

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 375**

51 Int. Cl.:

A61K 31/166	(2006.01)	C07D 213/64	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)	C07D 213/61	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	C07C 317/32	(2006.01)
A61P 33/00	(2006.01)	C07C 323/62	(2006.01)
C07D 213/74	(2006.01)	C07C 235/60	(2006.01)
C07D 231/16	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
C07D 231/18	(2006.01)		
C07D 231/12	(2006.01)		
C07D 231/20	(2006.01)		
C07D 213/643	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2013 PCT/JP2013/073077**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14034751**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2013 E 13832194 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2891489**

54 Título: **Agente endoparasitocida y método para usarlo**

30 Prioridad:

30.08.2012 JP 2012189499

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

28.03.2018

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF TOKYO (50.0%)
3-1, Hongo 7-chome
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8654, JP y
NIHON NOHYAKU CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KITA, KIYOSHI;
SUWA, AKIYUKI;
ODA, MASATSUGU y
TANAKA, KOJI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 661 375 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

Agente endoparasiticida y método para usarlo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente endoparasiticida que comprende un derivado de carboxamida o una sal del mismo como ingrediente activo, y un método para combatir endoparásitos, que comprende administrar oral o parenteralmente el agente para combatir endoparásitos.

Antecedentes de la técnica

10 En general, la parasitosis es causada por la infestación de animales hospedadores con parásitos tales como protistas unicelulares (protozoos), helmintos multicelulares y artrópodos. Se informa que la incidencia de parasitosis en los países avanzados se ha reducido notablemente mediante la mejora de la higiene ambiental, pero a escala mundial, particularmente en los países en desarrollo, la parasitosis aún prevalece ampliamente y causa un daño tremendo.

15 En los últimos años, incluso en los países avanzados, ha habido una tendencia creciente en la incidencia de la parasitosis. Esto se debe en parte a la introducción de fuentes de infección por viajeros de larga o corta duración en el extranjero, y en parte a la infección parasitaria debido a la ingestión de alimentos importados, alimentos congelados, carne cruda, carne de pescado, etc., o a través de animales domésticos y mascotas. Otro problema es que la inmunodeficiencia causada por la administración masiva de inmunosupresores, fármacos contra el cáncer, etc., o por el SIDA, etc. permite usualmente que los parásitos no patógenos o poco patógenos expresen su patogenicidad y causen infección oportunista en los hospedadores.

20 Además, la parasitosis en animales domésticos, tales como cerdos, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos y aves domésticas, es un problema económico universal y serio. Es decir, la infección parasitaria de animales domésticos causa anemia, desnutrición, debilidad, pérdida de peso y daños graves en las paredes del tracto intestinal, los tejidos y los órganos, y puede provocar una disminución de la eficiencia y la productividad del alimento, lo que genera una gran pérdida económica. Por lo tanto, siempre se han deseado nuevos agentes endoparasiticida como un parasiticida, un antiprotozoario o agentes similares.

25 Se sabe que ciertas clases de derivados de carboxamida tienen actividad microbicida (véase la bibliografía de patentes 1 a 13). Además, se sabe que ciertos tipos de derivados de carboxamida son eficaces contra los nematodos que pueden dañar los productos agrícolas (véase la bibliografía de patentes 4 ó 5). Sin embargo, la bibliografía de patentes 1 a 13 no tiene ni descripción ni sugerencia de que los compuestos descritos sean eficaces contra los endoparásitos en animales tales como mamíferos y aves.

30 Además, se ha informado que los compuestos que inhiben la succinato-ubiquinona reductasa (complejo mitocondrial II), que es una de las enzimas respiratorias de los endoparásitos, pueden servir como un agente endoparasiticida (véase la bibliografía 1 no asociada a patentes), pero se desconoce si los derivados de carboxamida tienen un efecto inhibitorio sobre la succinato-ubiquinona reductasa (complejo mitocondrial II). Además, la bibliografía de patentes 1 a 13 no tiene ni descripción ni sugerencia sobre ninguna actividad inhibitoria de los derivados de carboxamida divulgados sobre la succinato-ubiquinona reductasa (complejo mitocondrial II).

La bibliografía de patentes 14 a 16 describe derivados de carboxamida útiles para combatir endoparásitos en un animal.

LISTA DE CITAS

40 Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: JP-A 01-151546

Bibliografía de patentes 2: WO 2007/060162

Bibliografía de patentes 3: JP-A 53-9739

Bibliografía de patentes 4: WO 2007/108483

45 Bibliografía de patentes 5: WO 2008/126922

Bibliografía de patentes 6: WO 2008/062878

Bibliografía de patentes 7: WO 2008/101975

Bibliografía de patentes 8: WO 2008/101976

Bibliografía de patentes 9: WO 2008/003745

Bibliografía de patentes 10: WO 2008/003746

Bibliografía de patentes 11: WO 2009/012998

Bibliografía de patentes 12: WO 2009/127718

Bibliografía de patentes 13: WO 2010/106071

5 Bibliografía de patentes 14: WO 2010/1081616

Bibliografía de patentes 15: WO 2011/018170

Bibliografía de patentes 16: WO 2005/023776

Bibliografía no asociada a patentes

Kiyoshi Kita, "Kansen (Infection)", Winter 2010, Vol. 40-4, 310-319.

10 Sumario de la invención

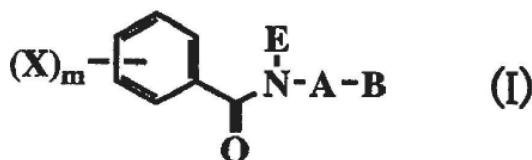
Problema técnico

En vista de las circunstancias descritas anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo agente endoparasiticida como un parasiticida, un antiprotozoario o agentes similares.

Solución al problema

15 Los presentes inventores llevaron a cabo una extensa investigación para salvar los problemas descritos anteriormente. Como resultado, los presentes inventores encontraron que un derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I) y una sal del mismo tienen un alto efecto endoparasiticida. Los presentes inventores llevaron a cabo además una gran cantidad de exámenes y luego completaron la presente invención. Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente.

20 [1] Un agente para uso en el control de endoparásitos en un animal, comprendiendo dicho agente un derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I):



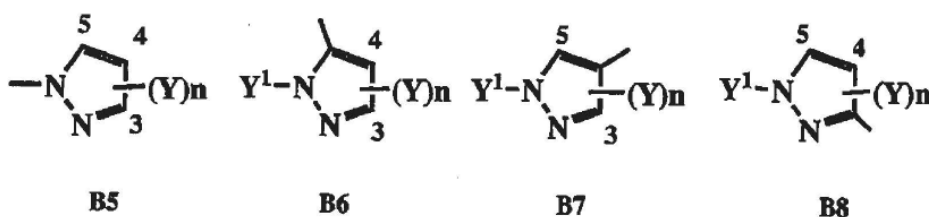
25 {en donde cada X puede ser igual o diferente, y representa un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆); un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; o un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo,

m representa un número entero de 0 a 5,

30 A representa un grupo alquileo de (C₁-C₈); o un grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆) y un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆), con la condición de que el grupo alquileo de (C₁-C₈) y el grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido se pueden modificar mediante incorporación, en la cadena de átomos de carbono, de al menos un grupo seleccionado de -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y -N(R)- (donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆), un grupo alquilo de (C₁-C₆)-carbonilo o un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo), y con la condición de que cuando el grupo alquileo o el grupo alquileo sustituido que tiene uno o más sustituyentes es un grupo alquileo de (C₃-C₆) o de (C₃-C₈), o un grupo alquileo de (C₂-C₆) o de (C₂-C₈) modificado por incorporación, en la cadena de átomos de carbono, de al menos un grupo seleccionado de -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y -N(R)- (donde R es como se definió anteriormente), A puede formar una estructura cíclica,

40 E representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-alquilo de (C₁-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-carbonilo; o un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo, y

B representa cualquiera de los restos representados por los siguientes B5 a B8:



