientes.

15 La formulación, es decir los agentes, preparaciones o composiciones que contienen el ingrediente activo de fórmula I, o combinaciones de estos ingredientes activos con otros ingredientes activos y opcionalmente un adyuvante sólido o líquido, se produce de una manera conocida per se, por ejemplo mezclando íntimamente y/o moliendo los ingredientes activos con composiciones extensoras, por ejemplo con solventes, soportes sólidos y opcionalmente compuestos con actividad superficial (surfactantes).

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

25 Formas de aplicación preferidas para uso en animales de sangre caliente en el control de helmintos incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones (para impregnación), aditivos alimenticios, polvos, tabletas, incluidas tabletas efervescentes, bolos, cápsulas, microcápsulas y formulaciones de un solo vertido, por lo cual la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación tiene que ser tomado en consideración.

30 Los aglutinantes para comprimidos y bolos pueden ser sustancias naturales poliméricas, químicamente modificadas que son solubles en agua o en alcohol, tales como almidón, celulosa o derivados de proteína (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), como también polímeros sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, etc. los comprimidos también contienen materiales de carga (por ejemplo, almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa, etc.), lubricantes y desintegrantes.

35 Si los antihelmínticos están presentes en la forma de concentrados de alimentos, entonces los soportes usados son, por ejemplo, comida para desempeño, granos de comida o concentrado de proteína. Tales concentrados o composiciones de comida pueden contener, aparte de los ingredientes activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapéuticos u otros pesticidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, o incluso preparaciones hormonales, sustancias que tienen acción anabólica sustancias que promueven el crecimiento, las cuales afectan la calidad de la carne de los animales para sacrificio o que son de beneficio para el organismo de alguna otra manera. Si las composiciones o los ingredientes activos de la fórmula I contenidos en la
40 presente se adicionan directamente a los abrevaderos de la comida o de la bebida, entonces la comida o la bebida formulada contiene los ingredientes activos preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0.0005 a 0.02 % por peso (5-200 ppm).

45 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención pueden usarse solos o en combinación con otros biocidas. Pueden combinarse con pesticidas que tienen la misma esfera de actividad, por ejemplo para incrementar la actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad, por ejemplo para ampliar el rango de actividad. También puede ser sensible adicionar los llamados repelentes. Si el rango de actividad va a extenderse a los endoparásitos, por ejemplo gusanos, los compuestos de fórmula I se combinan de manera adecuada con sustancias que tienen propiedades endoparasitarias. Por supuesto, también pueden usarse en combinación con composiciones
50 antibacterianas. Puesto que los compuestos de fórmula I son adulticidas, es decir puesto que son efectivos en particular contra las etapas adultas de los parásitos diana, la adición de pesticidas que, en lugar de lo anterior, ataca las etapas juveniles de los parásitos puede ser muy ventajosa. De esta manera, la mayor parte de aquellos parásitos que producen gran daño económico estará cubierta. Además, esta acción contribuirá sustancialmente a impedir la formación de resistencia. Muchas combinaciones también pueden conducir a efectos sinérgicos, es decir que la
55 cantidad total de ingrediente activo puede reducirse, lo cual es deseable desde un punto de vista ecológico. Los

grupos preferidos de las partes de la combinación y especialmente las partes preferidas de la combinación se mencionan a continuación, de modo que las combinaciones pueden contener una o más de estas partes en adición a un compuesto de la fórmula I.

5 Las partes adecuadas en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo insecticidas y acaricidas con un mecanismo variable de actividad, los cuales son conocidos por la persona versada en la materia, por ejemplo inhibidores de síntesis de quitina, reguladores de crecimiento; ingredientes activos que actúan como hormona juvenil; ingredientes activos que actúan como insecticidas adulticidas de amplio espectro, acaricidas y nematocidas de amplio espectro y también sustancias bien conocidas antihelmínticas y que reprimen insectos y/o ácaros, repelentes, removedores y sinergistas.

10 Ejemplos no limitantes de insecticidas y acaricidas adecuados se mencionan en WO 2009/071500, compuestos Nos. 1 284 en las páginas 18-21.

