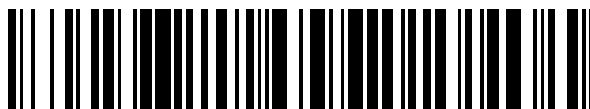


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 849**

51 Int. Cl.:

C07C 311/08	(2006.01) A01N 43/40	(2006.01)
C07D 213/643	(2006.01) A01N 43/54	(2006.01)
C07D 239/34	(2006.01) A01N 43/78	(2006.01)
C07D 277/66	(2006.01)	
C07D 207/335	(2006.01)	
C07D 207/325	(2006.01)	
C07D 295/096	(2006.01)	
C07D 295/155	(2006.01)	
A01N 41/06	(2006.01)	
A01N 43/36	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2015** **PCT/US2015/035026**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015** **WO15195423**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2015** **E 15731190 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 3157902**

54 Título: **Nuevos compuestos de sulfonilaminobenzamida**

30 Prioridad:

17.06.2014 EP 14172659

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

05.12.2018

73 Titular/es:

ELANCO TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)
Mattenstr. 24A
4058 Basel , CH

72 Inventor/es:

GAUVRY, NOËLLE;
PAUTRAT, FRANCOIS;
PERRET, JEAN-LUC y
TAHTAOUI, CHOUAIB

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 692 849 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

Nuevos compuestos de sulfonilaminobenzamida

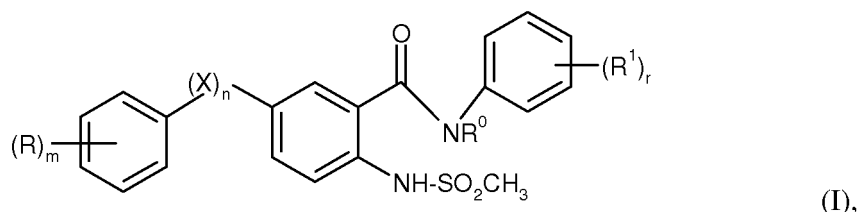
La presente invención se refiere a novedosos compuestos de sulfonilaminobenzamida y a su uso en el control de endoparásitos, por ejemplo gusanos del corazón, en animales de sangre caliente.

El gusano del corazón (*Dirofilaria immitis*) es un nematodo parasitario que se transmite de huésped a huésped a través de las picaduras de mosquitos. El huésped definido es el perro, pero también puede infectar a los gatos y otros animales de sangre caliente. Aunque comúnmente se le llama "gusano del corazón", los gusanos adultos en realidad residen en el sistema arterial pulmonar (arterias pulmonares) en su mayor parte, y el efecto principal sobre la salud del animal es el daño a los vasos y tejidos pulmonares. Ocasionalmente, los gusanos del corazón adultos migran al corazón derecho e incluso a las grandes venas en infecciones graves. La infección por gusanos del corazón puede dar como resultado una enfermedad grave para el huésped.

Las infecciones por gusanos del corazón pueden combatirse con compuestos a base de arsénico; el tratamiento requiere mucho tiempo, es engorroso y, a menudo, solo parcialmente exitoso. En consecuencia, el objetivo principal es la prevención de las infecciones por gusanos del corazón. La prevención del gusano del corazón se realiza actualmente exclusivamente mediante la administración periódica durante todo el año de una lactona macrocíclica, como ivermectina, moxidectina o milbemicina oxima al perro, el gato o, de lo contrario, un animal de sangre caliente. Desafortunadamente, se ha observado una próxima resistencia de *Dirofilaria immitis* contra lactonas macrocíclicas en determinadas partes de los EE.UU. En consecuencia, existe una gran necesidad de encontrar nuevas clases de compuestos que controlen eficazmente las infecciones por gusanos del corazón ya sea por medio de profilaxis o mediante la eliminación directa de las diferentes etapas de gusanos del corazón. Se ha descubierto sorprendentemente que un grupo de novedosos compuestos de sulfonilaminobenzamidas controla de forma eficaz endoparásitos, incluyendo gusanos del corazón de forma eficaz, en animales de sangre caliente.

El documento US 2004/192731 A1 desvela agentes antiparasitarios que contienen un grupo fenilsulfonamida unido a un anillo fenilo que se sustituye adicionalmente por un resto amido.

Por tanto, la presente invención de acuerdo con una realización se refiere a un compuesto de fórmula



o un sal o enantiómero del mismo, en la que X es O, S, NH, C(O), C(CN) o CH=CH,

R⁰ es H, alquilo C₁-C₄ o hidroxilo;

n es 0 o 1,

cada R es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₆; halocicloalquilo C₃-C₆; amino; N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₄; hidroxil; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; alquiltio C₁-C₆; haloalquiltio C₁-C₆; alquilsulfonilo C₁-C₆; haloalquilsulfonilo C₁-C₆; alquilsulfonilo C₁-C₆; haloalquilsulfonilo C₁-C₆; SF₅; tri-alquilsililo C₁-C₄; alcóxicarbonilo C₁-C₆; aminocarbonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆; aminosulfonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆; N-alquilsulfonilamino C₁-C₆; alcóxicarbonilamino C₁-C₆; N-alquil C₁-C₄-N-alcóxicarbonilamino C₁-C₆; ciano; nitro; o heterociclilo C₃-C₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, ciano o nitro;

m es un número entero de 0 a 4;

cada R¹ es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₆; halocicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; alquiltio C₁-C₆; haloalquiltio C₁-C₆; alquilsulfonilo C₁-C₆; haloalquilsulfonilo C₁-C₆; SF₅; amino;

N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆; tri-alquilsililo C₁-C₄; alcóxicarbonilo C₁-C₆; aminocarbonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆; N,N-di-alquilamino C₁-C₄-alquilaminocarbonilo C₁-C₄; aminosulfonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆; N-alquilsulfonilamino C₁-C₆; alcóxicarbonilamino C₁-C₆; N-alquil C₁-C₄-N-alcóxicarbonilamino C₁-C₆; ciano; nitro; hidroxil; B(OH)₂; o fenilo, benzoilo, heterociclilo C₃-C₆, heterociclilo C₃-C₆ o benzoheterociclilo C₆-C₈, que está cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, ciano o nitro; y

r es un número entero de 1 a 4.

La invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o enantiómero del mismo, y al menos un vehículo, por ejemplo un tensioactivo, un diluyente sólido y/o un diluyente líquido.

En una realización, la presente invención también proporciona una composición para controlar parásitos, endoparásitos particulares, que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, y al menos un componente adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, comprendiendo dicha composición además opcionalmente una cantidad biológicamente eficaz de al menos un compuesto o agente activo farmacológicamente o veterinario adicional.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso para controlar parásitos en los que los parásitos o su entorno se ponen en contacto con una cantidad farmacéuticamente o veterinaria eficaz de un compuesto de fórmula (I), un enantiómero o una sal del mismo, (p. ej., como una composición descrita en el presente documento). La presente invención también se refiere a compuestos para su uso para controlar parásitos en los que los parásitos o su entorno se ponen en contacto con una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente o veterinaria eficaz de un compuesto de fórmula (I), un enantiómero o una sal del mismo, y al menos un componente adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, comprendiendo dicha composición además opcionalmente una cantidad farmacéuticamente o veterinaria eficaz de al menos un compuesto o agente activo farmacéuticamente o veterinario adicional.

La presente invención también proporciona compuestos para su uso para proteger a un animal de una plaga parasitaria en la que se administra al animal una cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un enantiómero o una sal del mismo.

Detalles de la invención

En las recitaciones anteriores, el término "alquilo", usado solo o en palabras de compuestos, tales como "alquiltio", "haloalquiltio", "haloalquilo", "N-alquilamino", "N,N-di-alquilamino" y similares, incluye alquilo de cadena lineal o ramificado, tal como, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-, iso-, sec- o terc-butilo o los diferentes isómeros de pentilo o hexilo.

El término "alcoxi" usado solo o en palabras de compuestos, tales como "haloalcoxi", "alcoxycarbonilo" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxi y hexiloxi. "Alquiltio" incluye restos alquiltio ramificados o de cadena lineal, tales como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio.

"Alquilsulfínilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfínilo. Los ejemplos de "alquilsulfínilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S(O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S(O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS(O)-}$ y los diferentes isómeros de butilsulfínilo, pentilsulfínilo y hexilsulfínilo.

"Alquilcarbonilo" representa restos alquilo de cadena lineal o ramificados enlazados a un resto C(=O) . Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{C(=O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)-}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHC(=O)-}$. Los ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{OC(=O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(=O)-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC(=O)-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC(=O)-}$ y los diferentes isómeros de butoxi- o pentoxycarbonilo, por ejemplo terc-butoxycarbonilo (Boc). Los ejemplos de "alcoxycarbonilamino" o N-alcoxycarbonilo, N-alquilamino incluyen terc-butoxycarbonilamino y N-terc-butoxycarbonilo, N-metilamino. Los ejemplos de "N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo" incluyen "N-metilaminocarbonilo", "N-etilaminocarbonilo, N-metil-N-etilaminocarbonilo, N,N-di-metilaminocarbonilo o N,N-di-etilaminocarbonilo. Los ejemplos de "alquilcarbonilamino" incluyen "metilcarbonilamino" o "etilcarbonilamino".

Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S(O)}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{-}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS(O)}_2\text{-}$, y los diferentes isómeros de butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo. Los ejemplos de "N-mono- o N,N-di-alquilaminosulfonilo" incluyen "N-metilaminosulfonilo", "N-etilaminosulfonilo, N-metil-N-etilaminosulfonilo, N,N-di-metilaminosulfonilo o N,N-di-etilaminosulfonilo. Los ejemplos de "alquilsulfonilamino" incluyen "metilsulfonilamino" o "etilsulfonilamino".

"Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "alquilcicloalquilo" representa una sustitución de alquilo en un resto cicloalquilo e incluye, por ejemplo, etilciclopropilo, i-propilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo.

El término "halógeno", tanto solo como en palabras de compuesto, tales como "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras de compuesto, tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen $\text{F}_3\text{C-}$, $\text{ClCH}_2\text{-}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-}$ y $\text{CF}_3\text{CCl}_2\text{-}$. Los términos "halocicloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", y similares, se definen de manera análoga al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen $\text{CF}_3\text{O-}$, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{O-}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O-}$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O-}$, $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{O-}$ y $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$; y los ejemplos de "haloalquiltio" incluyen $\text{CCl}_3\text{S-}$, $\text{CF}_3\text{S-}$, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S-}$ y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$. Los ejemplos de "haloalquilsulfínilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S(O)-}$, $\text{CCl}_3\text{S(O)-}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S(O)-}$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S(O)-}$. Los ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S(O)}_2\text{-}$, $\text{CCl}_3\text{S(O)}_2\text{-}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{-}$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S(O)}_2\text{-}$.

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica mediante el sufijo $\text{C}_i\text{-C}_j$ en el que i y j son números enteros. Por ejemplo, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ designa de metilsulfonilo a butilsulfonilo.

Cuando un compuesto está sustituido con un sustituyente que porta un subíndice que indica el número de dichos sustituyentes, puede exceder de 1, dichos sustituyentes (cuando exceden de 1) se seleccionan independientemente entre el grupo de sustituyentes definidos, por ejemplo, $(R_2)_n$, n es 1 o 2. "Aromático" indica que cada uno de los átomos en el anillo está esencialmente en el mismo plano y tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, and en el que $(4n + 2)$ electrones π , en los que n es un número entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir con la regla de Hückel.

Las expresiones "heterociclilo", "anillo heterocíclico" o "heterociclo" indican un anillo en el que al menos un átomo que forma la estructura principal del anillo no es carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre o un grupo $S(O)$ o $S(O_2)$. Típicamente un anillo heterocíclico contiene no más de 4 nitrógenos, no más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres. Además, el anillo heterocíclico contiene un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$ o $-S(O_2)-$. A menos que se indique otra cosa, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Cuando un anillo heterocíclico totalmente insaturado satisface la regla de Hückel, el anillo mencionado se llama también un "anillo heteroatómico" o sustituyente "heteroarilo". A menos que se indique otra cosa, los anillos heterocíclicos y los sistemas de anillo pueden estar unidos a través de cualquier carbono o nitrógeno disponibles mediante el reemplazo de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno.

El término heterociclilo, tanto solo como en palabras de compuesto, tales como heterociclioxi puede ser, por ejemplo un radical heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, que está adicionalmente sin sustituir o sustituido.

El término heterociclilo puede indicar, por ejemplo, un radical heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, que está adicionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes como se mencionan más adelante. El radical heteroarilo está preferentemente sustituido con 0 a 3, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes del grupo como se define más adelante.

Son ejemplos de sustituyentes adecuados del heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , ciano, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilamino C_3-C_6 , $COOH$, alcocarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_2-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , aminocarbonilo, N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , aminosulfonilo, o N-mono- o N,N-di-alquilaminosulfonilo C_1-C_6 .

Los ejemplos de radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros incluyen un radical tienilo, pirrilo, furilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo que están cada uno sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_6 o alcocarbonilo C_1-C_4 .

El término heterociclilo puede indicar adicionalmente un radical heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, que está adicionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente para heterociclilo. El radical heterocicloalquileno está preferentemente sustituido con 0 a 3, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes del grupo como se ha definido anteriormente. Son ejemplos, tetrahidrofuranoilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo que está cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 .

Son ejemplos de heterociclioxi, 2-, 3- o 4-piridiloxi o pirimidin-4-iloxi, que están cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 .

Son ejemplos de benzoheterociclilo C_6-C_8 , benzoxazolilo, benzotiazolilo o indolilo, que pueden estar cada uno sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 .

En referencia a las variables contenidas en los compuestos de fórmula (I), se aplican los siguientes significados y preferencias.

La variable m es preferentemente un número entero de 1 a 4, más preferentemente un número entero de 1, 2 o 3, incluso más preferentemente un número entero de 1 o 2 y en particular 1.

Cada R es independientemente preferentemente halógeno; alquilo C_1-C_4 ; haloalquilo C_1-C_4 ; amino; alcoxi C_1-C_4 ; haloalcoxi C_1-C_4 ; haloalquiltio C_1-C_4 ; alquilsulfonilo C_1-C_4 ; haloalquilsulfonilo C_1-C_4 ; tri-alquilsililo C_1-C_2 ; alcocarbonilo C_1-C_4 ; N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C_1-C_4 ; aminosulfonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminosulfonilo C_1-C_4 ; N-alquil C_1-C_2 -N-alcocarbonilamino C_1-C_4 ; ciano; nitro; o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre O, S y N, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 .

Cada R es independientemente más preferentemente halógeno; alquilo C_1-C_2 ; haloalquilo C_1-C_4 ; amino; alcoxi C_1-C_4 ; haloalcoxi C_1-C_4 ; alquilsulfonilo C_1-C_4 ; haloalquilsulfonilo C_1-C_4 ; trimetilsililo; alcocarbonilo C_1-C_4 ; N,N-di-alquilaminocarbonilo C_1-C_2 ; aminosulfonilo; N,N-di-alquilaminosulfonilo C_1-C_2 ; N-alquil C_1-C_2 -N-alcocarbonilamino C_1-C_4 ; ciano; nitro; o un radical heterocicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofuranoilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo.

Cada R es independientemente particularmente preferentemente halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ o ciano, y especialmente cloro, flúor o CF₃. Son sustituyentes (R)_m específicos preferidos 2-, 3- o 4-Cl, 4-CF₃, 3,5-di-Cl, 3,5-di-CF₃, 2,4,6-tri-Cl, 3,4,5-tri-Cl, 2-Cl-4-CF₃, 2-CF₃-4-Cl, 2,6-di-Cl-4-CF₃, en particular 4-Cl.

5 La variable r es preferentemente un número entero de 1, 2 o 3 y más preferentemente 2 o 3.

10 Cada R¹ es independientemente preferentemente halógeno; alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄; haloalcoxi C₁-C₄; haloalquiltio C₁-C₄; SF₅; N,N-di-alquilamino C₁-C₄-alquilaminocarbonilo C₁-C₄; N-alquilsulfonilamino C₁-C₄; ciano; nitro; hidroxilo; B(OH)₂, morfolino; o fenilo, benzoilo, piridiloxi, pirimidiniloxi o benzotiazolilo, que está cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o alcoxi C₁-C₄.

Cada R¹ es independientemente más preferentemente halógeno; alquilo C₁-C₂; haloalquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₂; haloalcoxi C₁-C₃; haloalquiltio C₁-C₂; SF₅; nitro o hidroxilo.

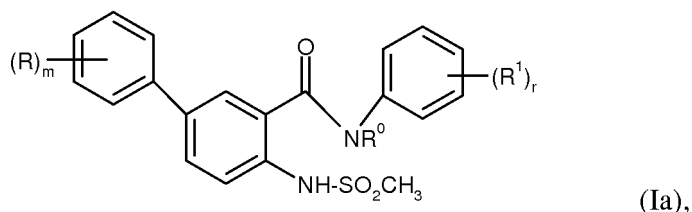
15 Cada R¹ es independientemente particularmente preferentemente halógeno, metilo, haloalquilo C₁-C₃, metoxi, haloalcoxi C₁-C₃, SCF₃, SF₅, nitro o hidroxilo y especialmente halógeno o CF₃. Son sustituyentes (R)_m específicos preferidos 3,4,5-tri-Cl, 3,5-di-CF₃-4-Cl, 3,5-di-CF₃.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, r es un número entero de 1, 2 o 3 y cada R¹ es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₂; haloalquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₂; haloalcoxi C₁-C₃; haloalquiltio C₁-C₂; SF₅; nitro o hidroxilo. De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, r es un número entero de 2 o 3, y cada R¹ es independientemente halógeno; o haloalquilo C₁-C₃.