(en donde cada Y puede ser igual o diferente, y representa un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆); un grupo alquenilo de (C₂-C₆); un grupo haloalquenilo de (C₂-C₆); un grupo alquinilo de (C₂-C₆); un grupo haloalquinilo de (C₂-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆); un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-alcoxi de (C₁-C₆); un grupo alqueniloxi de (C₂-C₆); un grupo haloalqueniloxi de (C₂-C₆); un grupo alquiniloxi de (C₂-C₆); un grupo haloalquiniloxi de (C₂-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo; un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-imino-alquilo de (C₁-C₃); un grupo alquilo de (C₃-C₃₀)-sililo; un grupo monoalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilamino; un grupo monohaloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilamino; un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo Z en el anillo; un grupo fenoxi; un grupo fenoxi sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo Z en el anillo; un grupo heterocíclico; un grupo heterocíclico sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo Z en el anillo; un grupo heterocicloxi; o un grupo heterocicloxi sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo Z en el anillo,

los sustituyentes del grupo Z son un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆); un grupo alquenilo de (C₂-C₆); un grupo haloalquenilo de (C₂-C₆); un grupo alquinilo de (C₂-C₆); un grupo haloalquinilo de (C₂-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆); un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo alqueniloxi de (C₂-C₆); un grupo haloalqueniloxi de (C₂-C₆); un grupo alquiniloxi de (C₂-C₆); un grupo haloalquiniloxi de (C₂-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo; y un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-imino-alquilo de (C₁-C₃),

Y¹ representa un grupo alquilo de (C₁-C₆),

n representa un número entero de 0 a 5, con la condición de que cuando n es un número entero de 2 a 5, dos grupos Y adyacentes pueden unirse conjuntamente para formar un grupo alquileno de (C₃-C₅); un grupo alquenileno de (C₃-C₅); un grupo alquilenoxi de (C₂-C₄); un grupo alquilenodioxo de (C₁-C₃); o un grupo haloalquilenodioxo de (C₁-C₃), y

los números en cada anillo representan posiciones en las que el anillo puede estar sustituido por Y y el enlace libre que se extiende desde cada anillo es un enlace entre A y B), o

una sal del mismo como ingrediente activo.

[2] El agente para uso en el control de endoparásitos de acuerdo con el apartado [1] anterior, en el que A es un grupo alquileno de (C₁-C₈); o un grupo alquilo de (C₁-C₈) sustituido que tiene uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆) y un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆).

[3] El agente para uso en el control de los endoparásitos según el anterior apartado [1],

en el que cada X puede ser el mismo o diferente, y es un átomo de halógeno; un grupo alquilo de (C₁-C₆); o un grupo haloalquilo de (C₁-C₆),

m es 1 ó 2,

A es un grupo alquileno de (C₁-C₈); o un grupo alquileno de (C₁-C₈) sustituido por un grupo alquilo de (C₁-C₆),

E es un átomo de hidrógeno,

B es B5,

cada Y puede ser el mismo o diferente, y es un átomo de halógeno; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆) en el anillo; un grupo fenoxi; un grupo fenoxi sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆) en el anillo, un grupo piridilo, un grupo piridilo sustituido que tiene

uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆) en el anillo, un grupo piridiloxi o un grupo piridiloxi sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆) en el anillo, y

5 n es un número entero de 1 a 3.

[4] El agente para uso en el control de endoparásitos de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [4], en el que dicho animal se selecciona del grupo que consiste en: ser humano, mamífero no humano, pájaro o pez.

[5] El agente para uso en el control de endoparásitos según cualquiera de los apartados [1] a [4], en el que dicho agente está configurado para una administración oral o parenteral.

10 [6] El agente para uso en el control de endoparásitos de acuerdo con los anteriores apartados [4] o [5], en el que el mamífero no humano es un animal doméstico.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un compuesto útil como agente endoparasiticida que sobresale en eficacia en comparación con la técnica convencional.

15 Descripción de las realizaciones

Las definiciones en el derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I) se describen a continuación. El "grupo alquileo de (C₁-C₈)" se refiere a un grupo alquileo lineal de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno, un grupo hexametileno, un grupo heptametileno, un grupo octametileno o grupo similar. El "grupo alquileo de (C₃-C₅)" se refiere a un grupo alquileo lineal de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno o grupo similar. En el "grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆) y un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆)," cada sustituyente puede ser el mismo o diferente, y puede estar unido a cualquier átomo de carbono en el grupo alquileo. La declaración "el grupo alquileo de (C₁-C₈) y el grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido pueden modificarse mediante la incorporación, en la cadena de carbono, de al menos un grupo seleccionado de -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y -N(R)- (donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆), un grupo alquilo de (C₁-C₆)-carbonilo o un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo)" significa que es posible formar un resto que es el mismo que el grupo alquileo (C₁-C₈) lineal no sustituido o sustituido antes mencionado, excepto por tener un grupo listado anteriormente unido a un átomo de carbono terminal o insertado entre átomos de carbono en el grupo alquileo. Los ejemplos específicos incluyen un grupo etileno, un grupo etileno-sulfonilo, un grupo etileno-sulfonilo, un grupo etileno-amino, un grupo propileno, un grupo propileno-sulfonilo, un grupo propileno-sulfonilo, un grupo propileno-amino, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-CH₂- y -CH₂-CH₂-NH-CH₂-.

El "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

35 El "grupo alquilo de (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo o similares. El "grupo haloalquilo de (C₁-C₆)" se refiere a grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo perfluoroetilo, un grupo hexafluoroisopropilo, un grupo perfluoroisopropilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2,3-dibromopropilo o similares. El "grupo cicloalquilo de (C₃-C₆)" se refiere a un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o similares.

45 El "grupo alqueno de C₂-C₆" se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo o grupos similares. El "grupo haloalqueno de (C₂-C₆)" se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo fluorovinilo, un grupo difluorovinilo, un grupo perfluorovinilo, un grupo 3,3-dicloro-2-propenilo, un grupo 4,4-difluoro-3-butenilo o grupos similares.

50 El "grupo alquino de (C₂-C₆)" se refiere a un grupo alquino lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo o grupos similares. El "grupo haloalquino de (C₂-C₆)" se refiere a un grupo alquino lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo fluorotinilo, un grupo perfluoropropinilo, un grupo 4,4,4-trifluoro-2-butinilo o grupos similares.

55 El "grupo alcoxi de (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo sec-butoxi, un

- grupo terc-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo n-hexiloxi o grupos similares. El "grupo haloalcoxi de (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo perfluoroetoxi, un grupo perfluoroisopropoxi, un grupo clorometoxi, un grupo bromometoxi, un grupo 1-bromoetoxi, un grupo 2,3-dibromopropoxi o grupos similares.
- El "grupo alcoxi de (C₁-C₆)-alcoxi de (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que tiene un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente en una posición sustituible, por ejemplo, un grupo metoximetoxi, un grupo etoximetoxi, un grupo 1-metoxietoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo 1-etoxietoxi, un grupo 2-etoxietoxi o grupos similares.
- El "grupo alcoxi de (C₁-C₆)-alquilo de (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que tiene un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente en una posición sustituible, por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo 1-metoxietilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 1-etoxietilo, un grupo 2-etoxietilo o grupos similares.
- El "grupo alqueniiloxi de (C₂-C₆)" se refiere a un grupo alqueniiloxi lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo propeniiloxi, un grupo buteniiloxi, un grupo penteniiloxi o grupos similares. El "grupo haloalqueniiloxi de (C₂-C₆)" se refiere a un grupo alqueniiloxi lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo fluoroviniloxi, un grupo difluoroviniloxi, un grupo perfluoroviniloxi, un grupo 3,3-dicloro-2-propeniiloxi, un grupo 4,4-difluoro-3-buteniiloxi o grupos similares.
- El "grupo alquiniiloxi de (C₂-C₆)" se refiere a un grupo alquiniiloxi lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo propiniiloxi, un grupo butiniiloxi, un grupo pentiniiloxi o grupos similares. El "grupo haloalquiniiloxi de (C₂-C₆)" se refiere a un grupo alquiniiloxi lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo fluoroetiniiloxi, un grupo perfluoropropiniiloxi, un grupo 4,4,4-trifluoro-2-butiniiloxi o grupos similares.
- El "grupo alquilo de (C₁-C₆)-tio" se refiere a un grupo alquiltio lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo n-butiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo n-pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo n-hexiltio o similares. El "grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-tio" se refiere a un grupo alquiltio lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbonos sustituido por uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo trifluorometiltio, un grupo difluorometiltio, un grupo perfluoroetiltio, un grupo perfluoroisopropiltio, un grupo clorometiltio, un grupo bromometiltio, un grupo 1-bromoetiltio, un grupo 2,3-dibromopropiltio o grupos similares.
- El "grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfino" se refiere a un grupo alquilsulfino lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilsulfino, un grupo etilsulfino, un grupo n-propilsulfino, un grupo isopropilsulfino, un grupo n-butilsulfino, un grupo sec-butilsulfino, un grupo terc-butilsulfino, un grupo n-pentilsulfino, un grupo isopentilsulfino, un grupo n-hexilsulfino o grupos similares. El "grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfino" se refiere a un grupo alquilsulfino lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo trifluorometilsulfino, un grupo difluorometilsulfino, un grupo perfluoroetilsulfino, un grupo perfluoroisopropilsulfino, un grupo clorometilsulfino, un grupo bromometilsulfino, un grupo 1-bromoetilsulfino, un grupo 2,3-dibromopropilsulfino o grupos similares.
- El "grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo" se refiere a un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo n-pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo n-hexilsulfonilo o grupos similares. El "grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo" se refiere a un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo difluorometilsulfonilo, un grupo perfluoroetilsulfonilo, un grupo perfluoroisopropilsulfonilo, un grupo clorometilsulfonilo, un grupo bromometilsulfonilo, un grupo 1-bromoetilsulfonilo, un grupo 2,3-dibromopropilsulfonilo o grupos similares.
- El "grupo alquilo de (C₁-C₆)-carbonilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo n-propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo n-butilcarbonilo, un grupo terc-butilcarbonilo o grupos similares.
- El "grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo o grupos similares.
- El "grupo trialquilo de (C₃-C₃₀)-sililo" se refiere a un grupo alquilsililo lineal o ramificado de 3 a 30 átomos de carbono en total, por ejemplo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo o grupos similares.