Ejemplos no limitantes de antihelmínticos adecuados se mencionan en WO 2009/071500, compuestos (A1) - (A31) en la página 21.

15 Ejemplos no limitantes de repelentes y removedores adecuados se mencionan en WO 2009/071500, compuestos (R1) - (R3) en las páginas 21 y 22.

Ejemplos no limitantes de sinergistas adecuados se mencionan en WO 2009/071500, compuestos (S1)-(S3) en la página 22.

20 Por consiguiente, otro aspecto esencial de la presente invención se refiere a una combinación de preparaciones para el control de parásitos en animales de sangre caliente, caracterizada porque contienen, además de un compuesto de la fórmula I, al menos otro ingrediente activo que tiene la misma o diferente esfera de actividad y al menos un soporte fisiológicamente aceptable.

La presente invención no se restringe a combinaciones dobles

25 En una modalidad de la invención, el compuesto de fórmula I se usa en combinación con uno o varios otros agentes anti helmínticos. Una combinación de este tipo puede reducir además la probabilidad de desarrollar resistencia. Otros agentes antihelmínticos adecuados incluyen:

(A) una lactona macrocíclica, por ejemplo ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina, milbemicina o un derivado de las mismas, por ejemplo milbemycina oxima.

Combinaciones particularmente preferidas de acuerdo con esta modalidad comprenden:

30 (ia) un compuesto de acuerdo con la fórmula I de arriba y doramectina;

(ib) un compuesto de acuerdo con la fórmula I de arriba y milbemicina oxima;

(ic) un compuesto de acuerdo con la fórmula I de arriba y abamectina;

(iia) el (1S) enantiómero de un compuesto de fórmula I de arriba y doramectina;

(iib) el (1S) enantiómero de un compuesto de fórmula I de arriba y milbemicina oxima;

35 (iic) el (1S)-enantiómero de un compuesto de fórmula I de arriba y abamectina;

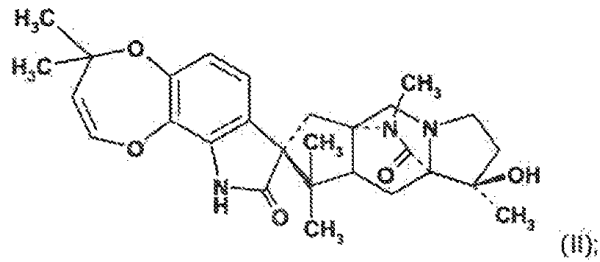
(iii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y doramectina;

(iv) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y milbemycina oxima;

40 (v) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y abamectina;

(vi) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y doramectina;

- (vii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-(1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y milbemycina oxima
- (viii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4 trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-(1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y abamectina;
- 5 ix) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifepoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y una lactona macrocíclica seleccionada de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemycina oxima.
- (x) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y una lactona macrocíclica seleccionada de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemycina oxima;
- 10 (xi) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y doramectina;
- (xii) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y milbemycina oxima;
- 15 (xiii) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-triflorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y doramectina;
- (xiv) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y milbemycina oxima;
- 20 (B) un benzamidazol, por ejemplo albendazol, cambendaxol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol o parbendazol;
- (C) un imidazotiazol o tetrahidropirimidina, por ejemplo tetramisol, levamisol, pirantel, pamoato, oxantel o morantel.
- Combinaciones particularmente preferidas de acuerdo con esta modalidad comprenden:
- (i) un compuesto de acuerdo con la fórmula I de arriba y levamisol;
- (ii) el (1S)-enantiómero de un compuesto de fórmula I de arriba y levamisol;
- 25 (iii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y levamisol;
- (iv) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-(2cloro-4-trifluorometoxifenoxi)fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y levamisol;
- 30 (v) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y levamisol;
- (vi) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y levamisol;
- (D) un depsipéptido cíclico, por ejemplo emodépsido.
- 35 (E) paraherquamida A o un derivado o análogo de la misma. Paraherquamida A Número de Registro CAS 77392-58-6 tiene la estructura de fórmula (II)