20 La variable X representa preferentemente O.

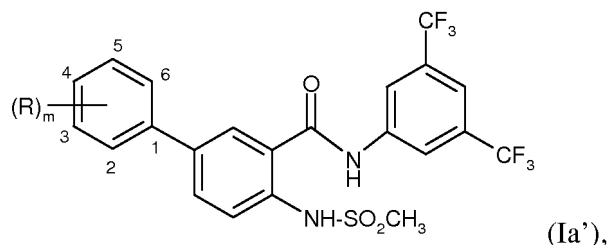
R⁰ es preferentemente H o metilo, en particular H.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



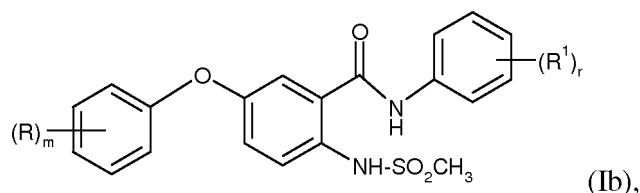
25 en la que R, R⁰, R¹, m y r tienen cada uno los significados dados anteriormente, incluyendo las preferencias. Una realización preferida se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁰ es H, m es 1, 2 o 3, especialmente 1 o 2, r es 2 o 3, especialmente 2, y para R y R¹ se aplican cada uno de los significados y preferencias dados anteriormente. Una realización particular preferida se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁰ es H, m es 1 o 2, r es 2 o 3, cada R es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, trimetilsililo, N,N-di-alquilaminosulfonilo C₁-C₂, N-alquil C₁-C₂-N-alcoxycarbonilamino C₁-C₄, ciano, nitro o pirrolidinilo, y cada R¹ es independientemente haloalquilo C₁-C₄. Una realización especialmente preferida se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁰ es H, m es 1 o 2, r es 2, cada R es independientemente halógeno o CF₃, y R¹ es CF₃.

Una realización preferida de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



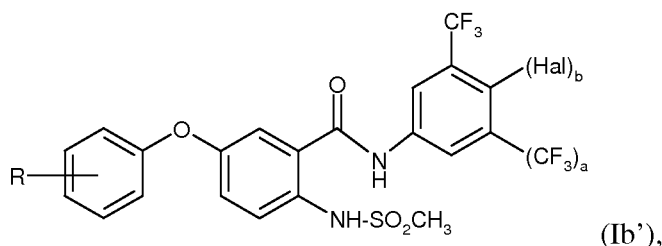
35 en la que para R y m se aplican cada uno de los significados y preferencias dados anteriormente.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



en la que para R, R¹, m y r se aplican cada uno de los significados y preferencias dados anteriormente. Una realización preferida se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), en la que m es 1 o 2, especialmente 1, r es 2 o 3, y para R y R¹ se aplican cada uno de los significados y preferencias dados anteriormente. Una realización particular preferida se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en la que m es 1, r es 2 o 3, cada R es halógeno, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂ o ciano, y cada R¹ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₂, SF₅, nitro o hidroxilo. Una realización especialmente preferida se refiere a un compuesto de fórmula (Ib), en la que m es 1, r es 2 o 3, R es halógeno o CF₃, en particular cloro, y cada R¹ es halógeno o CF₃.

Una realización preferida adicional de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



en la que las variables a y b son cada una independientemente 0 o 1, (Hal) es halógeno y R es halógeno o CF₃, en particular halógeno. En la fórmula (Ib') anterior, una de las variables a y b es preferentemente 1 y la otra es 0 o 1.

Una sal de un compuesto o fórmula (I) puede producirse de una manera conocida. Pueden obtenerse sales de adición de ácidos, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado, y pueden obtenerse sales con bases por tratamiento con una base adecuada o un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Pueden convertirse sales de compuestos de fórmula (I) en los compuestos libres por los medios habituales, sales de adición de ácidos 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.

Pueden convertirse sales de compuestos de fórmula (I) en otras sales de compuestos de la fórmula (I) de una manera conocida; las sales de adición de ácidos pueden convertirse por ejemplo en otras sales de adición de ácidos, por ejemplo tratando una sal de un ácido inorgánico, tal como un clorhidrato, con una sal de metal adecuada, tal como una sal de sodio, bario o plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un disolvente adecuado, en el que una sal inorgánica resultante, por ejemplo cloruro de plata, sea insoluble y por tanto precipite de la mezcla de reacción.

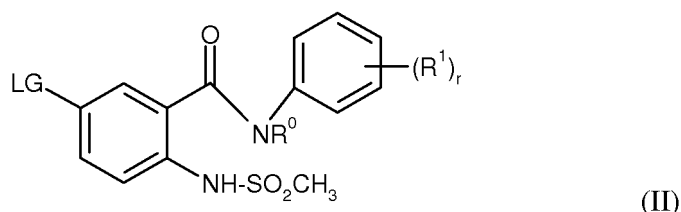
Dependiendo del procedimiento y/o condiciones de reacción, los compuestos de fórmula (I) con características formadoras de sal pueden obtenerse en forma libre o en forma de sales. Los compuestos de fórmula (I) también pueden obtenerse en forma de sus hidratos y/o también incluyen otros disolventes, usados por ejemplo cuando son necesarios para la cristalización de compuestos presentes en forma sólida.

Como se ha mencionado anteriormente, 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 a todas las mezclas isoméricas posibles, y se entiende anteriormente y más adelante en el presente documento que lo hacen, incluso si no se mencionan específicamente detalles esqueroquímicos en todos los casos.

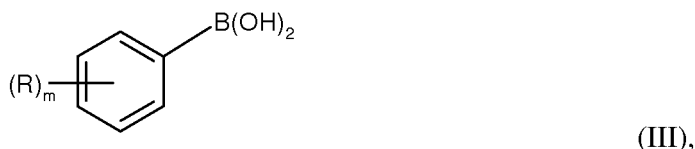
Las mezclas diastereoméricas de compuestos de fórmula (I), que pueden obtenerse por los procedimientos o de otra manera, pueden separarse de una manera conocida, basándose en las diferencias fisicoquímicas en sus componentes, en los diaestereoisómeros puros, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

La división de mezclas de enantiómeros, que en consecuencia pueden obtenerse, en los isómeros puros, puede conseguirse por procedimientos conocidos, por ejemplo mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, por cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida a alta presión (HPLC) en acetil celulosa, con la asistencia de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas específicas inmovilizadas, a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo usando éteres corona quirales, mediante lo cual se compleja un único enantiómero.

Los compuestos de fórmula (I), en la que n es 0, pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula

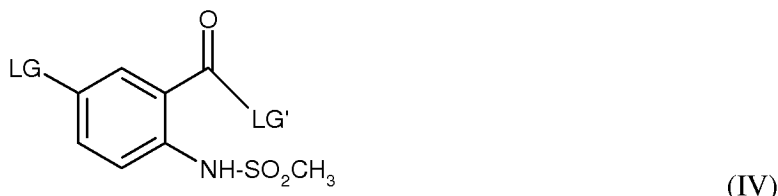


10 en la que R^0 , R^1 y r son cada uno como se ha definido anteriormente y LG es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, tal como bromo, con un compuesto de fórmula

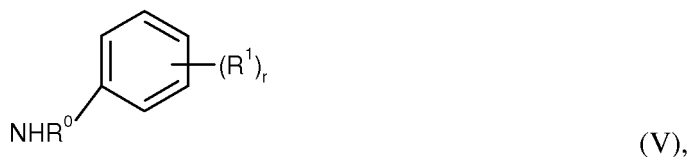


15 en presencia de un catalizador de paladio, en la que R y m son cada uno como se ha definido anteriormente. Los detalles de esta reacción de formación de enlace carbono-carbono catalizada por paladio, llamada reacción de Suzuki, son conocidos a partir de libros de texto de química orgánica.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

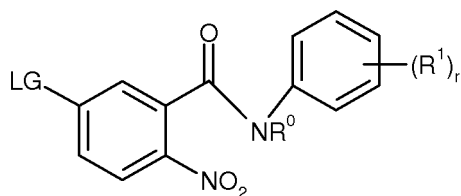


con un compuesto de fórmula



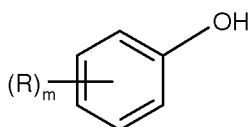
20 en la que LG' es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, alcoxi C_1-C_2 o hidroxilo, y las variables adicionales tienen cada una el significado mencionado anteriormente. La formación de amida a partir de un ácido carboxílico o un derivado del mismo con una amina se conoce de libros de texto de química orgánica. Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar la amina correspondiente con cloruro de metanosulfonilo de una manera conocida. Los compuestos de fórmula (III) y (V) son compuestos conocidos que están disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula (I), en la que n es 1 y X es O, pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula



(VI)