- El "grupo monoalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilamino" se refiere a un grupo monoalquilsulfonilamino lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino o grupos similares. El "grupo monohaloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilamino" se refiere a un grupo monoalquilsulfonilamino lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, un grupo trifluororoetilsulfonilamino o similares.
- 5 Ejemplos de estructuras cíclicas que A puede formar incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.
- El "grupo alqueniilo de (C₃-C₅)" se refiere a un grupo alqueniilo lineal o ramificado de 3 a 5 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces en el mismo, por ejemplo, un grupo propeniilo, un grupo 1-buteniilo, un grupo 2-buteniilo, un grupo penteniilo o grupos similares.
- 10 Ejemplos del "grupo alqueniilo de (C₂-C₄)" incluyen -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-C(CH₃)₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-.
- El "grupo alquilandioxi de (C₁-C₃)" se refiere a un grupo alquilandioxi de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O- o grupos similares. El "grupo haloalquilandioxi de (C₁-C₃)" se refiere a un grupo alquilandioxi de 1 a 3 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes entre sí, por ejemplo, -O-CF₂-O-, -O-CF₂-CF₂-O-, -O-CCl₂-O- o grupos similares.
- 15 El "grupo heterocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros o monocíclico no aromático de 3 ó 6 miembros que contiene, como átomos del anillo, uno o varios átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un oxígeno átomo, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno; y también se refiere a un grupo heterocíclico condensado formado por condensación de tal heterociclo monocíclico aromático o no aromático con un anillo de benceno o por condensación de tales heterociclos monocíclicos aromáticos o no aromáticos (los heterociclos pueden ser diferentes entre sí).
- 20 Ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, tales como furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo; y grupos heterocíclicos condensados aromáticos, tales como quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolotienilo y pirazolotriazinilo.
- 25 Ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos, tales como oxiranilo, tiranilo, aziridinilo, oxetanilo, tietanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, hexametilenoiminilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, dioxolilo, dioxolanilo, dihidrooxadiazolilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-óxido tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dióxido tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofurilo, dioxanilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidrotriazolilo y tetrahidrotriazolilo; y grupos heterocíclicos condensados no aromáticos, tales como dihidroindolilo, dihidroisindolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzodioxepinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrophthalazinilo.
- 30 Los ejemplos de una sal del derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I) incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como hidroclouros, sulfatos, nitratos y fosfatos; sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, fumaratos, maleatos, oxalatos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; y sales con una base inorgánica u orgánica tal como un ion de sodio, un ion de potasio, un ion de calcio y un ion trimetilamonio.
- 40 En el derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I), X es preferiblemente un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆); un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfinilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfinilo; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; o un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo, y particular y preferiblemente un átomo de halógeno; un grupo alquilo de (C₁-C₆); o un grupo haloalquilo de (C₁-C₆). M es particular y preferiblemente 1 ó 2.
- 45 A es preferiblemente un grupo alquileo de (C₁-C₈); o un grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido que tiene uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆) y un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆). También se prefiere que el grupo alquileo de (C₁-C₈) y el grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido se modifiquen por incorporación, en la cadena carbonada, de al menos un grupo seleccionado de -O-, -S-, -SO₂- y -N(R)- (donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆), un grupo alquilo de (C₁-C₆)-carbonilo o un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo). A es además preferiblemente un grupo alquileo de (C₁-C₈); o un grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido que tiene un grupo alquilo de (C₁-C₆) como sustituyente, y particular y preferiblemente un grupo etileno; o un grupo etileno sustituido con un grupo alquilo de (C₁-C₆). En el caso en el que A pueda formar una estructura cíclica, los ejemplos preferibles de la estructura cíclica incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, y el ciclopropano es particularmente preferido. El "caso en el que A pueda formar una estructura cíclica" abarca un caso en el que el grupo alquileo o el grupo alquileo sustituido que tiene uno o más sustituyentes es un grupo alquileo de (C₃-C₆) o de (C₃-C₈) o un grupo alquileo de (C₂-C₆) o de (C₂-C₈) modificado por incorporación, en la cadena carbonada, de al
- 50
- 55

menos un grupo seleccionado de -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y -N(R)- (donde R es como se definió anteriormente).

E es preferiblemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-alquilo de (C₁-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-carbonilo; o un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo, y particular y preferiblemente un átomo de hidrógeno.

5 B es preferiblemente cualquier resto seleccionado de B1 a B8, y particularmente preferiblemente B1, B2 o B5.

Y es preferiblemente un átomo de halógeno; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆); un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido que tiene, en el anillo, uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo haloalquilo de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo fenoxi; un grupo fenoxi sustituido que tiene, en el anillo, uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo piridilo; un grupo piridilo sustituido que tiene, en el anillo, uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo piridiloxi; o un grupo piridiloxi sustituido que tiene, en el anillo, uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo halo de (C₁-C₆). Y es particularmente preferiblemente un átomo de halógeno; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆); o un grupo fenilo sustituido que tiene, en el anillo, uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆). Y1 es preferiblemente un grupo alquilo de (C₁-C₆). n es preferiblemente un número entero de 1 a 3.

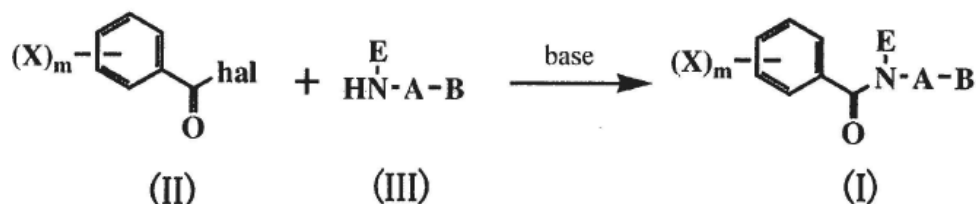
El derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I) puede tener uno o más centros quirales o dobles enlaces en la fórmula estructural, y puede existir como dos o más tipos de isómeros ópticos, diastereómeros e isómeros geométricos. Todas las mezclas de estos isómeros en cualquier relación también se incluyen en la presente invención.

The compound represented by the general formula (I) can be produced by Production Methods illustrated below.

