

(11) Número de Publicação: **PT 1682493 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C07C 255/29** (2007.10) **C07C 255/54** (2007.10)  
**A01N 37/34** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

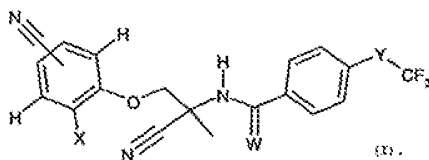
(22) Data de pedido: <b>2004.11.05</b>	(73) Titular(es): <b>NOVARTIS AG</b> <b>LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL</b> <b>CH</b>
(30) Prioridade(s): <b>2003.11.06 EP 03025290</b> <b>2004.02.06 GB 0402677</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.07.26</b>	(72) Inventor(es): <b>THOMAS GOEBEL</b> <b>DE</b> <b>PIERRE DUCRAY</b> <b>FR</b> <b>NOËLLE GAUVRY</b> <b>FR</b> <b>FRANÇOIS PAUTRAT</b> <b>FR</b> <b>RONALD KAMINSKY</b> <b>CH</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2009.01.07</b> <b>030/2009</b>	(74) Mandatário: <b>MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA</b> <b>RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE AMINOACETONITRILO**

(57) Resumo:

## RESUMO

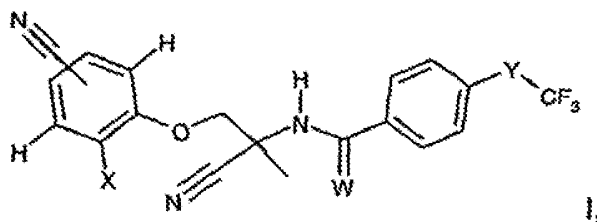
### "DERIVADOS DE AMINOACETONITRILO"



A invenção relaciona-se com compostos da fórmula geral (I) em que X, Y e W têm os significados dados na reivindicação 1 e opcionalmente seus enantioméros. Os componentes activos têm propriedades pesticidas vantajosas. São especialmente adequados para controlar parasitas no interior e exterior de animais de sangue quente.

**DESCRIÇÃO**  
**"DERIVADOS DE AMINOACETONITRILLO"**

A presente invenção relaciona-se com novos compostos amidoacetonitrilo de fórmula



em que

X significa Cl, Br ou  $CF_3$ ;

Y significa uma ligação simples, O, S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub>;

e

W significa O ou S;

opcionalmente diastereoisómeros, enantiómeros e/ou tautómeros, cada um respectivamente na forma livre ou na forma de sal, sua preparação e utilização no controlo de endo- e ecto-parasitas, especialmente helmintes, no interior e exterior de animais de sangue quente, especialmente gado produtivo e animais domésticos, bem como em plantas, além disto pesticidas que contenham pelo menos um destes compostos.

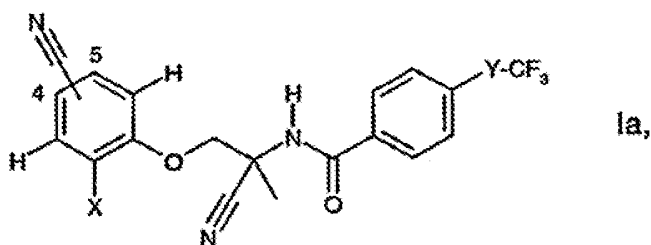
Os compostos de amidoacetonitrilo substituídos possuindo actividade pesticida são descritos por exemplo na patente EP-0.953.565A2. Contudo, os componentes activos especificamente revelados aqui não podem preencher sempre os requisitos relativos à potência e ao espectro de actividade. Existe portanto uma necessidade de componentes activos com propriedades pesticidas melhoradas. Foi agora

descoberto que os compostos de amidoacetonitrilo de fórmula I possuem propriedades pesticidas excelentes, especialmente contra endo- e ecto-parasitas no interior e exterior de animais de sangue quente e em plantas.

Estudos adicionais das propriedades pesticidas destes compostos revelaram que podem ser separados em três sub-conjuntos, cada um deles com um espectro de actividade variável: um grupo onde Y é uma ligação simples, um segundo onde Y é O, e finalmente um grupo onde Y é S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub>. Dentro de cada destes sub-sistemas são preferidas as seguintes concretizações dentro do âmbito da invenção:

(1) Um composto de fórmula I, em que W significa S.

(2) Um composto de fórmula



em que

Y é uma ligação simples; e

X significa Cl ou CF<sub>3</sub>, especialmente CF<sub>3</sub>;

(3) Um composto de fórmula Ia, em que

Y é O; e

X significa Cl ou CF<sub>3</sub>,

especialmente CF<sub>3</sub>;

(4) Um composto de fórmula Ia, em que

Y é S ou S(O)<sub>2</sub>;

especialmente S; e

X significa Cl ou CF<sub>3</sub>,

especialmente CF<sub>3</sub>;

(5) Um composto de fórmula Ia, seleccionado a partir do grupo constituído por

N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida; e

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;

(6) Um composto de fórmula Ia, seleccionado a partir do grupo constituído por

N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida; e

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;

(7) Um composto de fórmula Ia, seleccionado a partir do grupo constituído por

N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;

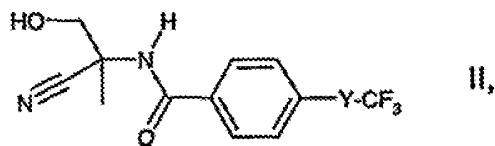
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;

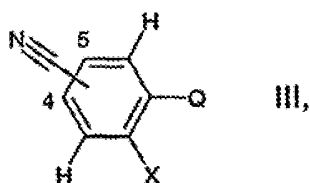
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida; e  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida.

No contexto da invenção, é dada particular preferência aos compostos designados nos exemplos de síntese.

Um objectivo adicional da invenção é o processo para a preparação de compostos de fórmula I, onde W é O, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, por exemplo caracterizada por um composto de fórmula



que é conhecido ou poderá ser produzido analogamente a compostos correspondentes conhecidos, em que Y é definido como dado para a fórmula I, é feito reagir com um composto de fórmula



que é conhecido ou poderá ser preparado analogamente aos compostos correspondentes conhecidos, e em que X é definido como dado para a fórmula I e Q é um grupo de saída, opcionalmente na presença de um catalisador básico, e se desejado, um composto de fórmula I, em que W é O, obténível de acordo com o método apresentado ou por outra via, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é quer convertido num composto de fórmula I, onde W é S, por exemplo por reacção com  $P_4S_{10}$ , ou noutro composto de fórmula I, é separada uma mistura de isómeros obténível de acordo com o método apresentado e o isómero desejado isolado e/ou um composto livre de fórmula I obténível de acordo com o método apresentado é convertido num sal ou um sal de um composto de fórmula I obténível de acordo com o método apresentado é convertido no composto livre de fórmula I ou num outro sal.

O que foi estabelecido acima para sais de compostos I também se aplica analogamente a sais dos materiais de partida listados aqui acima e aqui adiante.

Os componentes reaccionais podem ser feitos reagir um com o outro tal e qual como são, isto é, sem a adição de um solvente, ou diluente, por exemplo, no estado fundido. Na maioria dos casos, no entanto, é vantajosa a adição de um solvente ou diluente inerte, ou uma sua mistura. Exemplos de tais solventes ou diluentes são: hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos e alicíclicos e hidrocarbonetos halogenados, tais como benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenzeno, diclorobenzeno, bromobenzeno, éter de petróleo, hexano, ciclo-hexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano ou tetracloroetano; éteres,

tais como éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter *terc*-butilmetílico, éter monometílico etilenoglicol, éter monoetílico etilenoglicol, éter dimetílico etilenoglicol, éter dimetoxidietílico, tetrahidrofurano ou dioxano; acetonas tais como acetona, metiletilcetona ou metilisobutilcetona; amidas tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona ou triamida do ácido hexametilfosfórico; nitrilos tais como acetonitrilo ou propionitrilo; e sulfóxidos, tais como dimetilsulfóxido. É preferido o tetrahidrofurano.

Os grupos Q de saída preferidos são halogéneos, tosilatos, mesilatos e triflatos, mais preferencialmente halogéneos, especialmente flúor.

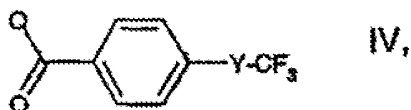
As bases adequadas para facilitar a reacção são *por exemplo* hidróxidos de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, hidretos, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas ou alquilsililamidas; alquilaminas, alcilenodiaminas, opcionalmente N-alquiladas, opcionalmente insaturadas, cicloalquilaminas, heterociclos básicos, hidróxidos de amónio, bem como aminas cabocíclicas. Aquelas que poderão ser mencionados por via de exemplo são hidróxido de sódio, hidreto, amida, metanolato, acetato, carbonato, *terc*-butanolato de potássio, hidróxido, carbonato, hidreto, diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de potássio, hidreto de cálcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilenodiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benziltrimetilamónio, bem como 1,5-



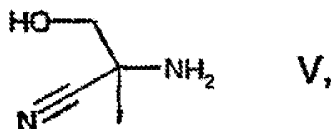
diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU). É dada preferência a hidretos metálicos, em particular hidreto de sódio.