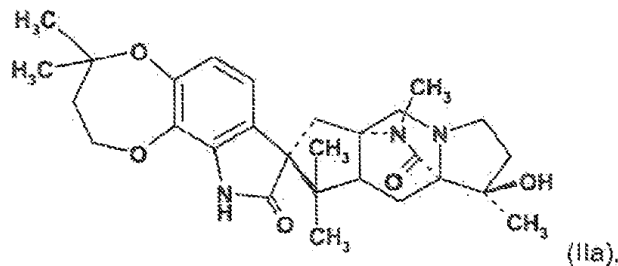


y el nombre químico [1'*R*-(1' α ,5' $\alpha\beta$ 7' β 8' $\alpha\beta$ 9' $\alpha\beta$)]-2',3',8'a,9'-tetrahydro-1-hidroxi-1',4,4,8',11'-hexametilspro [4*H*,8*H*-[1,4]dioxepino[2,3-*g*]indole-8,7(8'*H*)-[5*H*,6*H*-5a 9a](iminometano)[1*H*]ciclopent[*f*]indolizine]-9,10'(10*H*)-diona.

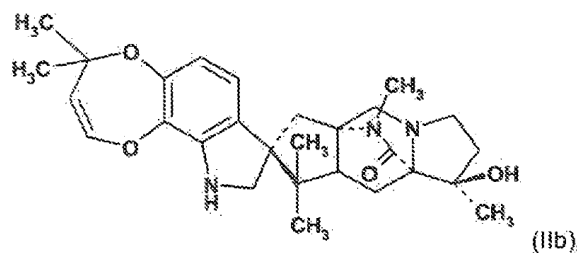
- 5 Paraherquamida A se encuentra comercialmente disponible; el compuesto puede aislarse, por ejemplo, como un metabolito fúngico de *Penicillium paraherquei*, ahora usualmente llamado *Penicillium brasalianum*, usando fermentación estándar y técnicas de aislamiento. Otras especies *Penicillium* han sido descritas para producir el compuesto.

Derivados adecuados de paraherquamida A, útiles en combinación con un compuesto de fórmula I son, por ejemplo:

(E1) dihidroparaherquamida, el compuesto de fórmula



- 10 obtenido de paraherquamida A, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica sobre paladio sobre un soporte de carbón, tal como se divulgó, por ejemplo en EP-A-31742 A; o (E2) 2-desoxoparaherquamida, el compuesto de fórmula



- 15 que tiene el nombre químico derquantel o (1'*R*-(1' α ,5' $\alpha\beta$,7' β ,8' $\alpha\beta$,9' $\alpha\beta$)]-2',3',8'a,9,9',10-hexahidro-1'hidroxi-1',4,4,8',8',11'-hexametilspro[4*H*,8*H*[1,4]dioxepino[2,3-*g*]indole-8,7(8'*H*)-[5*H*,6*H*-5a,9a](iminometano)[1*H*]ciclopent[*f*]indolizine] 10'-ona-2-desoxoparaherquamida es conocido, por ejemplo de US 5 750,695, y puede obtenerse de acuerdo con los procesos descritos allí.

- 20 Análogos adecuados de paraherquamida A son, por ejemplo, las marcfortinas; Ejemplos son Marcfortina A, conocida de la J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980, 601-602 o Marcfortinas B y C conocidas de Tetrahedron Letters 22 1977-1980 (1981)

Combinaciones particularmente preferidas de acuerdo con esta modalidad comprenden:

- (i) un compuesto de acuerdo con la fórmula I de arriba y paraherquamida A,
- (ii) un compuesto de acuerdo con la fórmula I de arriba y 2-desoxoparaherquamida;