Alternatively, the production of the compound can be achieved by the production method described in JP-A 01-151546, WO 2007/060162, JP-A 53-9739, WO 2007/108483, WO 2008/101975, WO 2008/062878, wo 2008/101976, wo 2008/003745, WO 2008/003746, WO 2009/012998, WO 2009/127718 or WO 2010/106071, the method described in Shin-Jikken Kagaku Kouza 14 (Maruzen, December 20, 1977), a modified method of the foregoing, or the like.

Alternativamente, la producción del compuesto se puede lograr mediante el método de producción descrito en los documentos JP-A 01-151546, WO 2007/060162, JP-A 53-9739, WO 2007/108483, WO 2008/101975, WO 2008/062878, WO 2008/101976, WO 2008/003745, WO 2008/003746, WO 2009/012998, WO 2009/127718 ó WO 2010/106071, el método descrito en Shin-Jikken Kagaku Kouza 14 (Maruzen, 20 de diciembre de 1977), un método modificado de los precedentes, o métodos similares.

Método de producción 1



(En la fórmula, X, A, E, B y m son como se definieron anteriormente, y hal representa un átomo de halógeno).

El derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I) se puede producir permitiendo que un haluro de ácido representado por la fórmula general (II) reaccione con una amina representada por la fórmula general (III) en presencia de una base en un disolvente inerte.

La temperatura de reacción en esta reacción es usualmente de -20 a 120°C, y el tiempo de reacción es usualmente de 0,2 a 24 horas. La amina representada por la fórmula general (III) se usa habitualmente en una cantidad molar de 0,8 a 5 veces en relación con el haluro de ácido representado por la fórmula general (II).

Los ejemplos de la base que se puede usar en la reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogeno-carbonato de sodio e hidrogeno-carbonato de potasio; acetatos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos

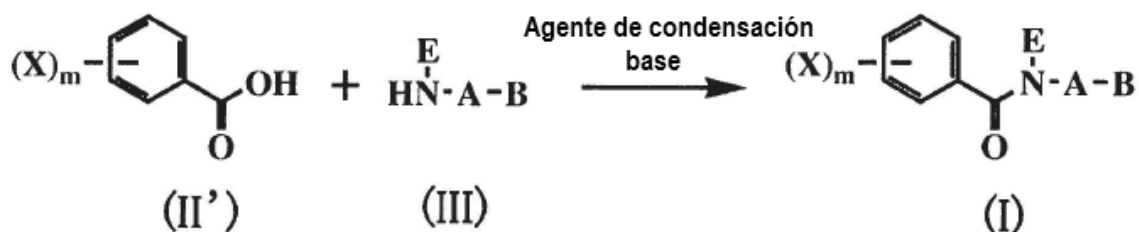
tales como t-butoxido de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio; aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina y dimetilaminopiridina. La base se usa habitualmente en una cantidad molar de 0,5 a 10 veces con respecto al haluro de ácido representado por la fórmula general (II).

- 5 La reacción puede realizarse con o sin un disolvente. Como disolvente, puede usarse cualquier disolvente a menos que inhiba marcadamente la reacción, y los ejemplos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y 2-propanol; éteres de cadena lineal o cíclicos tales como dietil éter, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, agua y ácido acético. Estos disolventes inertes pueden usarse solos o como una mezcla de dos o más tipos.

Después de finaliza la reacción, el compuesto de interés se aísla de la mezcla posterior a la reacción de acuerdo con un método habitual. Según sea necesario, el compuesto de interés se puede purificar por recristalización, cromatografía en columna, etc.

El haluro de ácido representado por la fórmula general (II) usado para la reacción se puede producir mediante el método descrito en la literatura conocida (por ejemplo, en los documentos WO 05/115994, WO 01/42223, WO 03/066609, WO 03/066610, WO 03/099803, WO 03/099804, WO 03/080628 o documentos similares) o un método modificado del mismo. La amina representada por la fórmula general (III) puede producirse por el método descrito en el documento WO 2007/108483, etc., o un método modificado del mismo.

Método de producción 2



(En la fórmula X, A, E, B y m son como se definieron anteriormente).

El derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I) se puede producir permitiendo que un derivado de ácido benzoico representado por la fórmula general (II') reaccione con una amina representada por la fórmula general (III) en presencia de un agente de condensación y una base en un disolvente inerte.

Ejemplos del agente de condensación utilizado en esta reacción incluyen fosfurocianidato de dietilo (DEPC), carbonildiimidazol (CDI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ésteres clorocarbónicos y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio. El agente de condensación se usa generalmente en una cantidad molar de 0,5 a 3 veces en relación con el derivado de ácido benzoico representado por la fórmula general (II').

La temperatura de reacción, el tiempo de reacción, la base, el disolvente, el método de aislamiento y parámetros similares están de acuerdo con los del Método de Producción 1.

Ejemplos representativos del derivado de carboxamida de fórmula general (I) que se han producido mediante el Método de Producción 1, 2 o métodos similares se muestran en la Tabla 1, pero la presente invención no se limita a los mismos. En la Tabla 1, "Ph" representa un grupo fenilo y "Py" representa un grupo piridilo. "B1" a "B8" son como se definieron anteriormente, y "A1" a "A7" representan los restos que se muestran a continuación. La propiedad física se refiere a un punto de fusión (°C) o un índice de refracción nD.

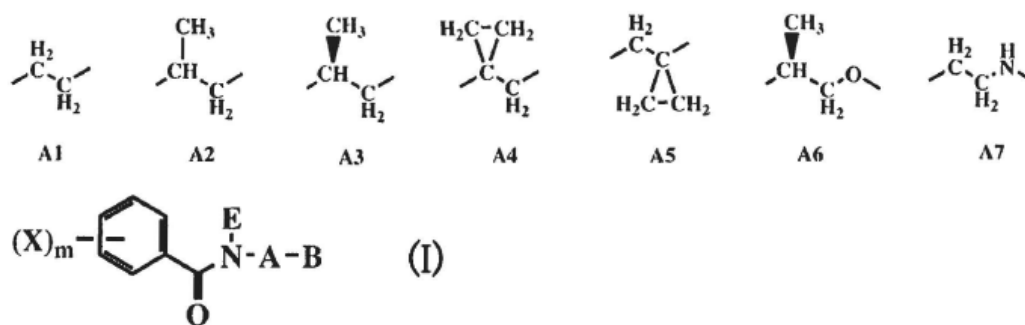


Tabla 1. Compuestos de fórmula (I) en los que B es B1 o B2 y son ejemplos de referencia.

No.	(X) _m	E	A	B	(Y) _n , Y ¹	Propiedad física
1	2-CF ₃	H	A3	B5	3-Cl-5-CF ₃	88-89
2	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -5-Cl	66-67
3	2-CF ₃	H	A3	B5	3,5-Cl ₂ -4-Br	115
4	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -4,5-Cl ₂	114-119
5	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -5-Br	95-97
6	2-CF ₃	H	A3	B5	3-Cl-4-Br-5-CF ₃	135-136
7	2-CF ₃	H	A3	B5	3-Cl-4-Br-5-CF ₃	128-129
8	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(4-Cl-Ph)-4-Br	Pasta
9	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(4-F-Ph)-4-Br	nD=1,5470 (26,0°C)
10	2-CH ₃	H	A3	B5	3-Cl-5-CF ₃	117-120
11	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -4,5-Br ₂	121-124
12	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -4,5-Cl ₂	114-119
13	2-CH ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -4,5-Cl ₂	121-122
14	2-CF ₃	H	A3	B5	3,4,5-Br ₃	137-138
15	2-CH ₃	H	A3	B5	3,4,5-Cl ₃	129
16	2-Cl	H	A3	B5	3-Cl-5-CF ₃	92-94
17	2-Br	H	A3	B5	3-Cl-5-CF ₃	91-92
18	2-CF ₃	H	A3	B5	3-SCH ₃ -5-CF ₃	109-110
19	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(4-Cl-Ph)-4-Cl	Pasta
20	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(2,4-Cl ₂ -Ph)-4-Br	Pasta
21	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(Py-4-il)-4,5-Br ₂	167
22	2-CF ₃	H	A1	B6	3-CF ₂ CF ₂ CF ₃	128-129
23	2-CF ₃	H	A6	B2	3-Cl-5--CF ₃	118-119
24	2-CF ₃	H	A7	B2	3-Cl-5--CF ₃	114-116
25	2-CF ₃	H	A6	B6	1-CH ₃ -3-CF ₃	81,8-82,5
26	2-CF ₃	H	A1	B1	2-Cl-4-O(3-Cl-5-CF ₃ -Py-2-il)	135,7-137,2