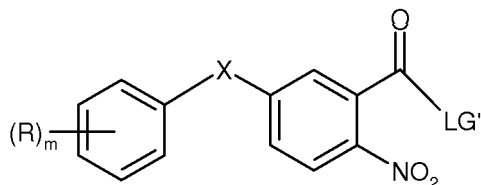
con un compuesto de fórmula



(VII),

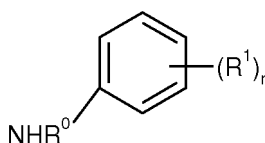
5 en la que las variables son como se han definido anteriormente, seguido de la reducción del grupo nitro y haciendo reaccionar adicionalmente la amina resultante con cloruro de metanosulfonilo. Los detalles de estas reacciones se conocen a partir de libros de texto de química orgánica. Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse de
10 manera análoga a los compuestos de fórmula (II). Los compuestos de fórmula (VII) son per se conocidos y están disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula (I), en la que n es 1 también pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula



(VIII)

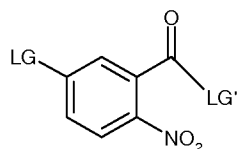
con un compuesto de fórmula



(V),

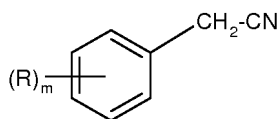
15 en la que las variables tienen cada una el significado dado anteriormente, seguido de la reducción del grupo nitro y haciendo reaccionar adicionalmente la amina resultante con cloruro de metanosulfonilo. Como alternativa, el grupo nitro del compuesto de fórmula (VIII) puede lo primero de todo reducirse y el grupo amino resultante hacerse reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, antes de que se realice la reacción con el compuesto de fórmula (V).

20 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse de una manera per se conocida, por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula



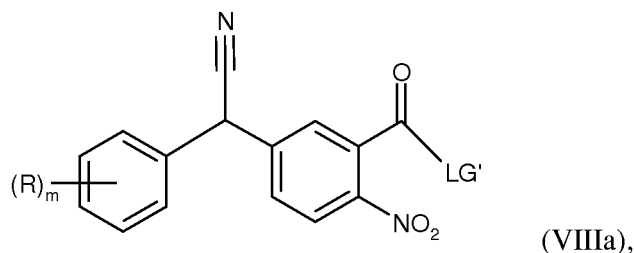
(IX)

con un compuesto de fórmula

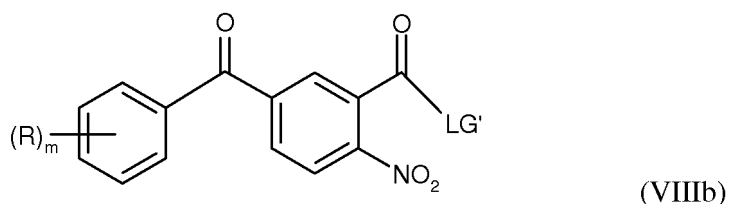


(X)

produciendo un compuesto de fórmula



que puede, por ejemplo, transformarse adicionalmente en un compuesto de fórmula



5 mediante la acción con una base fuerte, tal como hidróxido de litio en un medio acuoso.

Los Ejemplos ilustran adicionalmente los diferentes procedimientos de síntesis.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son notables por su amplio espectro de actividad y son principios activos valiosos para su uso en el control de plagas, incluyendo en particular el control de endoparásitos, especialmente helmintos, en y sobre animales de sangre caliente, especialmente ganado y mascotas productivas, a la vez que son bien tolerados por animales y peces de sangre caliente.

El ganado productivo incluye mamíferos tales como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, burros, conejos, ciervos, así como aves, por ejemplo, pollos, gansos, pavos, patos y aves exóticas.

Las mascotas incluyen, por ejemplo, perros, gatos y hamsters, en particular perros y gatos.

15 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son eficaces contra helmintos, en los que los nematodos y trematodos endoparasitarios pueden ser la causa de enfermedades graves de mamíferos y aves de corral. Los nematodos típicos de esta indicación son: *Filariidae*, *Setariidae*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los trematodos incluyen, en particular, la familia de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*.

20 También se podría demostrar de manera sorprendente e inesperada que las composiciones de la presente invención tienen una eficacia excepcionalmente alta contra los nematodos que son resistentes a muchas sustancias activas. Esto puede demostrarse, por ejemplo, *in vitro* mediante la prueba LDA.

25 Determinadas plagas de la especie *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* infestan el tracto intestinal del animal huésped, mientras que otras de las especies *Haemonchus* y *Ostertagia* son parásitas en el estómago y las de la especie *Dictyocaulus* son parásitas en el tejido pulmonar. Los parásitos de las familias se pueden encontrar en el tejido celular interno y en los órganos, p. ej., el corazón, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el tejido subcutáneo. Un parásito particularmente notable es el gusano del corazón del perro, *Dirofilaria immitis*.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son altamente eficaces contra estos parásitos.

30 Las plagas que pueden controlarse por los compuestos de fórmula (I) de la presente invención también incluyen aquellas de la clase de *Cestoda* (tenias), p. ej., las familias *Mesocestoidae*, especialmente del género *Mesocestoides*, en particular *M. lineatus*; *Dipylidiidae*, especialmente *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella* spp., en particular *Joyeuxiella pasquali*, y *Diplopylidium* spp., y *Taeniidae*, especialmente *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis*, y *Echinococcus* spp., lo más preferentemente *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*.

40 Además, los compuestos de fórmula (I) son adecuados para el control de parásitos patógenos humanos. De estos, representantes típicos que aparecen en el tracto digestivo son los del género *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Los compuestos de la presente invención también son eficaces contra parásitos del género *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa* de la familia de *Dracunculus* y parásitos del género *Strongyloides* y *Trichinella*, que infectan el tracto intestinal en particular.

La buena actividad endoparasitocida de los compuestos de fórmula (I) corresponde a una tasa de mortalidad de al menos el 50-60 %, en particular al menos el 80 % y especialmente al menos el 90 % de los endoparásitos mencionados.

5 La administración de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención puede efectuarse de forma terapéutica o preferentemente profiláctica.

La aplicación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención a los animales a tratar puede tener lugar, por ejemplo, por vía tópica, peroral, parenteral o subcutánea. Una realización preferente de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso parenteral o, en particular, para su uso peroral.

10 Las formas de aplicación preferentes para su uso en animales de sangre caliente en el control de nematodos/helminthos comprenden soluciones; emulsiones que incluyen emulsiones clásicas, microemulsiones y composiciones autoemulsionantes, que son composiciones orgánicas sin agua, preferentemente oleosas, que forman emulsiones, junto con fluidos corporales, después de la adición al cuerpo de un animal; suspensiones (pociones); formulaciones de vertido; aditivos alimentarios; polvos; comprimidos que incluyen comprimidos efervescentes; bolos; cápsulas que incluyen microcápsulas; y golosinas masticables; por lo que debe tenerse en cuenta la compatibilidad fisiológica de los excipientes de formulación. Las formas de aplicación particularmente preferentes son comprimidos, cápsulas, aditivos alimentarios o golosinas masticables.

15 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se emplean en forma no modificada o preferentemente junto con adyuvantes usados convencionalmente en la técnica de formulación y, por lo tanto, se pueden procesar de forma conocida para proporcionar, por ejemplo, concentrados emulsionables, soluciones directamente diluibles, emulsiones diluidas, polvos solubles, mezclas de polvos, gránulos o microencapsulaciones en sustancias poliméricas. Al igual que con las composiciones, los procedimientos de aplicación se seleccionan de acuerdo con los objetivos previstos y las circunstancias predominantes.

20 La formulación, es decir, los agentes, preparaciones o composiciones que contienen el uno o más principios activos y opcionalmente un adyuvante sólido o líquido, se producen de una manera conocida *en sí*, por ejemplo mezclando íntimamente y/o triturando los principios activos con los adyuvantes, por ejemplo, con disolventes, vehículos sólidos y/o compuestos tensioactivos (tensioactivos).

25 Los disolventes 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, éter monometílico o éter etílico de etilenglicol, cetonas, tales como ciclohexanona, alcohol de isoforona o diacetanol, disolventes polares fuertes, como N-metil-2-pirrolidona, dimetil sulfóxido o dimetilformamida, o agua, aceites vegetales, como aceite de colza, de ricino, de coco o de soja, y también, si es adecuado, aceites de silicona.

30 Los tensioactivos adecuados son, por ejemplo, tensioactivos no iónicos, tales como, por ejemplo, nonilfenolpolietoxietanoles; éter poliglicólico de aceite de ricino, por ejemplo macrogol glicerolhidroxiestearato 40; polietilenglicoles; aductos de polipropileno/óxido de polietileno; o ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, p. ej., monooleato de polioxietilensorbitán.

35 Los vehículos sólidos, por ejemplo 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 proteicos (p. ej., metil celulosa, carboximetil celulosa, etilhidroxietil celulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, etc. Los comprimidos también contienen cargas (p. ej., almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa, etc.), sustancias de deslizamiento y desintegrantes.