- (iii) el (1S)-enantiómero de un compuesto de fórmula I de arriba y paraherquamida A,
- (iv) el (1S)-enantiómero de un compuesto de fórmula I de arriba y 2-deoxoparaherquamida;
- (v) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxil)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y paraherquamida A;
- 5 (vi) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y 2-deoxoparaherquamida;
- (vii) el compuesto N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y paraherquamida A;
- 10 (Viii) el compuesto N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-trifluorometoxifexi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y 2 deoxoparaherquamida;
- (ix) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y paraherquamida A
- (x) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida y 2 desoxoparaherquamida;
- 15 (xi) el enantiómero N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxil)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y paraherquamida A
- (xii) el enantiómero N-[1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida y 2-deoxoparaherquamida
- 20 En otra modalidad de la invención, el compuesto de fórmula I se usa en combinación con uno o varios compuestos ectoparasiticidas. Compuestos ectoparasiticidas adecuados incluyen
- (i) aril pirazoles, por ejemplo fipronil, piriprol o pirafluprol;
- (ii) piretroides;
- (iii) reguladores de crecimiento de insectos, por ejemplo lufenurona, fluabenzurona;
- (iv) espinosinas, por ejemplo espinosad, espinetoram;
- 25 (v) neonicotinoides, por ejemplo imidacloprid, dinolefuran; y
- (vi) otros diversos insecticidas, por ejemplo metaflumizona, flubendiamida, indoxacarb, 4,6-bis-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-pirimidin-5-ilamina y derivados de los mismos, tal como se divulgaron en WO2005/85211, 2-(3-N,N-dimetilaminofenil) 4 6-bis-(4-fluoro-3-trifluorometil fenoxi)-pirimidin-5-ilamina y derivados de la misma tal como se divulgaron en WO 2008/809891.
- 30 En caso de mezclas de dos o más ingredientes activos, los diferentes ingredientes activos pueden administrarse de manera simultánea, por ejemplo en una sola unidad de dosis tal como una única solución de vertido; secuencialmente o por separado. Las combinaciones de diferentes ingredientes activos también pueden presentarse en forma de kit.
- 35 Como regla, las composiciones antihelmínticas de acuerdo con la invención contienen 0.1 a 99 % por peso, especialmente 0.1 a 95 % por peso de ingrediente activo de fórmula I o mezclas de los mismos, 99.9 a 1 % por peso, especialmente 99.8 a 5 % por peso de una mezcla sólida o líquida que incluye 0 a 25 % por peso, especialmente 0.1 a 25 % por peso de un surfactante.
- 40 La aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención a los animales a ser tratados puede tener lugar tópicamente, por vía oral, parenteral o subcutánea y la composición se encuentra presente, por ejemplo, en forma de solución, emulsión, suspensión, (empapando), polvo, comprimido, bolos, cápsulas o formulación de vertido o directa. De la manera más preferida, las composiciones de la presente invención se aplican oralmente o mediante inyección y las composiciones en la forma de una solución, emulsión, suspensión o suspoemulsión.

El método de vertido o de aplicación directa consiste en aplicar el compuesto de fórmula I a un lugar específico de la piel o el pelaje ventajosamente al cuello o al espinazo del animal. Esto tiene lugar, por ejemplo, aplicando un hisopo o una aspersión de la formulación de vertido o de aplicación directa a un área relativamente pequeña del pelaje desde donde se dispersan las sustancias activas de manera casi automática sobre amplias áreas de la piel debido a la naturaleza dispersante de los componentes en la formulación y asistida por los movimientos del animal.

Ejemplos de soportes adecuados dentro de las formulaciones líquidas son, por ejemplo, soluciones oleosas; soluciones alcohólicas e isopropanólicas tales como soluciones de 2-octildodecanol o soluciones de alcohol oleílico en ésteres de ácidos monocarboxílicos tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oxalato de ácido láurico, oleato de ácido oleico, éster decílico de ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, ésteres de ácido cáprico de alcoholes grasos saturados con una longitud de cadena de C₁₂-C₁₈; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos tales como ftalato de butilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico de ácido adípico, adipato de di-n-butilo o también soluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso que esté presente adicionalmente un agente dispersante, tal como se conocen de la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilenglicol y los éteres y ésteres de los mismos, propilenglicol o triglicéridos sintéticos. En caso de soluciones oleosas, dichas soluciones pueden incluir, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, aceite de pino, aceite de linaza o aceite de ricino. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en forma epoxidada. También pueden usarse aceites de silicona y parafinas.

Mientras se prefiera formular productos comerciales, tales como concentrados, el usuario final usará normalmente formulaciones diluidas.

Tales composiciones también pueden contener otros aditivos tales como estabilizantes, agentes antiespumantes, reguladores de viscosidad, agentes aglutinantes o agentes adherentes, como también otros ingredientes activos a fin de lograr efectos especiales.