27	2-CF ₃	H	A1	B1	2-Cl-4-SOCH ₃	128,9-129,6
28	2-SCH ₃	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	106-108
29	2-SOCH ₃	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	109-110
30	2-SO ₂ CH ₃	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	128-142
31	2-SHCF ₂	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	103
32	2-OCF ₃	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	88-90
33	2-OH-3-NO ₂	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	169-170
34	2-Cl	H	A1	B2	3-Cl-5--CF ₃	95-96
35	2-Br	H	A1	B2	3-Cl-5--CF ₃	104-106
36	2-I	H	A1	B2	3-Cl-5--CF ₃	128-129
37	2-CH ₃	H	A1	B2	3-Cl-5--CF ₃	107-109
38	4-CF ₃	H	A1	B2	3-Cl-5--CF ₃	151-152
39	2,6-F ₂	H	A1	B2	3-Cl-5--CF ₃	98-99
40	2,6-Cl ₂	H	A1	B2	3-Cl-5--CF ₃	110-11
41	2-CF ₃	H	A1	B1	3-OCF ₂ O-4	Pasta
42	2-I	H	A3	B5	3,4-Cl ₂ -5--CF ₃	Pasta

El agente endoparasitocida de la presente invención tiene un excelente efecto anti-endoparásito y ejerce un efecto de control apropiado contra los endoparásitos. El animal para el que se puede usar el agente endoparasitocida de la presente invención es un ser humano, un animal de especies de mamíferos no humanas o de especies de aves y un pez. Ejemplos de miembros de las especies de mamíferos no humanas incluyen animales domésticos, tales como cerdos, caballos, ganado, ovejas, cabras, conejos, camellos, búfalos de agua, ciervos, visones y chinchillas; animales de compañía, tales como perros, gatos y monos; y animales experimentales, tales como ratas, ratones, hámsteres dorados y conejillos de Indias. Miembros ejemplo de las especies de aves incluyen aves domésticas, tales como pollos, patos, patos aigamo (cruces de patos silvestres y domésticos), codornices, patos domésticos, gansos y pavos. Miembros ejemplos de los peces incluyen peces de granjas tales como el pez payaso, el gran medregal, el besugo, la lubina japonesa, el lenguado oliváceo, el pez globo japonés, el pez gato rayado, el medregal de cola amarilla, el pez cuchillo moteado, la cobia y el atún rojo del Pacífico; y peces de granjas de agua dulce como el pez dulce, el salmón cereza, el carbonero, la carpa, el carpín y la trucha arcoiris.

Los endoparásitos humanos contra los que el agente endoparasitocida de la presente invención es eficaz se clasifican aproximadamente en protozoos y helmintos. Ejemplos de los protozoos incluyen, pero no están limitados a, Rizópodos, tales como *Entamoeba histolytica*; Mastigóforos, tales como *Leishmania*, *Trypanosoma* y *Trichomonas*; Esporozoos, tales como *Plasmodium* y *Toxoplasma*; y Cilióforos, tales como *Balantidium coli*. Ejemplos de los helmintos incluyen, pero no se limitan a, Nemátodos, tales como *Ascaris lumbricoides*, *Anisakis*, *Toxocara canis*, *Trichostrongylus* spp., *Enterobius vermicularis*, anquilostomas (por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Ancylostoma braziliense*, etc.), *Angiostrongylus* spp., *Gnathostoma* spp., gusanos filariales (filaria, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Dracunculus medinensis*, *Strongyloides stercoralis*; etc.), *Onchocerca volvulus*, *Trichinella spiralis* y Acanocéfalos, tales como *Macracanthorhynchus hirudinaceus*; Gordiacea, tales como Gordioidea; Hirudinea, tales como *Hirudo nipponia*; Tremátodos, tales como *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis*, *Heterophyes heterophyes*, *Fasciola* spp. y *Paragonimus* spp.; y Céstodos, tales como *Diphyllobothrium latum*, *Sparganum mansoni*, *Sparganum proliferum*, *Diplogonoporus grandis*, Taeniidae (por ejemplo, *Taeniarrhynchus saginatus*, *Taenia solium*, *Echinococcus*, etc.), *Hymenolepis* spp., *Dipylidium caninum*, *Mesocestoides lineatus*, *Bertiella* spp. y *Nybelinia surmenicola*.

Los endoparásitos de mamíferos no humanos y de aves contra los que el agente endoparasitocida de la presente invención es eficaz se clasifican aproximadamente en protozoos y helmintos. Ejemplos de los protozoos incluyen, pero no están limitados a, Apicomplejos, tales como Coccidios (por ejemplo, *Eimeria*, *Isospora*, *Toxoplasma*, *Neospora*, *Sarcocystis*, *Besnoitia*, *Hammondia*, *Cryptosporidium*, *Caryospora*, etc.), Hemosporidios (por ejemplo, *Leucocytozoon*, *Plasmodium*, etc.), Piroplasmas (por ejemplo, *Theileria*, *Anaplasma*, *Eperythrozoon*, *Haemobartonella*, *Ehrlichia*, etc.), y otros (por ejemplo, *Hepatoozoon*, *Haemogregarina*, etc.); Microspora, tales como

Encephalitozoon y *Nosema*; Mastigóforos, tales como Trypanosomatina (por ejemplo, *Trypanosoma*, *Leishmania*, etc.), Trichomonadida (por ejemplo, *Chilomastix*, *Trichomonas*, *Monocercomonas*, *Histomonas*, etc.), y Diplomonadida (por ejemplo, *Hexamita*, *Giardia*, etc.); Sarcodina, tales como Amoebida (por ejemplo, *Entamoeba histolytica* (*Entamoeba*) etc.); y Cilióforos, tales como *Balantidium coli* (*Balantidium*), *Buxtonella* y *Entodinium*.