40 Si los antihelmínticos están presentes en forma de concentrados de alimentación, entonces los vehículos usados son, p. ej., alimentaciones de rendimiento, grano de pienso o concentrados de proteína. Dichos concentrados o composiciones de alimentación pueden contener, además de los principios activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapéuticos u otros plaguicidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos o incluso preparaciones de hormonas, sustancias que tienen acción anabolizante o sustancias que promueven el crecimiento, que afectan la calidad de la carne de animales para el sacrificio o que son beneficiosas para el organismo de otra manera.

45 Las composiciones adecuadas de los compuestos de fórmula (I) también pueden contener otros aditivos, tales como estabilizadores, antioxidantes, por ejemplo tocoferoles como α -tocoferol, agentes antiespumantes, reguladores de la viscosidad, agentes aglutinantes, colorantes o pegamentos, así como otros principios activos, con el fin de lograr efectos especiales. Preferentemente, la composición comprende de 0,001 a 1 % p/v de uno o más antioxidantes. Si se desea, las formulaciones de la presente invención pueden comprender un color, por ejemplo en una cantidad de 0,001 a 1 % p/v.

50 Como norma, una composición antihelmíntica de acuerdo con la invención contiene de 0,1 a 99 % en peso, especialmente de 0,1 a 95 % en peso de un compuesto de fórmula (I), 99,9 a 1 % en peso, especialmente 99,8 a 5 % en peso de una mezcla sólida o líquida, que incluye de 0 a 25 % en peso, especialmente de 0,1 a 25 % en peso

de un tensioactivo.

En cada uno de los procedimientos de acuerdo con la invención para el control de plagas o en cada una de las composiciones para el control de plagas de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en todas sus configuraciones estéricas o en mezclas de los mismos.

- 5 La invención también incluye un procedimiento de protección profiláctica de animales de sangre caliente, especialmente ganado y mascotas productivas, en particular perros o gatos, contra helmintos parasitarios, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula (I) o la formulación de principio activo preparada a partir del mismo se administra a el animal de sangre caliente como un aditivo para la alimentación, o para las bebidas o también en forma sólida o líquida, por vía oral o por inyección o por vía parenteral. La invención también incluye los compuestos
- 10 de fórmula (I) de acuerdo con la invención para uso en uno de dichos procedimientos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden usar solos o en combinación con otros biocidas. Se pueden combinar con plaguicidas que tienen la misma esfera de actividad, p. ej., para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad, p. ej., para ampliar el intervalo de actividad. También puede ser sensato añadir los llamados repelentes.

- 15 Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Los análisis de las muestras purificadas se realizan en cada caso usando un sistema Waters Autopurification (HPLC/EM) con una columna de fase inversa usando el procedimiento B que se describe más adelante. Las muestras se caracterizaron por m/z y tiempo de retención. Los tiempos de retención dados anteriormente se refieren en cada caso al uso de un sistema de disolventes que comprende dos disolventes diferentes, disolvente A: H₂O + 0,01 % HCOOH, y disolvente B: CH₃CN + 0,01 % de HCOOH).

- 20 - Procedimiento B: columna Waters XTerra EM C18, 5 µm, 50 x 4,6 mm (Waters), caudal de 3,00 ml/min con un gradiente dependiente del tiempo según se da en la Tabla:

Tiempo [min]	A [%]	B [%]
0	90	10
0,5	90	10
2,5	5	95
2,8	5	95
2,9	90	10
3,0	90	10

Ejemplo 1: Síntesis de N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2'-cloro-4-(metilsulfonamido)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (Ej. 1.13 en la Tabla 1)

- 25 Etapas A: 5-Bromo-2-(metilsulfonamido)benzoato de metilo.

Una solución desgasificada con N₂ de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (2,8 g) en 10 ml de 1 piridina se enfrió a 0 °C antes de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta, después se diluyó con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃, con salmuera, después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad (rendimiento: 82 %). CLEM

- 30 (procedimiento B): 305,6 (M-H)⁺ a 1,55 min.

Etapas B: Ácido 5-bromo-2-(metilsulfonamido)benzoico

Se suspendió 5-bromo-2-(metilsulfonamido)benzoato de metilo (3,15 g) en THF (20 ml, 1/1). Se añadió NaOH 4 N (6,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó 4 h a reflujo. Después de que se completara, la mezcla de reacción se trató con HCl 2 N (1 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto del título fue lo suficientemente puro según CLEM para involucrarse en la siguiente etapa sin purificación adicional. (rendimiento: 66 %) CLEM (procedimiento B): 291,64 (M-H)⁺ a 1,2 min.

- 35

Etapas C: N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-bromo-2-(metilsulfonamido)benzamida.

Se trató ácido 5-bromo-2-(metilsulfonamido)benzoico (2,4 g) con cloruro de tionilo (23 ml) a reflujo durante 4 h. El exceso de SOCl₂ se retiró al vacío. se añadió CH₂Cl₂ (20 ml) al cloruro de acilo. A 0 °C, se añadieron lentamente 3,5-bis(trifluorometil)anilina (1,4 ml) y NEt₃ (5,68 ml) en 10 ml de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de CH₂Cl₂. Se añadieron 20 ml de HCl 2 N y 20 ml de H₂O y la mezcla se agitó hasta que se formó un precipitado de color amarillo. El precipitado se retiró por filtración y se secó a alto vacío antes del análisis (rendimiento: 67%).

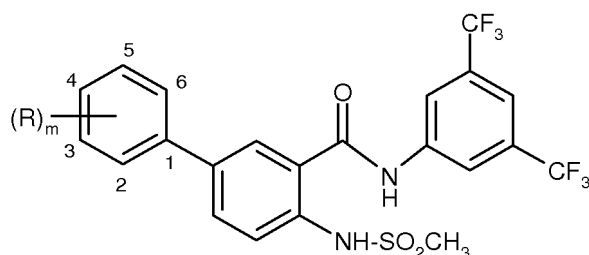
- 40 CLEM (procedimiento B): 502,93 (M-H)⁺ a 1,99 min.
- 45

Etapa D: Síntesis de N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2'-cloro-4-(metilsulfonamido)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

A una solución de N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-5-bromo-2-(metilsulfonamido) benzamida (0,5 g) y ácido 2-cloro-4(trifluorometil)bencenoborónico (286 mg) en una atmósfera de N₂ en dioxano/H₂O (4 ml, 1/1) se añadió Na₂CO₃ (636 mg) y dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino-ferroceno)paladio-II (Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂, 366 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85 °C. Se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 100 % de heptano a 60 % de heptano/40 % de acetato de etilo para ofrecer el compuesto del título con un rendimiento del 37 %. CLEM (procedimiento C): 604,7 (M+H)⁺ a 2,32 min.

Las sustancias nombradas en la siguiente Tabla 1 se preparan de manera análoga al procedimiento descrito anteriormente. Los compuestos son de fórmula



en la que el significado de (R)_m, se da en la Tabla 1.

Los siguientes datos físicos se obtienen de acuerdo con el procedimiento de caracterización de HPLC/EM descrito anteriormente.

Tabla 1:

Ej. N.º	(R) _m	m/z: [M+H] ⁺	T _r [min] (Procedimiento)	Estado físico
1.1	4-CF ₃	570,7	2,27 (B)	Polvo
1.2	2,5-di-Cl	570,6	2,34 (B)	Polvo
1.3	3-(pirrolidin-1-ilo)	571,8	2,40 (B)	Polvo
1.4	4-N-terc-butoxicarbonilo,N-metilamino	631,7	2,32 (B)	Polvo
1.5	3,5-di-Cl	570,8	2,40 (B)	Polvo
1.6	2-F-3-Cl	554,7	2,25 (B)	Polvo
1.7	3-NO ₂ -4-metilo	561,7	2,17 (B)	Polvo
1.8	3-Si(CH ₃) ₃	574,7	2,53 (B)	Sólido
1.9	3,5-di-CH ₃	530,8	2,33 (B)	Polvo
1.10	2,3,4,5-tetra-F	574,8	2,20 (B)	Polvo
1.11	4-CN	527,7	2,01 (B)	Polvo
1.12	3-CF ₃ -4-Cl	604,7	2,34 (B)	Espuma
1.13	2-Cl-4-CF ₃	604,7	2,32 (B)	Polvo
1.14	3,5-di-CF ₃	638,7	2,38 (B)	Polvo
1.15	4-isopropilsulfonilo	608,7	1,98 (B)	Polvo
1.16	3-N,N-dietilaminocarbonilo	601,8	2,00 (B)	Polvo
1.17	3-N,N-dimetilaminosulfonilo	609,9	1,97 (B)	Espuma
1.18	3-trifluorometoxi-5-amino	601,9	2,10 (B)	Polvo
1.19	3,4,5-tri-Cl	604,7	2,52 (B)	Polvo
1.20	4-pentafluoroetoxi	636,9	2,43 (B)	Polvo
1.21	3,4,5-tri-F	556,9	2,20 (B)	Polvo
1.22	2,4,6-tri-Cl	604,8	2,36 (B)	Polvo
1.23	2,6-di-Cl-4-CF ₃	638,8	2,34 (B)	Polvo
1.24	3-CF ₃ -4-Br	614,8	2,30 (B)	Polvo
1.25	2-Cl-4-CF ₃	682,7	2,42 (B)	Sólido
1.26	2,4,6-tri-CH ₃	543,01 (M-H) ⁻	2,36 (B)	Espuma

Ejemplo 2: 5-(4-Clorofenoxi)-2-(metilsulfonamido)-N-(3,4,5-triclorofenil) benzamida (Ej. 2.1 en la Tabla 2)

Etapa A: 5-Cloro-2-nitro-N-(3,4,5-triclorofenil) benzamida. Se trató ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico (10 g) con cloruro de tionilo (7,2 ml) a reflujo durante 4 h. El exceso de SOCl_2 se retiró al vacío. Se añadió CH_2Cl_2 (100 ml) al cloruro de acilo. A 0 °C, se añadieron lentamente 3,4,5-tricloroanilina (9,7 g) y NEt_3 (13,8 ml) en 100 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente (TA) durante una noche.