Composiciones antihelmínticas de este tipo que se usan por el usuario final de manera similar forman parte constituyente de la presente invención.

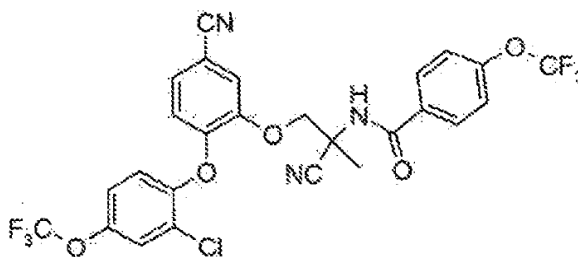
En cada uno de los procesos de acuerdo con la invención para el control de plagas o en cada uno de las composiciones para el control de plagas de acuerdo con la invención los ingredientes activos de fórmula I pueden usarse en todas sus configuraciones estéricas o en mezclas de las mismas.

La invención también incluye un método para proteger de manera profiláctica animales de sangre caliente, especialmente ganado productivo, animales domésticos y mascotas, contra helmintos parásitos el cual se caracteriza porque los ingredientes activos de la fórmula o las formulaciones de ingrediente activo preparadas a partir del mismo se administran a los animales como un aditivo a la comida o a las bebidas o también en forma sólida o líquida oralmente o mediante inyección o por vía parenteral. La invención también incluye los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención para usarse en uno de dichos procesos.

Los siguientes ejemplos ilustran aún más la invención.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1: N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-fenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida [Compuesto No 1.1]



a) 18.3 g de 4-fluoro-3-metoxibenzonitrilo, 30.0 g de 2-cloro-4-(trifluoro-metoxi)fenol y 47.3 g de carbonato de cesio se disuelven en 300 mL de dimetilformamida y se revuelven a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriar la solución se diluye con éter dietílico, se lava con agua, una solución acuosa de 1N de hidróxido de sodio, agua y finalmente

con salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-metoxi-benzonitrilo crudo se usa en el paso b) sin purificar más.

5 b) 30.6 g de producto del paso a) se disuelven en 150 mL de diclorometano. La solución se enfría a 10 °C y se adicionan lentamente 270 mL de una solución de 1M de tribromuro de boro en diclorometano durante 30 minutos. La mezcla de reacción se revuelve luego durante 20 horas a temperatura ambiente y se vierte a 1 l de agua helada. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua y con salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-hidroxi-benzonitrilo crudo se usa sin purificar más en el paso c)

10 c) 27.6 g de producto del paso b) 15 mL de cloroacetona, 17.4 g de carbonato de potasio y 0.14 g de yoduro de potasio se disuelven en 300 mL de acetona y hierven bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriar el precipitado se filtra y el filtrado se concentra mediante evaporación, se re-disuelve en acetato de etilo y se lava con tiosulfato de sodio acuoso al 10%, agua y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se cristaliza a partir de éter dietílico para producir 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-3-(2-oxo-propoxi)-benzonitrilo.

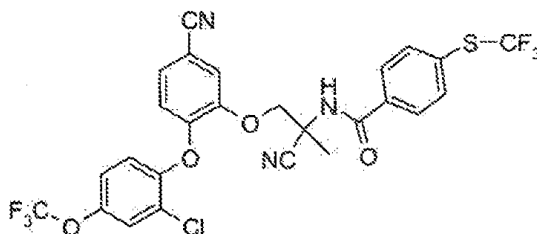
15 d) 21.2 g de 4-(2-cloro-4-trifluorometoxi fenoxi)-3-(2-oxo-propoxi)-benzonitrilo, 3.4 g de cianuro de sodio y 3.7 g de cloruro de amonio se suspenden en 250 mL de etanol, luego se adicionan 170 mL de una solución acuosa al 25% de amoniaco. La solución se revuelve a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se recrystaliza a partir de éter/hexanos para producir 3-(2-amino-2-ciano-2-metiletoxi)-4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-benzonitrilo.