- 5 Ejemplos de los helmintos incluyen, pero no están limitados a, Nemátodos, tales como Ascarídidos (por ejemplo, *Ascaris suum* (*Ascaris*), *Toxocara canis* y *Toxocara cati* (*Toxocara*), *Toxascaris leonina* (*Toxascaris*), *Parascaris equorum* (*Parascaris*), *Ascaridia galli* (*Ascaridia*), *Heterakis gallinarum* (*Heterakis*), *Anisakis*, etc.), Oxiúridos (por ejemplo, *Oxyuris equi* (*Oxyuris*), *Passalurus ambiguus* (*Passalurus*), etc.), Estrongilidos (por ejemplo, *Strongylus vulgaris* (*Strongylus*), *Haemonchus contortus* (*Haemonchus*), *Ostertagia ostertagi* (*Ostertagia*), *Trichostrongylus colubriformis* (*Trichostrongylus*), *Cooperia punctata* (*Cooperia*), *Nematodirus filicollis* (*Nematodirus*), *Hyostromylus rubidus* (*Hyostromylus*), *Oesophagostomum radiatum* (*Oesophagostomum*), *Chabertia ovina* (*Chabertia*), *Ancylostoma caninum* (*Ancylostoma*), *Uncinaria stenocephala* (*Uncinaria*), *Necator americanus* (*Necator*), *Bunostomum phlebotomum* (*Bunostomum*), *Dictyocaulus viviparus* (*Dictyocaulus*), *Metastrongylus elongatus* (*Metastrongylus*), *Filaroides hirthei* (*Filaroides*), *Aelurostrongylus abstrusus* (*Aelurostrongylus*), *Angiostrongylus cantonensis* (*Angiostrongylus*), *Syngamus trachea* (*Syngamus*), *Stephanurus dentatus* (*Stephanurus*), etc.), Rabdítidos (por ejemplo, *Strongyloides stercoralis* (*Strongyloides*), *Micronema*, etc.), Spirurida (por ejemplo, *Thelazia rhodesi* (*Thelazia*), *Oxyspirura mansoni* (*Oxyspirura*), *Spirocerca lupi* (*Spirocerca*), *Gongylonema pulchrum* (*Gongylonema*), *Draschia megastoma* (*Draschia*), *Habronema microstoma* (*Habronema*), *Ascarops strongylina* (*Ascarops*), *Physaloptera praeputialis* (*Physaloptera*), *Gnathostoma spinigerum* (*Gnathostoma*), etc.), Filariida (por ejemplo, *Dirofilaria immitis* (*Dirofilaria*), *Setaria equina* (*Setaria*), *Dipetalonema*, *Parafilaria multipapillosa* (*Parafilaria*), *Onchocerca cervicalis* (*Onchocerca*), etc.), y Enoplida (por ejemplo, *Parafilaria bovicola* (*Parafilaria*), *Stephanofilaria okinawaensis* (*Stephanofilaria*), *Trichuris vulpis* (*Trichuris*), *Capillaria bovis* (*Capillaria*), *Trichosomoides crassicauda* (*Trichosomoides*), *Trichinella spiralis* (*Trichinella*), *Diectophyma renale* (*Diectophyma*), etc.); Tremátodos, tales como *Fasciola* (por ejemplo, *Fasciola hepatica* (*Fasciola*), *Fasciolopsis buski* (*Fasciolopsis*), etc.), *Paramphistomatidae* (por ejemplo, *Homalogaster paloniae* (*Homalogaster*), etc.), *Dicrocoelata* (por ejemplo, *Eurytrema pancreaticum* (*Eurytrema*), *Dicrocoelium dendriticum* (*Dicrocoelium*), etc.), *Diplostomata* (por ejemplo, *Pharyngostomum cordatum* (*Pharyngostomum*), *Alaria*, etc.), *Echinostomata* (por ejemplo, *Echinostoma hortense* (*Echinostoma*), *Echinocasmus*, etc.), *Troglorematoidea* (por ejemplo, *duelas del pulmón* (*Paragonimus*), *Nanophyetus salmincola* (*Nanophyetus*), etc.), *Opistorquídeos* (por ejemplo, *Clonorchis sinensis* (*Clonorchis*), etc.), *Heterófidos* (por ejemplo, *Heterophyes heterophyes* (*Heterophyes*), *Metagonimus yokogawai* (*Metagonimus*), etc.), *Plagiorchiida* (por ejemplo, *Prosthogonimus ovatus* (*Prosthogonimus*) etc.), y *Schistosomatidae* (por ejemplo, *Schistosoma japonicum* (*Schistosoma*) etc.); Céstodos, tales como *Pseudophyllidea* (por ejemplo, *Diphyllobothrium nihonkaiense* (*Diphyllobothrium*), *Spirometra erinacei* (*Spirometra*), etc.), y *Cyclophyllidea* (por ejemplo, *Anoplocephala perfoliata* (*Anoplocephala*), *Paranoplocephala mamillana* (*Paranoplocephala*), *Moniezia benedeni* (*Moniezia*), *Dipylidium caninum* (*Dipylidium*), *Mesocestoides lineatus* (*Mesocestoides*), *Taenia pisiformis* y *Taenia hydatigena* (*Taenia*), *Hydatigera taeniaeformis* (*Hydatigera*), *Multiceps multiceps* (*Multiceps*), *Echinococcus granulosus* (*Echinococcus*), *Echinococcus multilocularis* (*Echinococcus*), *Taenia solium* (*Taenia*), *Taeniarhynchus saginatus* (*Taeniarhynchus*), *Hymenolepis diminuta* (*Hymenolepis*), *Vampirolepis nana* (*Vampirolepis*), *Railletina tetragona* (*Railletina*), *Amoebotaenia sphenoides* (*Amoebotaenia*), etc.); *Acanthocephala*, tales como *Macracanthorhynchus hirudinaceus* (*Macracanthorhynchus*) y *Moniliformis moniliformis* (*Moniliformis*); *Linguatulida*, tales como *Linguatula serrata* (*Linguatula*); y otros varios parásitos.

En diferentes designaciones, los ejemplos de los helmintos incluyen, pero no se limitan a, Nemátodos, tales como Enóplidos (por ejemplo, *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichosomoides* spp., *Trichinella* spp., etc.), Rabdítidos (por ejemplo, *Micronema* spp., *Strongyloides* spp., etc.), Estrongilidos (por ejemplo, *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyalocephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclocercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp., *Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostoma* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *Protostrongylus* spp., *Neostromylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumostromylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphostromylus* spp., *Parelaphostromylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyostromylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp., etc.).

Oxiúridos (por ejemplo, *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspicularis* spp., *Heterakis* spp., etc.), Ascáridos (por ejemplo, *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp., etc.), Espirúridos (por ejemplo, *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp., etc.), y Filáridos (por ejemplo, *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp., etc.);

Acantocéfalos (por ejemplo, *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp., etc.); Tremátodos que incluyen subclases, tales como Monogéneos (por ejemplo, *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp., etc.) y Digéneos (por ejemplo, *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austrobilharzia* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Leucochloridium* spp., *Brachylaima* spp., *Echinostoma* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinocasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola*

spp., *Fascioloides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum* spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocyle* spp., *Fiscoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catantropis* spp., *Plagiorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytoma* spp., *Troglorema* spp., *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp., *Clonorchis* spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp., etc.);

Céstodos, tales como Pseudophyllidea (por ejemplo, *Diphylobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Lígula* spp., *Bothridium* spp., *Diplogonoporus* spp., etc.), y Ciclofilídeos (por ejemplo, *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosomsa* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andyra* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis* spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp., etc.); y otros incluyendo parásitos que pertenecen a los Acanocéfalos y los Linguatulidos.

Ejemplos de parásitos de los peces incluyen parásitos de la piel, tales como *Neobenedenia girellae*, *Benedenia seriola*, *Benedenia sekii*, *Benedenia hoshinai*, *Benedenia epinepheli*, *Benedenia girellae*, *Anoplodiscus tai* sp. nov., *Anoplodiscus spari*, *Caligus lalandei*, *Caligus longipedis* y *Pseudocaligus fugu*; y parásitos branquiales, tales como *Heteraxine heterocerca*, *Zeuxapta japonica*, *Bivagina tai*, *Heterobothrium okamotoi*, *Heterobothrium tetrodonis*, *Neoheterobothrium hirame* y *Caligus spinosus*. También están incluidos *Dactylogyrus*, *Pseudodactylogyrus*, *Tetraonchus*, *Gyrodactylus*, *Benedenia*, *Neobenedenia* y *Anoplodiscus*; *Polyopisthocotylea*, tales como *Microcotyle*, *Bivagina*, *Heteraxine*, *Heterobothrium*, *Neoheterobothrium* y *Eudiplozoon*; Tremátodos, tales como *Diplostomum*, *Galactosomum* y *Paradeontacylix*; y Cestoidea, tales como *Bothriocephalus* y *Proteocephalus*. También están incluidos los Nematodos, tales como *Anguillicoloides*, *Philometra* y *Philometroides*; *Acanthocephala*, tales como *Acanthocephalus* y *Longicollum*; *Bivalvia* (a class of the phylum Mollusca), tales como *Margaritifera*; *Hirudinea* (una clase del filo Anélidos), tales como *Limnotrachelobdella*; y *Crustáceos* (un subfilo del filo Artrópodos), tales como *Ergasi us*, *Lernaea*, *Caligus*, *Argulus*, *Bromolochus*, *Chondrocausus*, *Lepeoph theirus* (por ejemplo, *L. salmonis* etc.), *Elythrophora*, *Dichelestinum*, *Lamproglanz*, *Hatschekia*, *Legosphilus*, *Symphodus*, *Ceudrolasus*, *Pseudoscymnus*, *Lernaeocera*, *Pennella*, *Achthales*, *Basanistes*, *Salmincola*, *Brachiella*, *Epibrachiella* y *Pseudotrachelestes*. Además, están incluidos *Ergasilidae*, *Bromolochidae*, *Chondracanthidae*, *Caligidae*, *Dichelestidae*, *Phyllichthyidae*, *Pseudocycnidae*, *Lernaeidae*, *Lernaeopodidae*, *Sphyridae*, *Cercopidae*, *Copepodae* (por ejemplo, *Cyclops*, piojos del pescado, etc.), *Branchiuriae* (carp lice), que incluye la familia *Argulidae* que contiene el género *Argulus*, *Cirripediae* (por ejemplo, *cirripedes*, barnacles, etc.) y *Ceratothoa gaudichaudii*. Además, están incluidos *Ciliophora*, tales como los agentes causantes de la enfermedad de las manchas blancas (*Ichthyophthirius multifiliis* y *Cryptocaryon irritans*), *Trichodina* sp., *Chilodonella* sp., *Brooklynella hostilis* que perteneces a la clase *Kinetofragminophorea*, y *scuticociliates* (*Uronema marinum*, *Philasterides dicentrarchi*, *Miamiensis avidus*, *Uronema nigricans* y *Uronema* sp.).