La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de éter dietílico. Se añadieron 10 ml de HCl 2 N y 200 ml de H_2O y la mezcla se agitó hasta que se formó un precipitado de color amarillo. El precipitado se retiró por filtración y se secó a alto vacío antes del análisis (rendimiento: 66%).

CLEM (procedimiento B): 380,59 (M+H)⁺ a 1,97 min.

Etapa B: 5-(4-Clorofenoxi)-2-nitro-N-(3,4,5-triclorofenil) benzamida.

Se calentaron 5-cloro-2-nitro-N-(3,4,5-triclorofenil)benzamida (8,77 g), K_2CO_3 (6,7 g) y 4-clorofenol (3,26 g) en DMA a 140 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml), el precipitado se retiró por filtración, se secó a alto vacío para proporcionar un sólido de color pardo (rendimiento: 55%).

CLEM (procedimiento B): 468,45 (M-H)⁻ a 2,25 min.

Etapa C: 2-Amino-5-(4-clorofenoxi)-N-(3,4,5-triclorofenil) benzamida.

En una atmósfera de N_2 , se trató 5-(4-clorofenoxi)-2-nitro-N-(3,4,5-triclorofenil) benzamida (13,2 g) en 80 ml de EtOH/ H_2O (3/1) con Fe (10,9 g) y HCl al 25 % (0,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Cuando la reducción se completó, la mezcla de reacción se filtró en un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó al vacío. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad (rendimiento: 89%).

CLEM (procedimiento B): 442,54 (M+H)⁺ a 2,41 min.

Etapa D: 5-(4-Clorofenoxi)-2-(metilsulfonamido)-N-(3,4,5-triclorofenil) benzamida

A una solución desgasificada con N_2 de 2-amino-5-(4-clorofenoxi)-N-(3,4,5-triclorofenil) benzamida (9 g) en 50 ml de CH_2Cl_2 , se añadió piridina (8,2 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA, después se diluyó con 50 ml más de CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3 , con salmuera, después se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad (rendimiento: 81%).

CLEM (procedimiento B): 518,5 (M+H)⁺ a 2,27 min.

Ejemplo 3: 5-((4-Clorofenil)(ciano)metil)-2-(metilsulfonamido)-N-(3,4,5-triclorofenil) benzamida (Ej. 2.7 en la Tabla 2)

Etapa A: 5-((4-Clorofenil)(ciano)metil)-2-nitrobenzoato de metilo.

Se suspendió NaH (140 mg) en 10 ml de DMF. Se añadió gota a gota 2-(4-clorofenil) acetonitrilo (600 mg) en 2 ml de DMF a 0 °C a la mezcla de reacción, después se dejó en agitación a ta durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota 5-cloro-2-nitrobenzoato de metilo (1,024 g) disuelto en 1,5 ml de DMF. La reacción se agitó 2 h a 0 °C, después durante una noche a TA. Se añadió éter diisopropílico y la mezcla se lavó con H_2O , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó en una HPLC semi-preparativa para ofrecer el compuesto del título con un rendimiento del 12 %. CLEM (procedimiento B): 328,84 (M-H)⁻ a 1,75 min.

Etapa B: 2-Amino-5-((4-clorofenil)(ciano)metil)benzoato de metilo

Se redujo 5-((4-clorofenil)(ciano)metil)-2-nitrobenzoato de metilo de una manera similar a la etapa C del Ejemplo 2 (rendimiento: 96%).

CLEM (procedimiento B): 300,88 (M+H)⁺ a 1,72 min.

Etapa C: 5-((4-Clorofenil)(ciano)metil)-2-(metilsulfonamido)benzoato de metilo. Se sulfoniló 2-amino-5-((4-clorofenil)(ciano)metil)benzoato de metilo de una manera similar a la etapa D del Ejemplo 2 (rendimiento: 55%).

CLEM (procedimiento B): 376,76 (M-H)⁻ a 1,71 min.

Etapa D: Ácido 5-((4-clorofenil)(ciano)metil)-2-(metilsulfonamido)benzoico. Se suspendió 5-((4-clorofenil)(ciano)metil)-2-(metilsulfonamido)benzoato de metilo (50 mg) en MeOH/ H_2O (1 ml, 1/1). Se añadió NaOH (6 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Después de que se completara, la mezcla de reacción se trató con HCl 2 N (1 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto del título fue lo suficientemente puro según CLEM para involucrarse en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (procedimiento B): 362,71 (M-H)⁻ a 1,52 min.

Etapla E: 5-((4-Clorofenil)(ciano)metil)-2-(metilsulfonamido)-N-(3,4,5-triclorofenil) benzamida

Se disolvió ácido 5-((4-clorofenil)(ciano)metil)-2-(metilsulfonamido)benzoico (48 mg) en CH_2Cl_2 (1,5 ml). Se añadieron 3,4,5 tricloraanilina (31 mg), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (Pybop, 75 mg) y diisopropiletilamina (DIPEA, 69 l). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió H_2O y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de Na_2CO_3 , salmuera, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó en una HPLC semi-preparativa para ofrecer el compuesto del título con un rendimiento del 46%.

CLEM (procedimiento B): 539,58 (M-H)⁻ a 2,15 min.

Ejemplo 4: 5-(4-Clorobenzoil)-2-(metilsulfonamido)-N-(3,4,5-triclorofenil)benzamida (Ej. 2.6 en la Tabla 2)**Etapla A:** Ácido 5-(4-clorobenzoil)-2-nitrobenzoico.

Se trató 5-((4-clorofenil)(ciano)metil)-2-nitrobenzoato de metilo (150 mg, véase Etapa A Ejemplo 3) con LiOH (6 equiv.) en THF/ H_2O (4/1,5 ml) a ta durante una noche. Se añadieron 6 equiv. adicionales de LiOH. La reacción se completó después de 72 h. Se añadió HCl 2 N hasta que alcanzó un pH 1-2 y después la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El compuesto del título fue lo suficientemente puro para su uso en la etapa B. CLEM (procedimiento B): 303,85 (M-H)⁻ a 1,54 min.

Etapla B: 5-(4-Clorobenzoil)-2-nitro-N-(3,4,5-triclorofenil)benzamida.

Se trató ácido 5-(4-clorobenzoil)-2-nitrobenzoico de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3, etapa E (rendimiento: 71%).

CLEM (procedimiento B): 480,57 (M-H)⁻ a 2,20 min.

Etapla C: 2-Amino-5-(4-clorobenzoil)-N-(3,4,5-triclorofenil)benzamida.

Se trató 5-(4-clorobenzoil)-2-nitro-N-(3,4,5-triclorofenil)benzamida de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3, etapa B (rendimiento: 93%).

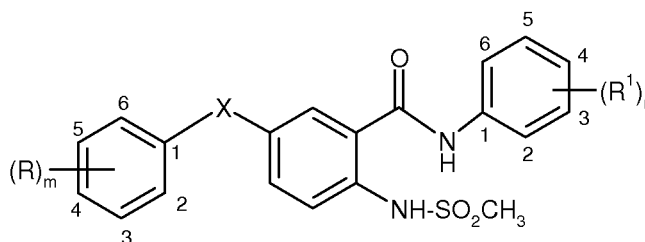
CLEM (procedimiento B): 450,61 (M-H)⁻ a 2,31 min.

Etapla D: 5-(4-Clorobenzoil)-2-(metilsulfonamido)-N-(3,4,5-triclorofenil)benzamida.

Se trató 2-amino-5-(4-clorobenzoil)-N-(3,4,5-triclorofenil)benzamida de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2, etapa D (rendimiento: 18%).

CLEM (procedimiento B): 530,5 (M+H)⁺ a 2,23 min.

Las sustancias nombradas en la siguiente Tabla 2 se preparan análogamente a los procedimientos descritos anteriormente. Los compuestos son de fórmula



en la que el significado de $(R^1)_r$, $(R)_m$, y X se dan en la Tabla 2

Los siguientes datos físicos se obtienen de acuerdo con el procedimiento de caracterización de HPLC/EM descrito anteriormente.