A reacção ocorre vantajosamente num intervalo de temperatura de ca., -10 °C a ca., 100 °C, preferencialmente de ca., 0 °C a ca., 30 °C.

Um objectivo adicional da invenção é o processo para a preparação dos compostos de fórmula II, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, por exemplo caracterizada por um composto de fórmula



que é conhecido ou poderá ser preparado analogamente aos compostos correspondentes conhecidos, e em que Y é definido como dado para a fórmula I e Q é um grupo de saída, é feito reagir com um composto de fórmula



que é conhecido e poderá ser preparado a partir de hidroxiacetona, uma cianeto e amoníaco, e se desejado, um composto de fórmula II obtenível de acordo com o método apresentado ou de outro modo, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é convertido noutra composto de fórmula II, uma mistura de isómeros obtenível de acordo com o método apresentado é separada e o isómero desejado isolado e/ou um composto livre de fórmula II obtenível de acordo com o método apresentado é convertido num sal ou um sal do composto de fórmula II obtenível de acordo com o método apresentado é convertido num composto livre de fórmula II ou noutra sal.

Os cianetos adequados são cianeto de sódio, cianeto de potássio, cianeto de trimetilsililo e acetona cianohidrina.

O método geral para fazer reagir compostos de carbonilo, *por exemplo* hidroxiacetona, com cianetos e aminas, *por exemplo* de amoníaco, é uma reacção de Strecker, *por exemplo* como em Organic Synthesis Coll. Vol. 3, 88 (1973).

Os sais dos compostos I poderão ser produzidos de uma forma conhecida. Os sais de adição de ácido dos compostos I, *por exemplo*, são obteníveis por tratamento com um ácido adequado ou um reagente de permuta iónica adequado, e sais com bases são obteníveis por tratamento com uma base adequada ou um reagente de permuta iónica adequado.

Os sais dos compostos I podem ser convertidos nos compostos livres I através dos meios usuais, sais de adição de ácido *por exemplo* por tratamento com uma composição básica adequada ou com um reagente de permuta iónica adequado, e sais com bases *por exemplo* por tratamento com um ácido adequado ou um reagente de permuta iónica adequado.

Os sais de compostos I podem ser convertidos noutros sais de compostos I de uma forma conhecida; os sais de adição de ácido podem ser convertidos *por exemplo* noutros sais de adição de ácido, *por exemplo* por tratamento de um sal de um ácido inorgânico, tal como um cloridrato, com um sal metálico adequado, tal como um sal de sódio, bário, ou prata, de um ácido, *por exemplo* com acetato de prata, num solvente adequado, no qual um sal inorgânico resultante, *por exemplo* cloreto de prata, é insolúvel e assim é removido da mistura reaccional por precipitação.

Dependendo do método e/ou condições reaccionais, os compostos I com características de formação de sal podem ser obtidos na forma livre ou na forma de sais.

Os compostos I podem também ser obtidos na forma dos seus hidratos e/ou podem também incluir outros solventes, utilizados por exemplo quando necessário para a cristalização de compostos presentes na forma sólida.

Os compostos I poderão estar opcionalmente presentes como isómeros ópticos ou como uma sua mistura. A invenção relaciona-se quer com os isómeros puros e com todas as misturas isoméricas possíveis, e é entendido aqui anteriormente e aqui adiante fazendo-o como tal, mesmo se não forem especificamente mencionados os detalhes estereoquímicos em cada caso.

As misturas diastereoisoméricas de compostos I, que são obteníveis pelo processo ou de outro modo, poderão ser separadas de uma maneira conhecida, com base nas diferenças físico-químicas dos seus componentes, nos diastereoisómeros puros, por exemplo por cristalização fraccionada, destilação e/ou cromatografia.

A separação de misturas de enantiómeros, que são obteníveis concordantemente, nos isómeros puros, poderá ser conseguida por métodos conhecidos, por exemplo por recristalização a partir de um solvente opticamente activo, por cromatografia em adsorventes quirais, por exemplo cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em acetilcelulose, com a assistência de microrganismos adequados, por ruptura com enzimas imobilizadas específicas, através da formação de compostos de inclusão, por exemplo utilizando éteres de

coroa quirais, através dos quais é apenas complexado um enantiómero.

De acordo com a invenção, para além da separação de misturas de isómeros correspondentes, os métodos de síntese diastereo-selectiva ou enantio-selectiva conhecidos na generalidade podem também ser aplicados para se obter diastereoisómeros ou enantiómeros puros, *por exemplo* levando a cabo o método da invenção utilizando aductos com estereoquímica correspondentemente adequada.

É vantajoso isolar ou sintetizar o isómero mais activo biologicamente, *por exemplo* enantiómero, desde que os componentes individuais tenham uma eficácia biológica diferente.

No método da presente invenção, os materiais de partida e intermediários utilizados são preferencialmente aqueles que conduzem aos compostos I descritos no início como sendo especialmente úteis.

A invenção relaciona-se em particular com o método de preparação descrito nos exemplos.

Os materiais de partida e intermediários, que são novos e são utilizados de acordo com a invenção para a preparação de compostos I, bem como a sua utilização e processo de sua preparação, formam semelhantemente um objectivo da invenção.

Os compostos I de acordo com a invenção são notáveis relativamente ao seu largo espectro de actividade e são componentes activos valiosos para utilizar no controlo de

pragas, incluindo em particular o controlo de endo- e ectoparasitas, especialmente helmintes, no interior e exterior de animais de sangue quente, especialmente gado e animais domésticos, enquanto que é bem tolerado por animais de sangue quente e peixes.

No contexto da presente invenção, os ectoparasitas são entendidos serem em particular insectos, ácaros e carraças. Estes incluem insectos da ordem: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* e *Hymenoptera*. Contudo, os ectoparasitas que poderão ser mencionados em particular são aqueles que preocupam humanos ou animais e transportam patógenos, por exemplo moscas tais como *Musca domestica*, *Musca vetustissima*, *Musca autumnalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Lucilia cuprina*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Chrysomya chloropyga*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax*, *Gasterophilus intestinalis*, *Oestrus ovis*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans* e mosquitos (Nematocera), tais como *Culicidae*, *Simuliidae*, *Psychodidae*, mas também parasitas que sugam sangue, por exemplo pulgas, tais como *Ctenocephalides felis* e *Ctenocephalides canis* (pulgas de gatos e cães), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Dermatophilus penetrans*, piolho, tal como *Damalina ovis*, *Pediculus humanis*, moscas que picam e moscas dos cavalos (*Tabanidae*), *Haematopota spp.* Tal como *Haematopota pluvialis*, *Tabanidea spp.* tal como *Tabanus nigrovittatus*, *Chrysopsinae spp.* tal como *Chrysops caecutiens*, moscas tsé-tsé, tal como espécies de *Glossinia*, insectos que picam, particularmente baratas, tais como *Blatella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, ácaros, tais como *Dermanyssus*

*gallinae*, *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* e *Psorergates spp.* e por último mas não menos importante as carraças. As últimas pertencem à ordem Acarina. Representantes conhecidos de carraças são, por exemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* e *Ornithodoros* e semelhantes, que preferencialmente infestam animais de sangue quente incluindo animais de quinta, tais como gado, porcos, ovelhas e cabras, aves de capoeira tais como frangos, perus e gansos, animais para curtumes tais como martas, raposas, chinchilas, coelhos e semelhantes, bem como animais domésticos tais como cães e gatos, mas também seres humanos.

Os compostos I de acordo com a invenção são também activos contra todos ou estágios individuais de desenvolvimento de pragas animais exibindo sensibilidade normal, bem como aquelas exibindo resistência tais como insectos e membros da ordem *Acarina*. Os efeitos insecticida, ovicida e/ou acaricida das substâncias activas da invenção podem manifestar-se directamente, isto é eliminando as pragas quer imediatamente ou após ter decorrido algum tempo, por exemplo quando ocorre muda, ou mediante a destruição dos seus ovos, ou indirectamente, por exemplo reduzindo o número de ovos chocados e/ou a taxa de incubação, correspondente a uma boa eficácia para um taxa pesticida (mortalidade) de pelo menos 50 a 60 %.