El agente endoparasitocida de la presente invención es eficaz contra parásitos que viven en el cuerpo de un huésped intermedio o final, pero también contra parásitos que viven en el cuerpo de un huésped reservorio. El derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I) es eficaz en cada etapa de desarrollo de parásitos. Por ejemplo, en el caso de los protozoos, el compuesto es efectivo contra sus quistes, formas prequisticas y trofozoítos; formas esquizontes y ameboides en la etapa asexual; gametocitos, gametos y cigotos en la etapa sexual; esporozoítos; etc. En el caso de los nematodos, el compuesto es efectivo contra sus huevos, larvas y adultos. El compuesto de la presente invención es capaz no solo de combatir parásitos en el cuerpo vivo, sino también de prevenir la infección parasitaria mediante la aplicación al entorno como una ruta de infección. Por ejemplo, infección transmitida por el suelo, es decir, infección por el suelo de los campos de cultivo y parques; infección percutánea por el agua de ríos, lagos, marismas, arrozales, etc.; infección oral por las heces de animales tales como perros y gatos; infección oral por peces de agua salada, peces de agua dulce, crustáceos, mariscos, carne cruda de animales domésticos, etc.; infección por mosquitos, tábanos, moscas, cucarachas, ácaros, pulgas, piojos, insectos asesinos, ácaros trombiculídeos, etc.; y se puede evitar que ocurran infecciones similares.

El agente endoparasitocida de la presente invención se puede administrar como un producto farmacéutico para el tratamiento o prevención de la parasitosis en seres humanos, animales de especies de mamíferos no humanos o especies de aves y peces. El modo de administración puede ser la administración oral o parenteral. En el caso de la administración oral, el agente endoparasitocida de la presente invención se puede administrar, por ejemplo, como una cápsula, un comprimido, una píldora, un polvo, un gránulo, un gránulo fino, un polvo, un jarabe, una preparación revestida entéricamente, una suspensión o una pasta, o después de mezclarse en una bebida líquida o pienso para animales. En el caso de la administración parenteral, el agente endoparasitocida de la presente invención se puede administrar en una forma de dosificación que permita una absorción por la mucosa o percutánea sostenida, por ejemplo, como una inyección, una infusión, un supositorio, una emulsión, una suspensión, una gota, un ungüento, una crema, una disolución, una loción, una pulverización, un aerosol, una cataplasma o una cinta.

En el caso en el que el agente endoparasitocida de la presente invención se usa como un producto farmacéutico para seres humanos, animales de especies de mamíferos no humanos o especies de aves y peces, la cantidad óptima (cantidad efectiva) del ingrediente activo varía con el propósito (tratamiento o prevención), el tipo de parásito infeccioso, el tipo y la gravedad de la infección, la forma de dosificación, etc., pero en general, la dosis diaria oral está en el rango de aproximadamente 0,0001 a 10000 mg/kg de peso corporal y la dosis diaria parenteral está en el

rango de aproximadamente 0,0001 a 10000 mg/kg de peso corporal, y dicha dosis se puede administrar como una dosis única o en dosis múltiples.

La concentración del ingrediente activo en el agente endoparasiticida de la presente invención es generalmente de aproximadamente 0,001 a 100% en masa, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 99% en masa, y más preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 20% en masa. El agente endoparasiticida de la presente invención puede ser una composición que puede administrarse directamente, o una composición altamente concentrada que se usa para la administración después de diluirse a una concentración adecuada.

Con el fin de reforzar o complementar el efecto del agente endoparasiticida de la presente invención, es posible un uso combinado con cualquier agente endoparasiticida existente. En tal uso combinado, dos o más ingredientes activos se pueden mezclar y formular en una preparación antes de la administración, o dos o más preparaciones diferentes se pueden administrar por separado.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se ilustrará en detalle mediante ejemplos de formulación y ejemplos de ensayo del agente endoparasiticida de la presente invención, pero el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos de formulación y ejemplos de ensayo.

En los Ejemplos, la o las "partes" se refieren parte o partes en peso.

Ejemplo de formulación 1 (emulsión)

Diez partes del derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I), 6 partes de Sorpol 3558 (tensioactivo, fabricado por Toho Chemical Industry) y 84 partes de Solvesso 150 (fabricado por Exxon) se mezclan uniformemente con agitación para dar una emulsión.

Ejemplo de formulación 2 (pomada)

Una parte del derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I), 50 partes de cera blanca de abejas y 49 partes de vaselina blanca se mezclan bien para dar una pomada.

Ejemplo de formulación 3 (comprimido)

Dos partes del derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I), 10 partes de aceite vegetal (aceite de oliva), 3 partes de celulosa cristalina, 20 partes de carbono blanco y 65 partes de caolín se mezclan bien y se comprimen para dar un comprimido.

Ejemplo de formulación 4 (inyección)

Se mezclan diez partes del derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I), 10 partes de propilenglicol para uso como aditivo alimentario y 80 partes de aceite vegetal (aceite de maíz) para dar una inyección.

Ejemplo de formulación 5 (disolución)

Cinco partes del derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I), 20 partes de tensioactivo y 75 partes de agua de intercambio iónico se mezclan bien para dar una disolución.

Ejemplo de ensayo 1 (medición in vitro de la actividad inhibidora sobre succinato-ubiquinona reductasa de *Ascaris suum* (complejo mitocondrial II))

A una solución que contiene fosfato de potasio 50 mM (pH 7,4) y monolaurato de sacarosa al 0,1% (p/v), se añadió una ubiquinona-2 (UQ₂) aceptora de electrones en una concentración final de 60 μM, y la mezcla se dejó reposar a 25°C durante 20 minutos. A ésta se añadieron cianuro de potasio (concentración final: 2 mM) y mitocondrias preparadas a partir de *Ascaris suum* adultos de músculo, y se realizó una mezcla completa. A partes alícuotas de la mezcla se añadió un inhibidor a ensayar en diversas concentraciones, y las mezclas se dejaron reposar a 25°C durante 3 minutos. La reacción enzimática se inició mediante la adición de succinato de potasio (concentración final: 10 mM). La actividad enzimática se calculó basándose en la medición del cambio en la absorbancia a 278 nm de UQ₂ ($\epsilon = 1,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), y se determinó el IC₅₀ a partir de la gráfica del porcentaje de inhibición frente a la concentración del inhibidor. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto No.	Valor IC ₅₀ (A) para <i>Ascaris suum</i>	Compuesto No.	Valor IC ₅₀ (A) para <i>Ascaris suum</i>
1	5,2 nM	27	260 nM
3	1,4 nM	28	1,2 nM
4	1,9 nM	31	8,2 nM
5	5,8 nM	32	48 nM
6	2,0 nM	34	2,1 nM
7	1,7 nM	35	2,3 nM
14	1,8 nM	36	1,2 nM
18	3,1 nM	37	2,6 nM
23	1,8 nM	39	5,3 nM
24	11 nM	40	39 nM
26	1,4 nM	42	2,5 nM

5 Como queda claro a partir de los resultados en la Tabla 2, los derivados de carboxamida representados por la fórmula general (I) y sus sales mostraron una fuerte actividad inhibidora sobre la succinato-ubiquinona reductasa parasitaria (complejo mitocondrial II) (valores IC₅₀: 1,2 a 260 nM). Por lo tanto, los derivados de carboxamida y sus sales son muy activos en el control de parásitos.