Tabla 2:

Ej. N.º	$(R)_m$	$(R^1)_r$	X	m/z: [M+H] ⁺	T _r [min] (Procedimiento)	T _r [min] (Procedimiento)
2.1	4-Cl	3,4,5-tri-Cl	O	518,5	2,27 (B)	Sólido
2.2	H	3,4,5-tri-Cl	O	484,6	2,16 (B)	Polvo
2.3	4-Cl	3,4,5-tri-Cl	NH	517,5	2,13 (B)	Polvo
2.4	4-Cl	3,4,5-tri-Cl	s	534,5	2,38 (B)	Sólido
2.5	H	3,4,5-tri-Cl	NH	483,7	1,98 (B)	Sólido
2.6	4-Cl	3,4,5-tri-Cl	C(O)	530,6	2,23 (B)	Sólido

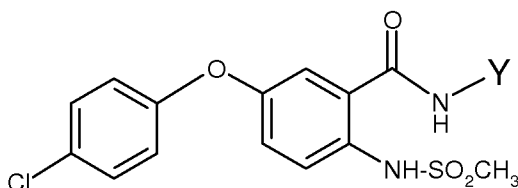
(Continuación)

Ej. N.º	(R) _m	(R ¹) _r	X	m/z: [M+H ⁺]	T _r [min] (Procedimiento)	T _r [min] (Procedimiento)
2.7	4-Cl	3,4,5-tri-Cl	C(CN)	541,5	2,15 (B)	Espuma
2.8	4-Br	3,5-di-CF ₃	O	596,9	2,23 (B)	Espuma
2.9	4-CN	3,5-di-CF ₃	O	543,9	1,98 (B)	Goma
2.10	3,5-di-CF ₃	3,5-di-CF ₃	O	654,9	2,31 (B)	Sólido
2.11	2-Cl	3,5-di-CF ₃	O	552,9	2,19 (B)	Goma
2.12	3-Cl	3,5-di-CF ₃	O	552,9	2,14 (B)	Sólido
2.13	4-CF ₃	3,5-di-CF ₃	O	586,9	2,22 (B)	Aceite
2.14	3-OCH ₃	3,5-di-CF ₃	CH=CH	558,8	2,21 (B)	Sólido
2.15	4-Cl	3,4-di-Cl	O	484 [M-H] ⁻	2,11 (B)	Sólido
2.16	4-Cl	4-OCF ₃	O	500,7	2,03 (B)	Polvo
2.17	4-Cl	3-CF ₃ -4-OCH ₃	O	514,6	1,94 (B)	Polvo
2.18	4-Cl	4-SF ₅	O	542,5	2,04 (B)	Sólido
2.19	4-Cl	3,4,5-tri-F	O	470,6	1,96 (B)	Sólido
2.20	4-Cl	3-B(OH) ₂	O	460,7	2,01 (B)	Aceite
2.21	4-Cl	3-CF ₃ -4-Br	O	562,5	2,10 (B)	Aceite
2.22	4-Cl	4-CF(CF ₃) ₂ -2,6-di-CH ₃	O	612,7	2,18 (B)	Aceite
2.23	4-Cl	2,3,4-tri-Cl	O	518,6	2,12 (B)	Aceite
2.24	4-Cl	4-ciclohexilo	O	498,8	2,35 (B)	Aceite
2.25	4-Cl	4-OCF ₂ CHFCF ₃ -2,5-di-Cl	O	650,6	2,19 (B)	Sólido
2.26	4-Cl	3,5-di-CF ₃	O	552,6	2,14 (B)	Sólido
2.27	4-Cl	3-CF ₃ -4-Cl	O	518,6	2,09 (B)	Sólido
2.28	4-Cl	4-NO ₂ -2-Cl	O	495,6	1,93 (B)	Aceite
2.29	4-Cl	4-SCF ₃	O	516,7	2,17 (B)	Aceite
2.30	4-Cl	2,4,5-tri-F	O	470,7	1,93 (B)	Aceite
2.31	4-Cl	3,5-di-F-4-Cl	O	486,7	2,10 (B)	Aceite
2.32	4-Cl	2-(N-morfolino)	O	501,8	1,97 (B)	Aceite
2.33	4-Cl	2,3,4-tri-F	O	470,8	1,96 (B)	Aceite
2.34	4-Cl	3,4-di-F	O	452,8	2,00 (B)	Aceite
2.35	4-Cl	3,5-di-F	O	452,8	2,02 (B)	Espuma
2.36	4-Cl	2,3,5-tri-F	O	470,8	1,99 (B)	Espuma
2.37	4-Cl	3,5-di-Cl-4-F	O	502,7	2,21 (B)	Aceite
2.38	4-Cl	3,5-di-Cl	O	484,7	2,23 (B)	Aceite
2.39	4-Cl	4-NO ₂	O	461,8	2,42 (B)	Polvo
2.40	4-Cl	3-Cl-4-Br	O	528,7	2,15 (B)	Sólido
2.41	4-Cl	2-(N,N-dietilamino)-etil-aminocarbonilo	O	559,0	1,21 (B)	Aceite
2.42	4-Cl	3-Cl-4-J	O	576,6	2,17 (B)	Aceite
2.43	4-Cl	2-F-4-Br	O	512,7	2,00 (B)	Cristal
2.44	4-Cl	3,4-di-Br	O	572,6	2,14 (B)	Sólido
2.45	4-Cl	3,5-di-Cl-4-Br	O	562,6	2,19 (B)	Aceite
2.46	4-Cl	3,5-di-Cl-4-CH ₃	O	498,8	2,30 (B)	Aceite
2.47	4-Cl	3,5-di-Cl-4-OH	O	500,6	1,83 (B)	Aceite
2.48	4-Cl	3,5-di-CF ₃ -4-Br	O	630,5	2,30 (B)	Sólido
2.49	4-Cl	3,5-di-Cl-4-OCH ₃	O	514,6	2,12 (B)	Espuma
2.50	4-Cl	4-CF(CF ₃) ₂	O	584,8	2,23 (B)	Espuma
2.51	4-Cl	3-CF ₃	O	484,9	2,03 (B)	Espuma

(Continuación)

Ej. N.º	(R) _m	(R ¹) _r	X	m/z: [M+H ⁺]	T _r [min] (Procedimiento)	T _r [min] (Procedimiento)
2.52	4-Cl	3-OCF ₃	O	500,8	2,06 (B)	Espuma
2.53	4-Cl	3-CHF ₂	O	466,8	1,90 (B)	Espuma
2.54	4-Cl	3-SF ₅	O	542,9	1,97 (B)	Polvo
2.55	4-Cl	4-CF ₃	O	484,8	2,04 (B)	Polvo
2.56	4-Cl	3,5-di-CF ₃ -4-Cl	O	586,8	2,28 (B)	Polvo
2.57	4-Cl	3,5-di-Cl-2-OH	O	500,6	1,94 (B)	Aceite
2.58	4-Cl	2-CH ₃ SO ₂ NH-4,5-di-Cl	O	577,7	1,89 (B)	Polvo

Las sustancias nombradas en la siguiente Tabla 3 se preparan análogamente a los procedimientos descritos anteriormente. Los compuestos son de fórmula



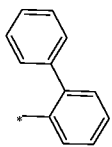
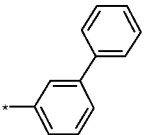
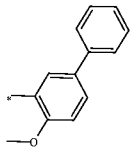
en la que el significado de Y se da en la Tabla 3. Los siguientes datos físicos se obtienen de acuerdo con el procedimiento de caracterización de HPLC/EM descrito anteriormente.

5

Tabla 3:

Ej. N.º	Y	m/z: [M+H ⁺]	T _r [min] (Procedimiento)	T _r [min] (Procedimiento)
3.1		577,7	2,09 (B)	Polvo
3.2		711,6	2,34 (B)	Polvo
3.3		618,8	2,22 (B)	Polvo
3.4		584,7	2,19 (B)	Sólido
3.5		563,8	2,38 (B)	Sólido
3.6		492,9	2,18 (B)	Sólido
3.7		481,8	1,91 (B)	Sólido

(Continuación)

Ej. N.º	Y	m/z: [M+H ⁺]	T _r [min] (Procedimiento)	T _r [min] (Procedimiento)
3.8		492,8	1,98 (B)	Sólido
3.9		492,8	2,10 (B)	Sólido
3.10		522,8	2,14 (B)	Sólido

Ejemplos biológicos:**Ensayo de desarrollo larvario gastrointestinal**

- 5 Los huevos de nematodos recién cosechados y limpiados se usan para sembrar una placa de pocillos adecuadamente formateada que contiene las sustancias de prueba para evaluar la actividad antiparasitaria y los medios que permiten el desarrollo completo de los huevos hasta las larvas de 3ª instar. Las placas se incuban durante 6 días a 25 °C y 60 % de humedad relativa. La eclosión de huevos y el posterior desarrollo larval se registran para identificar una posible actividad nematocida. La eficacia se expresa en porcentaje de reducción de la eclosión de huevos, reducción en el desarrollo de L3 o parálisis y muerte de las larvas en cualquier etapa. Los compuestos números 1.9-1.13, 1.21-1.23, 1.25, 1.26, 2.13, 2.50, 2.51 y 2.54 alcanzaron ≥ 60 % de eficacia a 10 ppm y, por lo tanto, se consideran activos.