Os compostos I podem também ser utilizados contra formigas, especialmente da ordem *Diptera* das famílias *Sarcophagidae*, *Anophilidae* e *Culicidae*; as ordens *Orthoptera*, *Dictyoptera* (por exemplo a família *Blattidae*) e *Hymenoptera* (por exemplo a família *Farmicidae*).

Em particular, os compostos são eficazes contra helmintes, em que os nemátodos endoparasitários e tremátodos poderão ser a causa de doenças graves de mamíferos e aves de capoeira, *por exemplo* ovelhas, porcos, cabras, gado, cavalos, burros, cães, gatos, porquinhos-da-índia e pássaros exóticos. Os nemátodos típicos desta indicação são: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Diofilaria*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbartia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* e *Parascaris*. Os tremátodos incluem, em particular, a família de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*.

Poderia ser também surpreendentemente e inexplicavelmente mostrado que os compostos de fórmula I têm uma eficácia excepcionalmente elevada contra nemátodos que são resistentes a muitas substâncias activas. Isto pode ser demonstrado *in vitro* pelo teste LDA e *in vivo* por exemplo em gerbos da Mongólia e ovelhas. Foi mostrado que quantidades de substância activa que eliminam estirpes sensíveis de *Haemonchus contortus* ou *Trichostrongylus colubriformis*, são também suficientemente eficazes no controlo das estirpes correspondentes que são resistentes a benzimidazoles, levamisol e lactonas macrocíclicas (por exemplo ivermectina).

Certas pragas das espécies *Nematodirus*, *Cooperia* e *Oesophagostomum* infestam o tracto intestinal do animal hospedeiro, enquanto que outras espécies *Haemonchus* e *Ostertagia* são parasitárias no estômago e aquelas das espécies *Dictyocaulus* são parasitárias no tecido pulmonar.

Os parasitas das famílias *Filariidae* e *Setariidae* poderão ser encontrados no tecido celular interno e em órgãos, por exemplo o coração, os vasos sanguíneos, os vasos linfáticos e o tecido subcutâneo. Um parasita particularmente notável é o verme do coração do cão, *Dirofilaria immitis*. Os compostos de fórmula I são altamente eficazes contra estes parasitas.

As pragas que podem ser controladas pelos compostos de fórmula I também incluem aqueles da classe de *Cestoda* (cestóides), por exemplo as famílias *Mesocestoidae*, especialmente do género *Mesocestoides*, em particular *M. lineatus*; *Dilepididae*, especialmente *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella spp.*, em particular *Joyeuxiella pasquali*, e *Diplopylidium spp.*, e *Taeniidae*, especialmente *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis*, e *Echinococcus spp.*, mais preferencialmente *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* e *Echinococcus granulosus* e *Echinococcus multilocularis*, bem como *Multiceps multiceps*.

Os compostos de fórmula I são também adequados para o controlo de *Coccidiose*, que pode aparecer especialmente em leitões e frangos. Além das bactérias *Coli* e *Clostridia*, as *Coccidia* são uma das causas mais importantes de diarreia de leitões não desmamados. O tipo mais importante no caso dos leitões é *Isospora suis*. Os leitões ficam infectados com oócistos (esporos) de *Isospora suis* através da boca. Os oócistos migram até o intestino delgado, onde eles penetram na fina mucosa intestinal. Aí, passam por vários estágios de desenvolvimento. Entre o quinto e o nono e o 11° ao 14° dia após a infecção, as *Coccidia* emergem a



partir da mucosa intestinal e são seguidamente detectáveis de novo nas fezes. Este foco causa grande dano na mucosa intestinal. Os leitões reagem através de exibição de diarreia parcialmente amarelada - pastosa a aguada. Tem um pequeno ranço. Ocasionalmente, os leitões individuais vomitam. É habitual que a diarreia ocorra entre o oitavo e décimo quinto dia de idade.

Mais particularmente, *Taenia hydatigena*, *T. pisiformis*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis*, *Multiceps multiceps*, *Jayeuxiella pasquali*, *Dipylidium caninum*, *Mesocestoides spp.*, *Echinococcus granulosus* e *E. multilocularis* são controlados no exterior ou no interior de cães e gatos simultaneamente com *Dirofilaria immitis*, *Ancylostoma ssp.*, *Taxocara ssp.* e/ou *Trichuris vulpis*. Igualmente preferido, *Ctenocephalides felis* e/ou *C. canis* são controlados simultaneamente com os nemátodos e céstodes mencionados acima.

Além disso, os compostos de fórmula I são adequados para o controlo de parasitas patogénicos humanos. Destes, representantes típicos que aparecem no tracto digestivo são aqueles das espécies *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* e *Enterobius*. Os compostos da presente invenção são também eficazes contra parasitas das espécies *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* e *Loa* da família da *Filariidae*, que aparecem no sangue, e no tecido e em vários órgãos, e também contra *Dracunculus* e parasitas das espécies *Strongyloides* e *Trichinella*, que infectam o tracto gastrointestinal em particular.

Adicionalmente, os compostos de fórmula I são também eficazes contra fungos nocivos e patogénicos em seres humanos e animais.

A boa actividade pesticida dos compostos de fórmula I de acordo com a invenção corresponde a uma taxa de mortalidade de pelo menos 50 - 60 % das pragas mencionadas. Em particular, os compostos de fórmula I são notáveis devido à excepcionalmente longa duração da eficácia.

Os compostos de fórmula I são preferencialmente empregues numa forma não modificada ou preferencialmente juntamente com os adjuvantes convencionalmente utilizados na técnica de formulação e poderão portanto ser processados de uma forma conhecida para originar, por exemplo, concentrados emulsionáveis, soluções directamente diluíveis, emulsões diluídas, pós solúveis, grânulos ou microencapsulações em substâncias poliméricas. Como com as composições, os métodos de aplicação são seleccionados de acordo com os objectivos pretendidos e as circunstâncias prevalecentes.

A formulação, isto é os agentes, preparações ou composições contendo o componente activo de fórmula I, ou combinações destes componentes activos com outros componentes activos, e opcionalmente um adjuvante sólido ou líquido, são produzidos numa forma conhecida *per se*, por exemplo através da mistura íntima e/ou moagem dos componentes activos com composições de espalhamento, por exemplo com solventes, veículos sólidos, e opcionalmente compostos com superfície activa (tensioactivos).

Os solventes em questão poderão ser: álcoois, tais como etanol, propanol ou butanol, e glicóis e seus éteres e

ésteres, tais como propilenoglicol, éter dipropilenoglicol, etilenoglicol, éter monometílico ou etílico de etilenoglicol, cetonas, tais como ciclo-hexanona, isoforona ou álcool diacetanol, solventes fortemente polares, tais como N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida, ou água, óleos vegetais, tais como óleo de colza, rícino, côco, ou soja, e também se adequado, óleos de silicone.

As formas de aplicação preferidas para utilização em animais de sangue quente no controlo de helmintes incluem soluções, emulsões, suspensões (purgantes), aditivos alimentares, pós, comprimidos incluindo comprimidos efervescentes, pílulas, cápsulas, micro-cápsulas e formulações fluidas, em que a compatibilidade fisiológica dos excipientes da formulação tem que ser tomada em consideração.

Os aglutinantes para comprimidos e pílulas poderão ser substâncias naturais poliméricas modificadas quimicamente que são solúveis em água ou em álcool, tais como amido, celulose ou derivados proteicos (*por exemplo* metilcelulose, carboximetilcelulose, etilhidroxietilcelulose, proteínas tais como zeína, gelatina e semelhantes), bem como polímeros sintéticos, tais como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, etc. Os comprimidos também contêm enchimentos (*por exemplo* amido, celulose microcristalina, açúcar, lactose, etc.), agentes de fluidez e desintegrantes.

Se os anti-helmínticos estiverem presentes na forma de concentrados de ração, então os veículos utilizados serão *por exemplo* rações de alto desempenho, grão de ração ou

concentrados proteicos. Tais concentrados ou composições de ração poderão conter, além dos componentes activos, também aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapêuticos ou outros pesticidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, ou mesmo preparações de hormonas, substâncias possuindo acção anabólica ou substâncias que promovem o crescimento, que afectam a qualidade da carne dos animais para abate ou que são benéficas para o organismo de outra maneira. Se as composições ou os componentes activos de fórmula I aqui contidos foram adicionados directamente à ração ou aos bebedouros, então a ração formulada ou bebida conterà os componentes activos preferencialmente numa concentração de ca. 0,0005 a 0,02 % em peso (5-200 ppm).

Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção poderão ser utilizados individualmente ou em combinação com outros biocidas. Poderão ser combinados com pesticidas possuindo a mesma esfera de actividade *por exemplo* para aumentar a actividade, ou com substâncias possuindo outra esfera de actividade *por exemplo* para ampliar o intervalo de actividade. Podem também ser sensíveis à adição dos assim chamados repelentes. Se o intervalo de actividade for ampliado aos endoparasitas, *por exemplo* vermes, os compostos de fórmula I serão combinados adequadamente com substâncias que apresentem propriedades endo-parasitárias. Claro que, podem também ser utilizados em combinação com composições anti-bacterianas. Uma vez que os compostos de fórmula I são are adulticidas, isto é, uma vez que são eficazes em particular contra os estágios adultos dos parasitas alvo, a adição de pesticidas que em vez disso ataquem os estágios juvenis dos parasitas poderá ser muito vantajosa. Deste modo, a maior parte daqueles parasitas que

produzem elevado dano económico estará coberta. Além disso, esta acção deverá contribuir substancialmente para evitar a formação de resistência. Muitas combinações poderão também conduzir a efeitos sinérgicos, isto é a quantidade total de componente activo pode ser reduzida, que é desejável de um ponto de vista ecológico. Os grupos preferidos de componentes de mistura e os componentes de mistura especialmente preferidos são enumerados a seguir, pelo que as combinações poderão conter um ou mais destes componentes em adição a um composto de fórmula I.

Os componentes adequados na mistura poderão ser biocidas, *por exemplo* os insecticidas e acaricidas com um mecanismo de actividade variável, que são mencionados seguidamente e foram conhecidos pela pessoa perita na técnica durante um longo período, *por exemplo* inibidores de síntese da quitina, reguladores de crescimento; componentes activos que actuam como hormonas juvenis; componentes activos que actuam como adulticidas; insecticidas de largo espectro, acaricidas de largo espectro e nematocidas; e também os bem conhecidos anti-helmínticos e substâncias que repelem insectos e/ou acarídeos, os ditos repelentes ou afastadores.

Exemplos não limitativos de insecticidas e acaricidas adequados são:

1. Abamectina	36. Clorfluazurão	71. Fenitrotião
2. AC 303 630	37. Clomefos	72. Fenobucarbe
3. Acefato	38. Clorpirifos	73. Fenotiocarbe
4. Acrinatrina	39. <i>Cis</i> -Resmetrina	74. Fenoxicarbe
5. Alanicarbe	40. Clocitrina	75. Fenpropatrina
6. Aldicarbe	41. Clofentezina	76. Fenpirad
7. $\alpha$ -Cipermetrina	42. Cianofos	77. Fenpiroximato
8. Alfametrina	43. Cicloprotrina	78. Fentião
9. Amitraze	44. Ciflutrina	79. Fenvalerato
10. Avemectina B1	45. Cihexatina	80. Fipronil
11. AZ 60541	46. D 2341	81. Fluazinam
12. Azinfos A	47. Deltametrina	82. Fluazuron
13. Azinfos M	48. Denetão M	83. Flucicloخورون
14. Azocicloestanho	49. Denetão S	84. Flucitrinato
15. toxina do <i>Bacillus subtil.</i>	50. Denetão-S-metilo	85. Flufenoxuron
16. Bendiocarbe	51. Diclofentião	86. Flufenprox
17. Benfuracarbe	52. Diclifos	87. Fonofos
18. Bensultape	53. Dietião	88. Fomotião
19. -Ciflutrina	54. Diflubenzurona	89. Fostiazato
20. Bifentrina	55. Dimetoato	90. Fubfenprox
21. BPMC	56. Dimetilvinfos	91. HCH
22. Brofenprox	57. Dioxatião	92. Heptenofos
23. Bromofos A	58. DPX-MP062	93. Hexaflumurão
24. Bufencarbe	59. Edifenfos	94. Hexitiazox
25. Buprofezina	60. Enamectina	95. Hidropreno
26. Butocarboxima	61. Endosulfano	96. Imidacloprid
27. Butilpiridabeno	62. Esfenvalerato	97. fungos activos contra insectos
28. Cadusafos	63. Etiofencarbe	98. nemátodos activos contra insectos
29. Carbaril	64. Etião	99. vírus activos contra insectos
30. Carbofurano	65. Etofenprox	100. Iprobenfos
31. Carbofenotião	66. Etoprofos	101. Isofenfos
32. Cartape	67. Etrimfos	102. Isoprocarbe
33. Cloetocarb	68. Fenamifos	103. Isoxatião
34. Cloretoxifos	69. Fenazaquina	104. Ivermectina
35. Clorfenapir	70. Fenbutatinoxida	105. $\lambda$ -Cihalotrina

(Continuação)

106. Iufenurão	133. Fosmet	160. Tebupirimfos
107. Malatião	134. Foxima	161. Teflubenzuron
108. Mecarbame	135. Pirimicarbe	162. Teflutrina
109. Mesulfenfos	136. Pirimifos A	163. Temefos
110. Metaldeído	137. Pirimifos M	164. Terbam
111. Metamidofos	138. Promecarbe	165. Terbufos
112. Metiocarbe	139. Propafos	166. Tetraclorvinfos
113. Metomilo	140. Propoxur	167. Tiafenox
114. Metopreno	141. Protiofos	168. Tiodicarbe
115. Metolcarbe	142. Protoato	169. Tiofanox
116. Mevinfos	143. Piraclufos	170. Tionazina
117. Milbemectina	144. Piradafentião	171. Turingiensina
118. Moxidectina	145. Piresmetrina	172. Tralometrina
119. Naled	146. Piretro	173. Triarateno
120. NC 184	147. Piridabeno	174. Triazamato
121. NI-25, Acetamiprida	148. Pirimidifeno	175. Triazofos
122. Nitenpiram	149. Piriproxifeno	176. Triazurão
123. Ometoato	150. RH 5992	177. Triclorfão
124. Oxamil	151. RH-2485	178. Triflumurão
125. Oxidemetão M	152. Salitião	179. Trimetacarbe
126. Oxideprofos	153. Sebufos	180. Vamidotião
127. Paratião	154. Silafluofeno	181. XMC (3,5,-Xilil-metilcarbamato)
128. Parathion-metil	155. Spinosade	182. Xililcarbe
129. Permetrina	156. Sulfotep	183. YI 5301/5302
130. Fentoato	157. Sulprofos	184. ζ-Cipemetrina
131. Forato	158. Tebufenozida	185. Zetametrina
132. Fosadona	159. Tebufenpirad	

A seguir são enumerados exemplos não limitativos de anti-helmínticos adequados, alguns representantes possuem actividade insecticida e acaricida em adição à actividade anti-helmíntica, e já estão parcialmente na lista acima.

(A1) Praziquantel = 2-ciclohexilcarbonil-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1- $\alpha$ ]isoquinolina

- (A2) Closantel = 3,5-diiodo-N-[-cloro-2-metil-4-(a-ciano-4-clorobenzil)fenil]salicilamida
- (A3) Triclabendazole = 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-metiltio-1H-benzimidazole
- (A4) Levamisol = L-(-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1b]tiazole
- (A5) Mebendazole = éster metílico do ácido (5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il)carbamínico
- (A6) Omfalotina = um produto da fermentação macrocíclico do fungo *Omphalotus olearius* descrito na patente WO 97/20857
- (A7) Abamectina = avermectina B1
- (A8) Ivermectina = 22,23-dihidroavermectina B1
- (A9) Moxidectina = 5-O-demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino)-milbemicina B
- (A10) Doramectina = 25-ciclohexil-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-avermectina Ala
- (A11) Milbemectina = mistura de milbemicina A3 e milbemicina A4
- (A12) Milbemicinoxima = 5-oxima de milbemectina

Exemplos não limitativos de repelentes e afastadores adequados são:

- (R1) DEET (N,N-dietil-m-toluamida)
- (R2) KBR 3023 N-butil-2-oxicarbonil-(2-hidroxi)-piperidina
- (R3) Cimiazole = N,-2,3-dihidro-3-metil-1,3-tiazol-2-ilideno-2,4-xilideno.

Os referidos componentes na mistura são os melhor conhecidos dos especialistas neste campo. A maioria está



descrita em várias edições do Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, e outros em várias edições do The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA ou na literatura de patentes. Portanto, a seguinte listagem é restrita a alguns locais onde podem ser encontrados em termos de exemplo.