20 e) 24.0 g de 3-(2-amino-2-ciano-2-metil-etoxi)-4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-benzonitrilo y 12.0 mL de N, N-diisopropilamina se disuelven en 160 mL de diclorometano y se adicionan lentamente 14.2 g de 4-(trifluorometoxi)-benzoilcloruro. La mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante 20 horas y lava con agua, con una solución acuosa de 2M de cloruro de hidrógeno, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y evapora al vacío. El residuo se purifica mediante re-cristalización a partir de éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 2: N-[(1S)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenxi)-1-metiletil]4-trifluorometoxibenzamida [Compuesto No 1.2] y N-[(1R)-1-ciano-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi)-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida [Compuesto No 1.3]

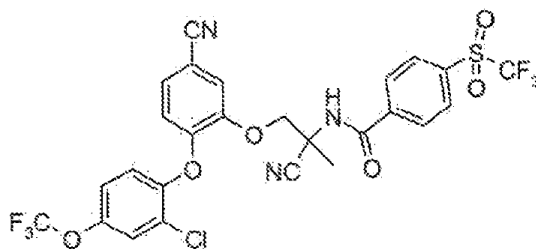
30 El compuesto No 1.1 (2g) se disuelve en una mezcla de diclorometano y etanol (20 mL) y los enantiómeros se separan mediante cromatografía líquida preparativa (sistema de Gilson Chiralpak IC 200x50mm, 20mm, 60 mL/min, inyección 2 mL) usando n-heptano:diclorometano:etanol (70:25:5) como la fase móvil y detección de UV. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran para dar el compuesto enantioméricamente puro No 1.2 (tiempo de retención 6.90 min, Chiralpak AD-H 150x4.6 mm, 5mm, hexano : isopropanol 9:1, 1.2 mL/min, ee>99%) y compuesto No 1.3 (tiempo de retención 9.0 min, Chiralpak AD-H 150x4.6 mm, 5mm, hexano : isopropanol 9:1, 1.2 mL/min, ee>99%).

Ejemplo 3: N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-fenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida [Compuesto No 1.7]



40 21.5 g de 3-(2-amino-2-ciano-2-metil-etoxi)-4-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-benzonitrilo (descrito en ejemplo 1, paso d)) y 11.4 mL de N, N-diisopropilamina se disuelven en 250 mL de diclorometano y 14.5 g de 4-(trifluorometoxi)-benzoilcloruro se adicionan lentamente. La mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante 20 horas y se lava con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica por recrystalización a partir de éter dietílico/hexanos para producir N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-fenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanil-benzamida como un sólido incoloro.

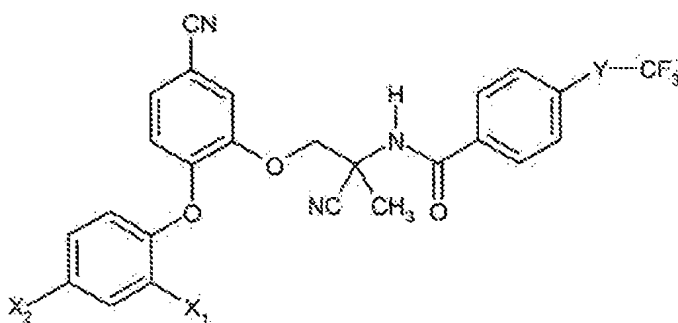
Ejemplo 4: N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-fenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida [Compuesto No. 1.12]



26.9 g de N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-fenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (descrito en el ejemplo 3) se disuelven en una mezcla de 500 mL de acetonitrilo, 120 mL de tetracloruro de carbono y 200 mL de agua y se adicionan 280 g de peryodato de sodio y 450 mg de tricloruro de rutenio. La mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante 15 horas y se diluye con éter dietílico y agua. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora al vacío. El residuo se purifica mediante recristalización a partir de éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris pálido.

Los compuestos nombrados en la tabla 1 de abajo también pueden prepararse de manera análoga al método descrito previamente. Los valores de los puntos de fusión están dados en °C.