Ensayo de microfilarias *Dirofilaria immitis*

- 15 Las microfilarias *Dirofilaria immitis* recién cosechadas y limpiadas se preparan a partir de sangre de perros de animales donantes. Las microfilarias se distribuyen entonces en microplacas formateadas que contienen las sustancias de prueba para evaluar la actividad antiparasitaria. Las placas se incuban durante 48 horas a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR). La motilidad de las microfilarias se registra luego para determinar la eficacia. La eficacia se expresa en motilidad porcentual reducida en comparación con el control y los patrones. Los compuestos números 1.1-1.25, 2.1-2.58 y 3.1-3.10 mostraron una eficacia superior al 50 % a 10 ppm y, por lo tanto, se consideran activos.

***Acanthocheilonema viteae* en jerbos**

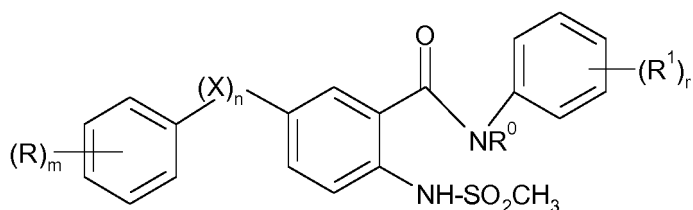
- 25 Los jerbos son infectados artificialmente con 80 larvas L3 de *A. viteae* por inyección subcutánea. El tratamiento por sonda con los compuestos de prueba formulados se produce consecutivamente del día 5 al día 9 después de la infección. Ochenta y cuatro días después de la infección, los jerbos se sangran para contar las microfilarias circulantes, usando una cámara de conteo y un microscopio Fuchs-Rosenthal. Solo los grupos de prueba con un promedio de microfilarias circulantes al menos un 50 % más bajos que en el grupo tratado con placebo están completamente disecados para recuperar gusanos adultos. La eficacia se expresa como un % de reducción en el número de gusanos en comparación con el grupo tratado con placebo, usando la fórmula de Abbot. Los compuestos números 1.5, 1.10, 1.13, 1.17, 2.1, 2.21, 2.26 y 2.51 mostraron una eficacia superior al 80 % a 10 mg/kg.

Ensayo fluke-in vitro hepático en adultos

- 30 *Fasciola hepatica* adulto de hígados de vacuno u ovino recién cosechado se distribuyeron en placas de 12 pocillos (1 duela por pocillo) con 4 ml de medio completo RPMI y se mantuvieron en una incubadora a 37 °C durante aproximadamente 12 horas. Después de la renovación del medio, la viabilidad de los duelas se determina por video-registro del movimiento de los duelas individuales (prevalor). Los compuestos de prueba se añaden a una concentración de 100 µg/ml y los movimientos de los duelas se miden después de 6 y 24 horas. La eficacia se expresa como el movimiento porcentual reducido basado en el prevalor y el control no tratado. En esta prueba, los siguientes ejemplos mostraron > 90 % de eficacia después de las 6 h y un 95 % después de las 24 h, se consideraron positivos: 1.5, 1.10, 1.13, 2.19, 2.21, 2.26 y 2.48.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



(I),

o un sal o enantiómero del mismo, en la que X es O, S, NH, C(O), C(CN) o CH=CH,

- 5 R^0 es H, alquilo C₁-C₄ o hidroxilo;
n es 0 o 1,
cada R es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₆; halocicloalquilo C₃-C₆; amino; N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₄; hidroxilo; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; alquiltio C₁-C₆; haloalquiltio C₁-C₆; alquilsulfonilo C₁-C₆; haloalquilsulfonilo C₁-C₆; alquilsulfonilo C₁-C₆; haloalquilsulfonilo C₁-C₆; SF₅; tri-alquilsililo C₁-C₄; alcóxicarbonilo C₁-C₆; aminocarbonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆; aminosulfonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆; N-alquilsulfonilamino C₁-C₆; alcóxicarbonilamino C₁-C₆; N-alquil C₁-C₄-N-alcóxicarbonilamino C₁-C₆; ciano; nitro; o heterociclilo C₃-C₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, ciano o nitro;
- 10 m es un número entero de 0 a 4;
cada R¹ es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₆; halocicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₆; haloalcoxi C₁-C₆; alquiltio C₁-C₆; haloalquiltio C₁-C₆; alquilsulfonilo C₁-C₆; haloalquilsulfonilo C₁-C₆; SF₅; amino;
N-mono- o N,N-di-alquilamino C₁-C₆; tri-alquilsililo C₁-C₄; alcóxicarbonilo C₁-C₆; aminocarbonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₆; N,N-di-alquilamino C₁-C₄-alquilaminocarbonilo C₁-C₄; aminosulfonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminosulfonilo C₁-C₆; N-alquilsulfonilamino C₁-C₆; alcóxicarbonilamino C₁-C₆; N-alquil C₁-C₄-N-alcóxicarbonilamino C₁-C₆; ciano; nitro; hidroxilo; B(OH)₂; o fenilo, benzoilo, heterociclilo C₃-C₆, heterocicloxilo C₃-C₆ o benzoheterociclilo C₆-C₈, que está cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, ciano o nitro; y
- 15 r es un número entero de 1 a 4.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que cada R es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; amino; alcoxi C₁-C₄; haloalcoxi C₁-C₄; haloalquiltio C₁-C₄; alquilsulfonilo C₁-C₄; haloalquilsulfonilo C₁-C₄; tri-alquilsililo C₁-C₂; alcóxicarbonilo C₁-C₄; N-mono- o N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁-C₄; aminosulfonilo; N-mono- o N,N-di-alquilaminosulfonilo C₁-C₄; N-alquil C₁-C₂-N-alcóxicarbonilamino C₁-C₄; ciano; nitro; o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre O, S y N, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que cada R es halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ o ciano.

35 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en la que cada R es cloro, flúor o CF₃

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que m es un número entero de 1, 2 o 3.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que cada R¹ es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₄; haloalquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄; haloalcoxi C₁-C₄; haloalquiltio C₁-C₄; SF₅; N,N-di-alquilamino C₁-C₄-alquilaminocarbonilo C₁-C₄; N-alquilsulfonilamino C₁-C₄; ciano; nitro; hidroxilo; B(OH)₂, morfolino; o fenilo, benzoilo, piridiloxi, pirimidiniloxi o benzotiazolilo, que está cada uno sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o alcoxi C₁-C₄.

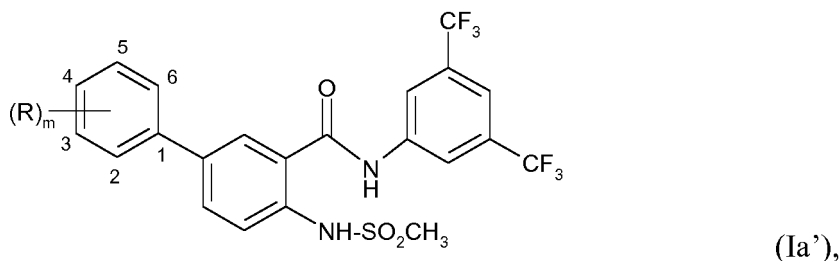
7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que cada R¹ es independientemente halógeno; alquilo C₁-C₂; haloalquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₂; haloalcoxi C₁-C₃; haloalquiltio C₁-C₂; SF₅; nitro; o hidroxilo.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en la que cada R¹ es independientemente halógeno o CF₃

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que r es un número entero de 1, 2 o 3.

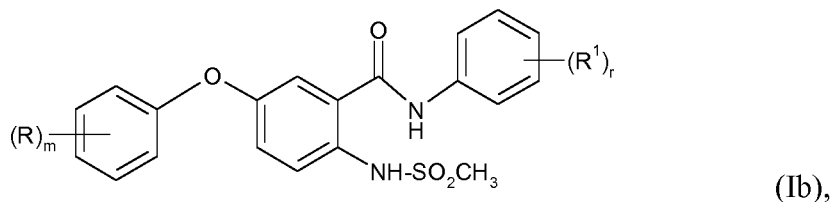
10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que R⁰ es H, m es 0 o 1 y X es O.

5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



en la que R y m son cada uno como se ha definido en la reivindicación 1.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



10 en la que R, R¹, m y r son cada uno como se ha definido en la reivindicación 1.

13. Un compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la reivindicación 12, en la que m es un número entero de 1 o 2, r es un número entero de 2 o 3, cada R es independientemente halógeno o CF₃, y cada R¹ es independientemente halógeno o CF₃.

15 14. Una composición para el control de parásitos, que contiene como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, además de vehículos y/o dispersantes.

15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el control de endoparásitos en o sobre animales de sangre caliente.