(I) 2-Metil-2-(metiltio)propionaldeido-O-metilcarbamoiloxima (Aldicarb), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 26;

(II) S-(3,4-dihidro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ilmetil)-O,O-dimetil-fosforoditioato (Azinfos-metilo), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 67;

(III) Etil-N-[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-iloxicarbonil-(metil)aminotio]-N-isopropil- $\beta$ -alaninato (Benfuracarbe), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 96;

(IV) 2-Metilbifenil-3-ilmetil-(Z)-(1RS)-cis-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (Bifentrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 118;

(V) 2-terc-butilimino-3-isopropil-5-fenil-1,3,5-tiadiazian-4-ona (Buprofezina), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 157;

(VI) 2,3-Dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-metil carbamato (Carbofurano), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 186;

(VII) 2,3-Dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-(dibutil aminotio)metilcarbamato (Carbosulfano), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 188;

(VIII) *S,S'*-(2-dimetilaminotrimetileno)-bis (tiocarbamato) (Cartap), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 193;

(IX) 1-[3,5-Dicloro-4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil]-3-(2,6-difluorobenzoil)-ureia (Clorfluazurão), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 213;

(X) *O,O*-dietil-*O*-3,5,6-tricloro-2-piridil-fosforotioato (Clorpirifos), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 235;

(XI) (*RS*)- $\alpha$ -ciano-4-fluoro-3-fenoxibenzil-(1*RS*,3*RS*); 1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-di-metilciclopropano carboxilato (Ciflutrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 293;

(XII) Mistura de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato e (*R*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro propenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (Lambda-Cihalotrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 300;

(XIII) Racemato consistindo de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-

dimetilciclopropanocarboxilato e (*R*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(1*S*,3*S*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (Alfa-cipermetrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 308;

(XIV) uma mistura de estereoisómeros de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil(1*RS*,3*RS*,-1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-diclorovinil) 2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (zeta-Cipermetrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 314;

(XV) (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(1*R*,3*R*)-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato (Deltametrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 344;

(XVI) (4-clorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)uréia (Diflubenzurão), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 395;

(XVII) (1,4,5,6,7,7-Hexacloro-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-ilenobismetileno)-sulfito (Endosulfano), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 459;

(XVIII)  $\alpha$ -etiltio-*o*-tolil-metilcarbamato (Etiofencarbe), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 479;

(XIX) *O,O*-dimetil-*O*-4-nitro-*m*-tolil-fosforotioato (Fenitrotião), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 514;

(XX) 2-sec-butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarbe), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 516;

(XXI) (RS)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzil-(RS)-2-(4-clorofenil)-3-metilbutirato (Fenvalerato), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 539;

(XXII) S-[formil(metil)carbamoilmetil]-O,O-dimetilfosforoditioato (Formotião), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 625;

(XXIII) 4-Metiltio-3,5-xilil-metilcarbamato (Metiocarbe), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 813;

(XXIV) 7-Clorobiciclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-il-dimetilfosfato (Heptenofos), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 670;

(XXV) 1-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-nitroimidazolidin-2-ilidenamina (Imidaclopride), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 706;

(XXVI) 2-isopropilfenil-metilcarbamato (Isoprocarbe), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 729;

(XXVII) O,S-dimetil-fosforamidotioato (Metamidofos), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 808;

(XXVIII) S-Metil-N-(metilcarbamoiloxi)tioacetimidato (Metomilo), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 815;

(XXIX) Metil-3-(dimetoxifosfinoiloxi)but-2-enoato (Mevinfos), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 844;

(XXX) *O,O*-dietil-*O*-4-nitrofenil-fosforotioato (Paratião), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 926;

(XXXI) *O,O*-dimetil-*O*-4-nitrofenil-fosforotioato (Paratião-metilo), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 928;

(XXXII) *S*-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ilmetil-*O,O*-dietil-fosforditioato (Fosalona), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 963;

(XXXIII) 2-Dimetilamino-5,6-dimetilpirimidin-4-il-dimetilcarbamato (Pirimicarbe), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 985;

(XXXIV) 2-isopropoxifenil-metilcarbamato (Propoxur), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1036;

(XXXV) 1-(3,5-dicloro-2,4-difluorophenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)uréia (Teflubenzurão), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1158;

(XXXVI) *S-terc*-butiltiometil-*O,O*-dimetil-fosforditioato (Terbufos), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1165;

(XXXVII) etil-(3-*terc*-butil-1-dimetilcarbamoil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il-tio)-acetato, (Triazamato), de The

Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1224;

(XXXVIII) Abamectina, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 3;

(XXXIX) 2-sec-butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarbe), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 516;

(XL) N-*terc*-butil-N-(4-etilbenzoil)-3,5-dimetilbenzo hidrazida (Tebufenozida), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1147;

(XLI) (±)-5-amino-1-(2,6-dicloro-*a,a,a*-trifluoro-*p*-tolil)-4-trifluorometil-sulfinilpirazol-3-carbonitrilo (Fipronil), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 545;

(XLIII) (*RS*)- $\alpha$ -ciano-4-fluoro-3-fenoxibenzil (1*RS*, 3*RS*;1*RS*, 3*RS*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclo propanocarboxilato (beta-Ciflutrina), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 295;

(XLIII) (4-etoxifenil)-[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil)propil]dimetil)silano (Silafluofeno), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1105;

(XLIV) *terc*-butil (*E*)- $\alpha$ -(1,3-dimetil-5-fenoxipirazol-4-il-metilenamino-oxi)-*p*-toluato (Fenpiroximato), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 530;

(XLV) 2-*terc.*-butil-5-(4-*terc.*-butilbenziltio)-4-cloropiridazin-3(2H)-ona (Piridabeno), de The Pesticide

Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1161;

(XLVI) 4-[[4-(1,1-dimetilfenil)fenil]etoxi]-quinazolina (Fenazaquina), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 507;

(XLVII) Éter 4-fenoxifenil-(RS)-2-(piridiloxi)propílico (Piriproxifeno), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1073;

(XLVIII) 5-cloro-N-{2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil}-6-etilpirimidino-4-amina (Pirimidifeno), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1070;

(XLIX) (E)-N-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-etil-N'-metil-2-nitrovinilidenodiamina (Nitenpiram), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 880;

(L) (E)-N<sup>1</sup>-[(6-cloro-3-piridil)metil]-N<sup>2</sup>-ciano-N<sup>1</sup>-metilacetamidina (NI-25, Acetamiprida), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 9;

(LI) Avermectina B<sub>1</sub>, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 3;

(LII) um extracto de uma planta activo contra insectos, especialmente (2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-hexahidro-2-isopropenil-8,9-dimetoxi-cromeno[3,4-b]furo[2,3-h]cromen-6-ona (Rotenona), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1097; e um extracto de *Azadirachta indica*, especialmente azadiractina, de The Pesticide

Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 59; e

(LIII) uma preparação que contém nemátodos activos de insectos, preferencialmente *Heterorhabditis bacteriophora* e *Heterorhabditis megidis*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 671; *Steinemema feltiae*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1115 e *Steinernema scapterisci*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1116;

(LIV) uma preparação obténivel de *Bacillus subtilis*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 72; ou de uma estirpe de *Bacillus thuringiensis* com a excepção de compostos isolados de GC91 ou de NCTC11821; The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 73;

(LV) uma preparação que contém fungos activos de insectos, preferencialmente *Verticillium lecanii*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1266; *Beauveria brogniartii*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 85 e *Beauveria bassiana*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 83;

(LVI) uma preparação que contém vírus activos contra insectos, preferencialmente *Neodiprion Sertifer NPV*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1342; *Mamestra brassicae NPV*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição



(1997), The British Crop Protection Council, London, página 759 e vírus *Cydia pomonella granulosis*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 291;

(CLXXXI) 7-cloro-2,3,4a,5-tetrahidro-2-[metoxicarbonil (4-trifluorometoxifenil)-carbamoil]indol[1,2e]

oxazolino-4a-carboxilato (DPX-MP062, Indoxicarbe), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 453;

(CLXXXII) *N*-terc-butil-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-3-metoxi-2-metilbenzohidrazida (RH-2485, Metoxifenoizida), de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Edição (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1094; e

(CLXXXIII) éster isopropílico do ácido (*N'*-[4-metoxi-bifenil-3-il]-hidrazinocarboxílico (D 2341), de Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487- 493;

(R2) Book of Abstracts, 212<sup>th</sup> ACS National Meeting Orlando, FL, August 25-29 (1996), AGRO-020. Editor: American Chemical Society, Washington, D.C. CONEN: 63BFAF.

Como uma consequência dos detalhes acima, um aspecto essencial adicional da presente invenção relaciona-se com a combinação de preparações para o controlo de parasitas em animais de sangue quente, caracterizadas por conterem, em adição a um composto de fórmula I, pelo menos um componente activo adicional possuindo a mesma ou diferente esfera de actividade e pelo menos um veículo aceitável fisiologicamente. A presente invenção não está restringida a combinações duplas.

Os componentes de combinação especialmente preferidos para os compostos da fórmula I, da presente invenção são as

lactonas macrocíclicas naturais ou modificadas quimicamente mais modernas (macrolidos), tais como avermectinas, milbemicinas e seus derivados, incluindo representantes proeminentes tais como Ivermectina, Doramectina, Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Milbemicina oxima, Nemadectina, e um seu derivado, na forma livre ou na forma de um sal fisiologicamente aceitável.