Tabla 1



No.	Y	X1	X2	Datos físicos	configuración
1.1	O	Cl	OCF ₃	p.f. 120-121°C	racemato
1.2	O	Cl	OCF ₃	espuma	1S enantiómero
1.3	O	Cl	OCF ₃	espuma	1R enantiómero
1.4	O	Cl	CF ₃	p.f. 122-124°C	racemato
1.5	O	F	CF ₃	p.f. 107-1084°C	racemato
1.6	O	Br	OCF ₃	espuma	racemato
1.7	S	Cl	OCF ₃	p.f. 136-137°C	racemato
1.8	S	Cl	CF ₃	p.f. 137-138°C	racemato
1.9	S	F	CF ₃	p.f. 128-129°C	racemato
1.10	S	Br	OCF ₃	p.f. 140-142°C	racemato
1.11	SO	Cl	OCF ₃	p.f. 132-134°C	racemato
1.12	SO ₂	Cl	OCF ₃	p.f. 128-130°C	racemato
1.13	SO ₂	Cl	OCF ₃	espuma	1S enantiómero
1.14	SO ₂	Cl	OCF ₃	espuma	1R enantiómero

15

Ejemplos biológicos:

1. Actividad *in vitro* contra *Trichostrongylus colubriformis* y *Haemonchus contortus* (ensayo LDA (por Left displacement of abomasum o desplazamiento izquierdo de abomaso))

Huevos de nemátodo recién recogidos y limpiados se usan para sembrar una placa de 96 pocillos forma creada de manera adecuada que contiene las sustancias de prueba que van a evaluarse para actividad antiparasitaria. Cada compuesto se ensaya mediante dilución serial a fin de determinar su MED (por Median effective dose o dosis efectiva media). Los compuestos de prueba están integrados en un medio nutritivo a base de agar el cual permite el

20

desarrollo pleno de huevos a través de larvas de tercera fase. Las placas se incuban durante 6 días a 25°C y 60% de humedad relativa (HR). La eclosión de huevos y el subsiguiente desarrollo larvario se registran para identificar una posible actividad nematicida. La eficacia se expresa en porcentaje de eclosión de huevos reducida, desarrollo reducido de L3, o parálisis y muerte de larvas de todas las fases. Los siguientes compuestos de la tabla 1 muestran más del 90% (EC₉₀) de eficacia contra ambos gusanos a 0.1 ppm: 1.1, 1.2, 1.4-1.13

2. Ensayo In-vivo sobre *Trichostrongilus colubriformis* y *Haemonchus contortus* en jerbos mongoles (*Meriones unguiculatus*) usando aplicación peroral

Jerbos mongoles de seis a ocho semanas de edad se infectan a través de un tubo estomacal con aproximadamente 2000 larvas de tercera fase, cada una de *T. colubriformis* y *H. contortus*. 6 días después de la infección los jerbos se tratan mediante aplicación peroral con los compuestos de prueba disueltos en una mezcla de 2 partes de DMSO y 1 parte de polietilenglicol (PEG 400). En el día 9 (3 días después del tratamiento), cuando la mayoría de los *H. contortus* que aún están presentes son larvas de 4ª fase y la mayoría de los *T. colubriformis* son adultos inmaduros, los jerbos se matan a fin de contar los gusanos. La eficacia se calcula como el % de reducción del número de gusanos en cada jerbo, comparado con el promedio geométrico del número de gusanos de seis verbos infectados y no tratados.

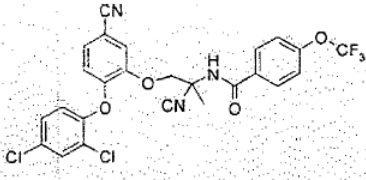
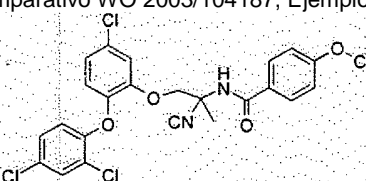
En este ensayo se logra una vasta reducción en la infestación de nemátodos con los compuestos de fórmula I. En particular, a una dosis de 0.32 mg/kg los compuestos 1.1 1.4, 1.6 y 1.7 de la tabla 1 muestran cada uno una eficacia de 100% y el compuesto 1.12 una eficacia de 98% contra ambos gusanos.