Ejemplo de ensayo 2 (ensayo de actividad *in vivo* en nemátodos *Haemonchus*)

10 En una placa de 96 pocillos, se mantuvieron veinte larvas en etapa L1 (*Haemonchus contortus*) por pocillo, de manera que pudieran moverse libremente, y disoluciones de los compuestos de la presente invención en concentraciones predeterminadas en DMSO (la concentración final de DMSO fue 0,78% (v/v)) se añadieron a razón de 0,5 µL/pocillo cada una. La placa se mantuvo en las condiciones de 27°C/HR 95% durante 4 días. Se examinó la capacidad motora de las larvas y se determinó la concentración requerida para una inhibición del 50% de la capacidad motora (EC₅₀). En base al valor EC₅₀, la actividad contra los nemátodos *Haemonchus* se calificó de acuerdo con el criterio que se muestra a continuación. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

15 Criterio de calificación

A: El valor de EC₅₀ es inferior que 0,5 ppm.

B: El valor de EC₅₀ es 0.5 ppm o mayor, pero menor que 5 ppm.

C: El valor de EC₅₀ es de 5 ppm o mayor.

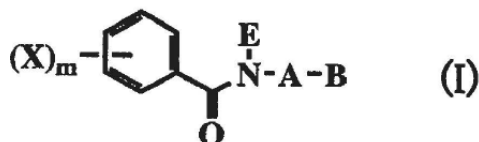
Tabla 3

Compuesto No.	Calificación	Compuesto No.	Calificación
1	A	24	A
2	A	25	B
3	A	26	A
4	A	27	B
5	A	28	A
7	A	32	A
10	B	36	A
23	A		

5 Como queda claro a partir de los resultados de la Tabla 3, los derivados de carboxamida representados por la fórmula general (I) y sus sales se clasificaron como B o superiores en el ensayo *in vivo* usando nemátodos *Haemonchus*. Por lo tanto, los derivados de carboxamida y sus sales también tienen una fuerte y alta actividad *in vivo* en el control de parásitos.

REIVINDICACIONES

1. Un agente para uso en el control de endoparásitos en un animal, comprendiendo dicho agente un derivado de carboxamida representado por la fórmula general (I):



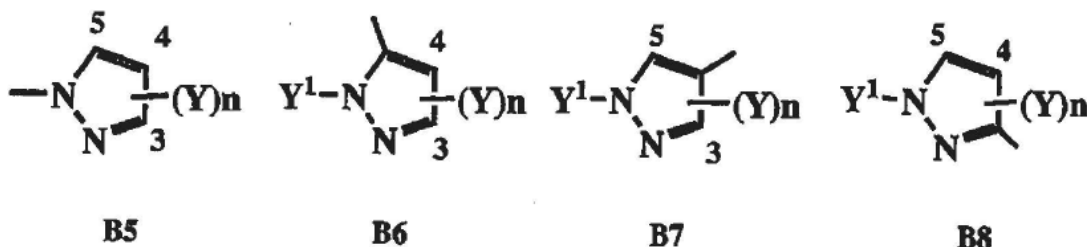
5 {en donde cada X puede ser igual o diferente, y representa un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo amino; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆); un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; o un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo,

10 m representa un número entero de 0 a 5,

A representa un grupo alquileo de (C₁-C₈); o un grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆) y un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆), con la condición de que el grupo alquileo de (C₁-C₈) y el grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido se pueden modificar mediante incorporación, en la cadena de átomos de carbono, de al menos un grupo seleccionado de -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y -N(R)- (donde R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆), un grupo alquilo de (C₁-C₆)-carbonilo o un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo), y con la condición de que cuando el grupo alquileo o el grupo alquileo sustituido que tiene uno o más sustituyentes es un grupo alquileo de (C₃-C₆) o de (C₃-C₈), o un grupo alquileo de (C₂-C₆) o de (C₂-C₈) modificado por incorporación, en la cadena de átomos de carbono, de al menos un grupo seleccionado de -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y -N(R)- (donde R es como se definió anteriormente), A puede formar una estructura cíclica,

E representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-alquilo de (C₁-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-carbonilo; o un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo, y

B representa cualquiera de los restos representados por los siguientes B5 a B8:



25 (en donde cada Y puede ser igual o diferente, y representa un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆); un grupo alqueno de (C₂-C₆); un grupo haloalqueno de (C₁-C₆); un grupo alqueno de (C₂-C₆), un grupo haloalqueno de (C₂-C₆); un grupo alquino de (C₂-C₆); un grupo haloalquino de (C₂-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆); un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-alcoxi de (C₁-C₆); un grupo alqueno de (C₂-C₆); un grupo haloalqueno de (C₂-C₆); un grupo alquino de (C₂-C₆); un grupo haloalquino de (C₂-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo; un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-imino-alquilo de (C₁-C₃); un grupo alquilo de (C₃-C₃₀)-sililo; un grupo monoalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilamino; un grupo monohaloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilamino; un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo Z en el anillo; un grupo fenoxi; un grupo fenoxi sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo Z en el anillo; un grupo heterocíclico; un grupo heterocíclico sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo Z en el anillo; un grupo heterocíclico; o un grupo heterocíclico sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo Z en el anillo,

40 los sustituyentes del grupo Z son un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆); un grupo alqueno de (C₂-C₆); un grupo haloalqueno de (C₂-C₆); un grupo alquino de (C₂-C₆); un grupo haloalquino de (C₂-C₆); un grupo alcoxi de (C₁-C₆); un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆); un grupo alqueno de (C₂-C₆); un grupo haloalqueno de (C₂-C₆); un grupo alquino de (C₂-C₆); un grupo haloalquino de (C₂-C₆); un grupo alquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-tio; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfínilo; un grupo alquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo; un grupo haloalquilo de (C₁-C₆)-sulfonilo;

sulfonilo; un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-carbonilo; y un grupo alcoxi de (C₁-C₆)-imino-alquilo de (C₁-C₃),

Y¹ representa un grupo alquilo de (C₁-C₆),

5 n representa un número entero de 0 a 5, con la condición de que cuando n es un número entero de 2 a 5, dos grupos Y adyacentes pueden unirse conjuntamente para formar un grupo alquileo de (C₃-C₅); un grupo alquilenilo de (C₃-C₅); un grupo alquilenoxi de (C₂-C₄); un grupo alquilenodioxo de (C₁-C₃); o un grupo halo-alquilenodioxo de (C₁-C₃), y

los números en cada anillo representan posiciones en las que el anillo puede estar sustituido por Y, y el enlace libre que se extiende desde cada anillo es un enlace entre A y B}}, o una sal del mismo como ingrediente activo.

10 **2.** El agente para uso en el control de endoparásitos según la reivindicación 1, en el que A es un grupo alquileo de (C₁-C₈); o un grupo alquilo de (C₁-C₈) sustituido que tiene uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆) y un grupo cicloalquilo de (C₃-C₆).

3. El agente para usar en el control de los endoparásitos según la reivindicación 1, en el que cada X puede ser el mismo o diferente, y es un átomo de halógeno; un grupo alquilo de (C₁-C₆); o un grupo haloalquilo de (C₁-C₆),

15 m es 1 ó 2,

A es un grupo alquileo de (C₁-C₈); o un grupo alquileo de (C₁-C₈) sustituido por un grupo alquilo de (C₁-C₆),

E es un átomo de hidrógeno,

B es B₅,

20 cada Y puede ser el mismo o diferente, y es un átomo de halógeno; un grupo alquilo de (C₁-C₆); un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆) en el anillo; un grupo fenoxi; un grupo fenoxi sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆) en el anillo, un grupo piridilo, un grupo piridilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un grupo haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆) en el anillo, un grupo piridiloxi o un grupo piridiloxi sustituido que tiene uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de (C₁-C₆), un haloalquilo de (C₁-C₆), un grupo alcoxi de (C₁-C₆) y un grupo haloalcoxi de (C₁-C₆) en el anillo, y

n es un número entero de 1 a 3.

30 **4.** El agente para uso en el control de endoparásitos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho animal se selecciona del grupo que consiste en: ser humano, mamífero no humano, pájaro o pez.

5. El agente para uso en el control de endoparásitos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho agente está configurado para una administración oral o parenteral.

35 **6.** El agente para uso en el control de endoparásitos según la reivindicación 4 ó 5, en el que el mamífero no humano es un animal doméstico.