A combinação destas duas diferentes classes de compostos conduz a diversos efeitos vantajosos. Num primeiro instante, observa-se um alargamento do espectro de actividade com respeito aos endo-parasitas. O produto de combinação é altamente activo contra todos os tipos de vermes importantes comercialmente e, o que é realmente surpreendente, também contra os estágios larvares activos metabólicos. As pesquisas com respeito aos estágios larvares detidos estão ainda em realização, mas bem poderia resultar que o produto da combinação fosse também eficaz contra estes estágios.

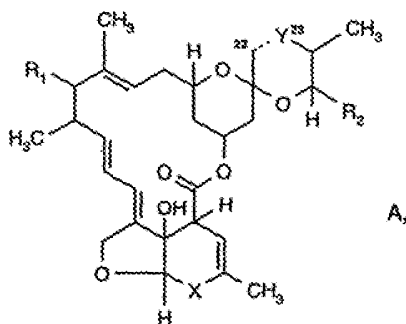
Uma vantagem adicional do produto de combinação é o controlo da resistência da peste, significando que a ocorrência de resistência aos compostos da fórmula I pode ser drasticamente atrasada pela administração do produto de combinação em vez da aplicação apenas de compostos de fórmula I. Outra vantagem é que o produto de combinação pode ser utilizado com sucesso mesmo naqueles casos em que a população de vermes já desenvolveu resistência a lactonas macrocíclicas.

Para além disto, uma vantagem principal dos compostos da fórmula I é sua exibição de eficácia total contra vermes

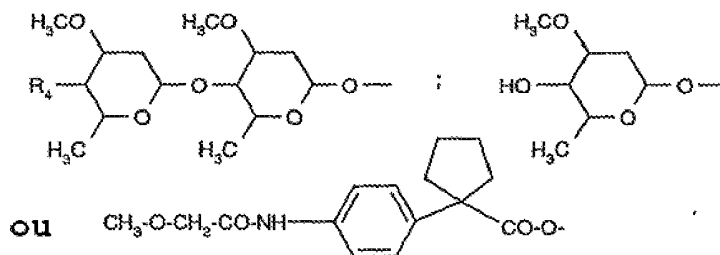
resistentes aos produtos utilizados comumente tais como representantes das lactonas macrocíclicas, por exemplo Ivermectina ou Moxidectina, e a Levamisole ou representantes da classe benzimidazole de anti-helmínticos.

As lactonas macrocíclicas são principalmente preferidas devido a exibirem um largo espectro de actividade. A maioria delas exhibe actividade ecto- e em paralelo endo-parasiticida. Portanto, são também chamadas endectocidas. As lactonas macrocíclicas ligam-se a canais de cloro glutamado causando paralisia dos parasitas em primeiro lugar, seguida pela sua morte.

No contexto da invenção, um grupo preferido de lactonas macrocíclicas é representado por compostos de fórmula



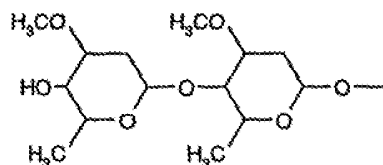
em que X é  $-C(H)(OH)-$ ;  $-C(O)-$ ; ou  $-C(=N-OH)-$ ; Y é  $-C(H_2)-$ ;  $=C(H)-$ ;  $-C(H)(OH)-$ ; ou  $-C(=N-OCH_3)-$ ;  $R_1$  é hidrogénio ou um dos radicais



$R_4$  é hidroxilo,  $-\text{NH}-\text{CH}_3$  ou  $-\text{NH}-\text{OCH}_3$ ;  $R_2$  é hidrogénio,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  ou ciclohexilo; e se a ligação entre os átomos 22 e 23 representar uma ligação dupla o átomo de carbono na posição 23 é não substituído de modo que Y seja  $=\text{C}(\text{H})-$ , ou se é a ligação entre os átomos 22 e 23 que é uma ligação simples o átomo de carbono na posição 23 é não substituído ou substituído por hidroxilo ou pelo grupo  $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$  de modo que Y seja  $-\text{C}(\text{H}_2)-$ ;  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; ou  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_3)-$ ; na forma livre ou na forma de um sal fisiologicamente aceitável.

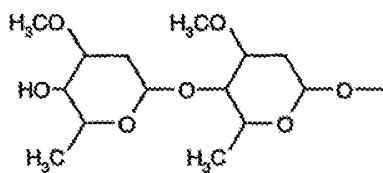
Os representantes típicos e especialmente preferidos de compostos de fórmula A são:

- 1) A Ivermectina é 22,23-Dihidroabamectina; 22,23-dihidroavermectina B1; ou 22,23-dihidro-C-076B1, em que X é  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; Y é  $-\text{C}(\text{H}_2)-$ ;  $R_1$  é o radical



$R_2$  é quer  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$  ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$  e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. A ivermectina é conhecida da patente US-4 199 569.

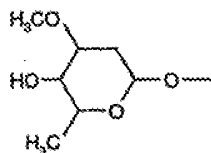
- 2) A Doramectina é 25-Ciclohexil-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)avermectina A1a, em que X é  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; Y é  $=\text{C}(\text{H})-$ ;  $R_1$  é o radical



$R_2$  é ciclohexilo e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação dupla. A Doramectina é conhecida da patente US-5 089 480.

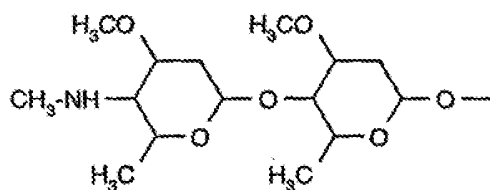
3) A Moxidectina, é [6R,23E,25S(E)]-5-O-Demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxi imino)milbemicina B, em que X é  $-C(H)(OH)-$ ; Y é  $-C(=N-OCH_3)-$ ;  $R_1$  é hidrogénio;  $R_2$  é  $-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)_2$ ; e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. A Moxidectina é conhecida das patentes EP-0 237 339 e US-4 916 154.

4) A Selamectina é 25-ciclohexil-25-de(1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino) avermectina B1 monossacarido e assim um composto de fórmula A, em que X é  $-C(=N-OH)-$ ; Y é  $-C(H_2)-$ ;  $R_1$  é o radical



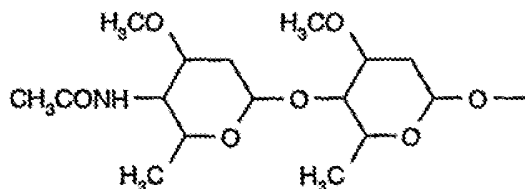
$R_2$  é ciclohexilo; e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. A Selamectina é conhecida *por exemplo* de: ECTOPARASITE ACTIVITY OF SELAMECTIN; A novel endectocide for dogs and cats. Um simpósio Pfizer, realizado conjuntamente com a 17<sup>th</sup> International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 19 de Agosto de 1999, Copenhaga, Dinamarca.

5) A Emamectina é (4''-R)-5-O-demethyl-4''-desoxi-4''-(metilamino) avermectina A1a e (4''-R)-5-O-demetil-25-de (1-metilpropil)-4''-desoxi-4''-(metilamino)-25-(1-metiletil) avermectina A1a (9:1), em que X é  $-C(H)(OH)-$ ; Y é  $=C(H)-$ ;  $R_1$  é



$R_2$  é  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ , ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ , e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação dupla. A Emamectina é conhecida da patente US-4 874 749.

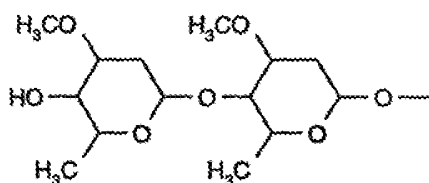
6) A Eprinomectina é (4''-R)-4''-epi-(acetilamino)-4''-desoxiavermectina B1, em que X é  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; Y é  $=\text{C}(\text{H})$ ;  $R_1$  é o radical



$R_2$  é  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ , ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ , e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação dupla. A Eprinomectina é conhecida da patente US-4 427 663.

7) A Milbemectina é (6R,25R)-5-O-demetil-28-desoxi-6,28-epoxi-25-metilmilbemicina, em que X é  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; Y é  $-\text{C}(\text{H}_2)-$ ;  $R_1$  é hidrogénio;  $R_2$  é  $-\text{CH}_3$ , ou  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ; e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. A Milbemectina é conhecida da patente US-3 950 360.

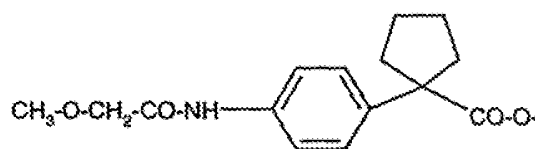
8) A Abamectina é Avermectina B1 que é também designada por 5-O-demetilavermectina A1a e 5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-25-(1-metiletil) avermectina A1a (4:1), em que X é  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; Y é  $=\text{C}(\text{H})-$ ;  $R_1$  é o radical



$R_2$  é  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ , ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ ; e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação dupla. A Abamectina é conhecida da patente US-4 310 519.