3. Ensayo In-vivo sobre *Teladorsagia circumcincta* en ovejas usando aplicación peroral

Las ovejas se infectan con 6,000 a 8 000 larvas de tercera fase de *Teladorsagia circumcincta* (*Tca*) 7 a 5 días antes del tratamiento. Los animales en los grupos tratados se tratan oralmente a una dosis de 2 o 5 mg por kg de peso corporal. Los animales de control no reciben tratamiento alguno. Se aplica la eutanasia a los animales 19 a 21 días después del tratamiento y examina la carga de gusanos en el abomaso. La evaluación de eficacia de los compuestos se determina por comparación de los conteos de gusanos de los grupos tratados y no tratados, calculada usando la fórmula de Abbott tal como sigue:

$$\% \text{ de eficacia} = 100 \times (C-T) / C$$

donde C es el conteo de gusanos medio geométrico de cada una de las especies para el grupo de control no tratado y T, el conteo de gusanos medio geométrico de cada una de las especies para el grupo tratado. Los resultados para algunos compuestos de la tabla 1 se muestran en la Tabla 2.

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Eficacia contra <i>Tca</i> [%]
Ejemplo 1.1	2	99
Ejemplo 1.4	2	88
Ejemplo 1.5	2	96
Ejemplo 1.7	2	99
Ejemplo 1.12	2	99
Ejemplo comparativo WO 2005/058802, Ejemplo 1.47	5	0
		
Ejemplo comparativo WO 2003/104187, Ejemplo 1.62	5	15
		

4. Ensayo in-vivo sobre *Ostertagia ostertagi* en reses usando aplicación peroral

Las reses se infectan con 7,000 a 10,000 larvas de tercera fase de *Ostertagia ostertagi* (*Oo*) 7 a 5 días antes del tratamiento. Los animales en los grupos tratados se tratan oralmente a una dosis de 5 o 20 mg por kg de peso

corporal. Los animales de control no reciben tratamiento alguno. Se aplica la eutanasia a los animales 23 a 28 días después de tratamiento y examina la carga de gusanos en el abomaso. La evaluación de eficacia de los compuestos se determina mediante comparación de los conteos de gusanos de los grupos tratados y no tratados, calculada usando la fórmula de Abbott tal como sigue:

5

$$\% \text{ de eficacia} = 100 \times (C-T) / C;$$

donde C es el conteo de gusanos medio geométrico de cada una de las especies para el grupo de control no tratado y T es el conteo de gusanos medio geométrico de cada una de las especies para el grupo tratado.

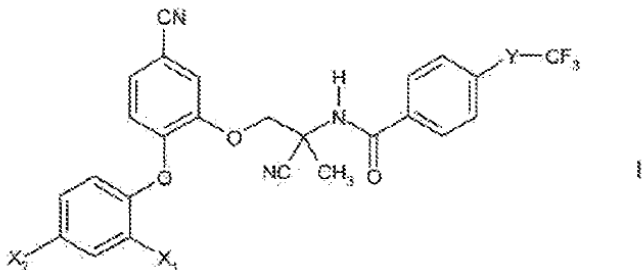
Para algunos compuestos de la tabla 1 se muestran resultados en la Tabla 3:

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Eficacia contra <i>Oo</i> [%]
Ejemplo 1.1	5	100
Ejemplo 1.4	5	100
Ejemplo 1.7	5	100
Ejemplo 1.12	5	100
Ejemplo comparativo WO 2005/058801, Ejemplo 1.47	20	55

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



donde

- 5 X₁ es halógeno;
 X₂ es CF₃, OCF₃, SCF₃, S(O)CF₃, S(O₂)CF₃, o SF₅, y
 Y es O, S, S(O) o S(O₂).
2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y es O, S o S(O₂).
3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y es O.
- 10 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y es S(O₂).
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde X₁ es Cl.
6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, donde X₂ es CF₃ de OCF₃
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde X₁ es Cl, X₂ es OCF₃ e Y es O, S, S(O) o S(O₂)
- 15 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida; o N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenox)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida; o N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxv}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida, o N-[1-ciano-2-(5-ciano-2-{2-cloro-4-trifluorometoxifenoxi}-fenoxi)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida.
- 20 9. El (1S)-enantiómero de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones hasta 8
10. Composición para el control de parásitos, el cual contiene como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, además de soportes y/o dispersantes.
11. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de una composición farmacéutica contra parásitos sobre animales de sangre caliente.