9) A Milbemicina oxima é milbemicina A4 5-oxima; milbemicina A3 5-oxima, em que X é  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; Y é  $-\text{C}(\text{H}_2)-$ ;  $R_1$  é hidrogénio;  $R_2$  é  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ , ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$ , e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. A Milbemicina oxima é conhecida da patente US-4 547 520.

10) O composto de fórmula A em que X é  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; Y é  $-\text{C}(\text{H}_2)-$ ;  $R_1$  é o radical



$R_2$  é  $-\text{CH}_3$  ou  $\text{C}_2\text{H}_5$ , e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. Este composto é conhecido da patente WO 01/83500.

11) A Nemaectina é o antibiótico S-541 A; também designada por [6R,23S,25S,(E)]-5-O-Demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-hidroxi-milbemicina B; em que X é  $=\text{CH}-\text{OH}$ ; Y é  $-\text{C}(\text{H}_2)-$ ;  $R_1$  é hidrogénio;  $R_2$  é  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. A Nemaectina é conhecida da patente US- 4 869 901.

Os compostos mencionados especificamente sob os itens 1-11 aqui acima são concretizações preferidas da presente invenção e podem ser utilizados que sozinhos ou em combinação com outro endo-parasiticida, ecto-parasiticida ou endecticida.

Os componentes de combinação especialmente preferidos são Ivermectina, Abamectina e Moxidectina.

Como uma regra, as composições anti-helmínticas de acordo com a invenção contêm 0,1 a 99 % em peso, especialmente 0,1 a 95 % em peso de componente activo de fórmula I, Ia ou suas misturas, 99,9 a 1 % em peso, especialmente 99,8 a 5 % em peso de uma mistura sólida ou líquida, incluindo 0 a 25 % em peso, especialmente 0,1 a 25 % em peso de um tensioactivo.

A aplicação das composições de acordo com a invenção a animais a serem tratados poderá ocorrer topicamente, peroralmente, parentericamente ou subcutaneamente, estando a composição presente na forma de soluções, emulsões, suspensões (purgantes), pós, comprimidos, pílulas, cápsulas e formulações fluidas.

O método de derramamento ou aplicação em pontos consiste em aplicar o composto de fórmula I a uma localização específica da pele ou revestimento, vantajosamente ao pescoço ou espinha dorsal do animal. Isto ocorre *por exemplo* por aplicação de uma gaze ou pulverização da formulação fluida ou aplicação em pontos numa área relativamente pequena do revestimento, a partir de onde a substância activa é dispersa praticamente automaticamente sobre amplas áreas do pelo, em função da natureza dos



componentes na formulação, auxiliada pelos movimentos dos animais.

As formulações fluidas ou de aplicação em pontos adequadas contêm veículos, que promovem o espalhamento rápido sobre a superfície da pele ou no revestimento do animal hospedeiro, e são geralmente consideradas como óleos de difusão. Os veículos adequados são *por exemplo* soluções oleosas; soluções alcoólicas e isopropanólicas tais como soluções de 2-octildodecanol ou álcool oleico; soluções em ésteres de ácidos monocarboxílicos, tais como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oxalato de ácido láurico, éster oleílico de ácido oleico, éster decílico do ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleílico, oleato de decilo, ésteres de ácido cáprico de álcoois gordos saturados de comprimento de cadeia C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>; soluções de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tais como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico de ácido adípico, adipato de di-n-butilo ou também soluções de ésteres de ácidos alifáticos, *por exemplo* glicóis. Poderá ser vantajoso estar adicionalmente presente um agente dispersante, tal como um conhecido da indústria farmacêutica ou cosmética. Exemplos são 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilenoglicol e seus éteres e ésteres, propilenoglicol ou triglicéridos sintéticos.

As soluções oleosas incluem *por exemplo* óleos vegetais tais como azeite, óleo de amendoim, óleo de sésamo, óleo de pinho, óleo de semente de linho ou óleo de rícino. Os óleos vegetais poderão estar presentes na forma epoxidada. Poderão também ser utilizados parafinas e óleos de silicone.

Uma formulação fluida ou por aplicação em pontos contém geralmente 1 a 20 % em peso de um composto de fórmula I, 0,1 a 50 % em peso de agente dispersante e 45 a 98,9 % em peso de solvente.

O método de derramamento ou aplicação em pontos é especialmente vantajoso para utilização em rebanhos de animais tais como gado, cavalos, ovelhas ou porcos, em que é difícil ou demorado tratar todos os animais oralmente ou por injeção. Devido à sua simplicidade, este método pode certamente também ser utilizado para todos os outros animais, incluindo animais domésticos ou de companhia individuais, e é altamente favorecido pelos donos dos animais, uma vez que pode frequentemente ser levado a cabo sem a presença especialista do veterinário.

Enquanto que é preferido formular produtos comerciais como concentrados, o utilizador final irá normalmente utilizar formulações diluídas.

Tais composições poderão também conter aditivos adicionais, tais como estabilizantes, agentes anti-espuma, reguladores de viscosidade, agentes aglutinantes ou espessantes ou pegajosos, bem como outros componentes activos, de modo a conseguir efeitos especiais.

As composições anti-helmínticas deste tipo, que são utilizadas pelo utilizador final, formam semelhantemente um constituinte da presente invenção.

Em cada um dos processos de acordo com a invenção para o controlo de pragas ou em cada uma das composições de controlo de peste de acordo com a invenção, os componentes

activos de fórmula I podem ser utilizados em todas as suas configurações estéricas ou em suas misturas.

A invenção também inclui um método de proteger profilaticamente animais de sangue quente, especialmente gado produtor, animais domésticos e animais de estimação, contra helmintes parasitas, que é caracterizado por os componentes activos da fórmula ou as formulações de componente activo preparadas a partir destes serem administrados aos animais como um aditivo à ração, ou às bebidas ou também na forma sólida ou líquida, oralmente ou por injeção ou parentericamente. A invenção também inclui os compostos de fórmula I de acordo com a invenção para utilização num dos referidos processos.

Os exemplos seguintes servem meramente para ilustrar a invenção sem a restringir, representando o termo componente activo uma substância listada na tabela 1.

Em particular, as formulações preferidas são preparadas como se segue:

(% = percentagem em peso)

#### Exemplos de formulação

<u>1. Granulado</u>	a)	b)
componente activo	5 %	10 %
caulino	94 %	-
ácido salicílico altamente disperso	1 %	-
atapulgita	-	90 %

O componente activo é dissolvido em diclorometano, pulverizado sobre o veículo e o solvente subsequentemente

concentrado por evaporação sob vácuo. Os granulados deste tipo podem ser misturados com ração para animais.

## 2. Granulado

componente activo	3 %
polietilenoglicol (pm 200)	3 %
caulino	94 %

(pm = peso molecular)

O componente activo finamente moído é aplicado uniformemente ao caulino num misturador que foi humedecido com polietilenoglicol. Deste modo, são obtidos grânulos revestidos isentos de pó.

## 3. Comprimidos ou pílulas

I	componente activo	33,00 %
	metilcelulose	0,80 %
	ácido salicílico, altamente disperso	0,80 %
	amido de milho	8,40 %
II	cristais de lactose	22,50 %
	amido de milho	17,00 %
	celulose microcristalina	16,50 %
	esterato de magnésio	1,00 %

I A metilcelulose é agitada em água. Após o material se expandir, o ácido silícico é agitado e a mistura suspensa homogeneamente. O componente activo e o amido de milho são misturados. A suspensão aquosa é trabalhada nesta mistura e triturada para formar uma pasta. A massa resultante é granulada através de um peneiro 12 M e seca.

II Todos os 4 excipientes são misturados intimamente.

III As misturas preliminares obtidas de acordo com I e II são misturadas e prensadas em comprimidos ou pílulas.

#### 4. Injectáveis

##### A. Veículo oleoso (libertação lenta)

1.	componente activo	0,1-1,0 g
	óleo de amendoim	até 100 ml
2.	componente activo	0,1-1,0 g
	óleo de sésamo	até 100 ml

Preparação: O componente activo é dissolvido em parte do óleo enquanto que é agitado e, se requerido, com suave aquecimento, seguidamente, após arrefecimento, é levado até ao volume desejado e filtrado esterilmente através de um filtro de membrana adequado com um tamanho de poro de 0,22  $\mu\text{m}$ .

##### B Solvente miscível em água (libertação de velocidade média)

	componente activo	0,1-1,0 g
	4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	40 g
	1,2-propanodiol	até 100 ml
	componente activo	0,1 - 1,0 g
	glicerol dimetilcetal	40 g
	1,2-propanodiol	ad 100 ml

Preparação: O componente activo é dissolvido em parte do solvente enquanto é agitado, é levado até o volume desejado

e filtrado esterilmente através de um filtro de membrana adequado com um tamanho de poro de 0,22  $\mu\text{m}$ .

### C. Solubilizado aquoso (libertação rápida)

1. componente activo	0,1 - 1,0 g
óleo de rícino polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno)	10 g
1,2-propanodiol	20 g
álcool benzílico	1 g
água para injectar	até 100 ml
2. componente activo	0,1-1,0 g
monooleato de sorbitano polietoxilado (20 unidades de óxido de etileno)	8g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	20 g
álcool benzílico	1 g
água para injectar	até 100 ml
3. componente activo	10 g
etanol a 96 %	10 g
carbonato de propileno	20 g
polietilenoglicol (PEG 300)	até 100 g

Preparação: O componente activo é dissolvido nos solventes e no tensioactivo, e é adicionada água até ao volume desejado. Esterilização por filtração através de um filtro de membrana adequado de 0,22  $\mu\text{m}$  de tamanho de poro.

### 5. Derramamento

#### A.

componente activo	5 g
miristato de isopropilo	10 g
isopropanol	até 100 ml

B.

componente activo	2 g
laurato de hexilo	5 g
triglecéridos de cadeia média	15 g
etanol	até 100 ml

C.

componente activo	2 g
oleato de oleílo	5 g
N-metil-pirrolidona	40 g
isopropanol	até 100 ml

Os sistemas aquosos poderão ser também preferencialmente utilizados para aplicação oral e/ou intra-ruminal.

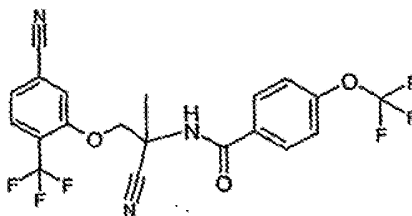
As composições poderão também conter aditivos adicionais, tais como estabilizantes, *por exemplo* óleos vegetais epoxidados quando adequado (óleo de coco epoxidado, óleo de colza, ou óleo de soja); agentes anti-espuma, *por exemplo* óleo de silicone, conservantes, reguladores de viscosidade, aglutinantes, agentes de adesividade, bem como fertilizantes ou outros componentes activos para se conseguirem efeitos especiais.

As substâncias ou aditivos activos biologicamente adicionais, que são neutros em relação aos compostos de fórmula I e não têm um efeito nocivo no animal hospedeiro a ser tratado, bem como sais minerais ou vitaminas, poderão também ser adicionados às composições descritas.

Os exemplos seguintes servem para ilustrar a invenção. Eles não limitam a invenção. A letra 'h' denota hora.

### **Exemplos de preparação**

**Exemplo 1: N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida**



a) A uma mistura de 12,8 g de cianeto de sódio, 16,9 g de cloreto de amônio e 450 ml de uma solução de amônia 7 M em metanol e 225 ml adicionais de metanol, agitada à temperatura ambiente, são adicionados 15 g de hidroxiacetona. A mistura reaccional é agitada durante 24 h, seguidamente filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo branco é agitado em 100 ml de acetato de etilo, filtrado e concentrado sob vácuo. Finalmente, o resíduo oleoso é lavado em 50 ml diclorometano, originando 2-amino-2-hidroximetilpropionitrilo como um sólido.

b) Em 68 ml de acetato de etilo, são dissolvidos 5,9 g de 2-amino-2-hidroximetilpropionitrilo e são adicionados 68 ml de uma solução de bicarbonato de sódio 1 M em água. A esta mistura, são adicionados 12 g de cloreto de 4-trifluorometilbenzoílo gota a gota à temperatura ambiente. Após agitação durante 2 h, são adicionados 100 ml de água e 100 ml de acetato de etilo e agitado. A fase orgânica é seguidamente separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para originar N-[1-ciano-2-hidroxi-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida.

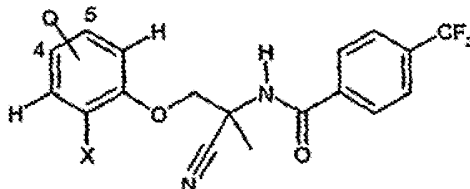
c) Em 5 ml de tetrahidrofurano seco, são dissolvidos 651 mg N-[1-ciano-2-hidroxi-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida e 427 mg de 3-fluoro-4-trifluorometilbenzonitrilo e



são adicionados 63 mg de hidreto de sódio sob agitação a 0 °C. A mistura reaccional é agitada durante 20 h à temperatura ambiente, seguidamente extinta com 5 ml de água e finalmente diluída com 15 ml de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. O produto bruto é extraído com 3 x 10 ml de acetato de etilo, as fases orgânicas combinadas lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O resíduo é purificado por cromatografia *flash* para originar o composto intitulado como cristais brancos de p.f. 75-8°.

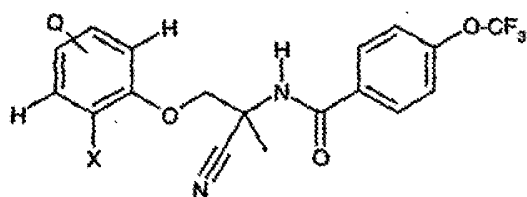
As substâncias enumeradas na tabela seguinte poderão também ser preparadas analogamente ao método descrito acima. Os valores dos pontos de fusão são dados em °C.

Tabela 1



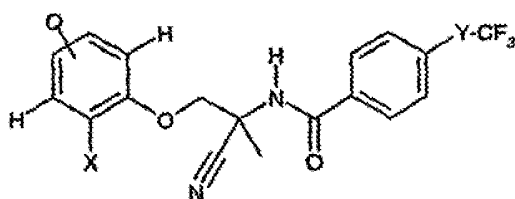
No.	X	Q	Dados fis.
1.1	Cl	4-CN	p.f.: 147-9°
1.2	Br	4-CN	
1.3	CF <sub>3</sub>	4-CN	p.f.: 184-6°
1.4	Cl	5-CN	p.f.: 147-9°
1.5	Br	5-CN	
1.6	CF <sub>3</sub>	5-CN	p.f.: 154°

Tabela 2



No.	X	Q	Dados fis.
2.1	Cl	4-CN	p.f.: 60-2°
2.2	Br	4-CN	
2.3	CF <sub>3</sub>	4-CN	p.f.: 80-2°
2.4	Cl	5-CN	p.f.: 132-4°
2.5	Br	5-CN	
2.6	CF <sub>3</sub>	5-CN	p.f.: 75-8°

Tabela 3



No.	X	Y	Q	Dados fis.
3.1	Cl	S	4-CN	p.f.: 167-9°
3.2	Cl	SO	4-CN	
2.3	Cl	SO <sub>2</sub>	4-CN	
3.4	Br	S	4-CN	
3.5	Br	SO	4-CN	
3.6	Br	SO <sub>2</sub>	4-CN	
3.7	CF <sub>3</sub>	S	4-CN	p.f.: 79-82°
3.8	CF <sub>3</sub>	SO	4-CN	
3.9	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>	4-CN	
3.10	Cl	S	5-CN	p.f.: 125-7°
3.11	Cl	SO	5-CN	
3.12	Cl	SO <sub>2</sub>	5-CN	
3.13	Br	S	5-CN	
3.14	Br	SO	5-CN	
3.15	Br	SO <sub>2</sub>	5-CN	
3.16	CF <sub>3</sub>	S	5-CN	p.f.: 69-73°
3.17	CF <sub>3</sub>	SO	5-CN	
3.18	CF <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>	5-CN	p.f.: 80-100°

**Exemplos Biológicos:**

**1. Teste in-vivo com *Trichostrongylus colubriformis* e *Haemonchus contortus* em gerbos da Mongólia (*Meriones unguiculatus*) utilizando aplicação peroral**

Os gerbos da Mongólia de seis a oito semanas de idade são infectados através de um tubo estomacal com ca. 2000 larvas na terceira etapa de *T. colubriformis* e *H. contortus*. 6 dias após a infecção, os gerbos são tratados por aplicação peroral com os compostos teste, dissolvidos numa mistura de 2 partes de DMSO e 1 parte de polietilenoglicol (PEG 400), em quantidades de 100, 32 e 10 - 0,1 mg/kg. No dia 9 (3 dias após o tratamento), quando a maioria dos *H. contortus* que estão ainda presentes são larvas da 4 etapa tardia e a maioria dos *T. colubriformis* são adultos imaturos, os gerbos são mortos de modo a se contar os vermes. A eficiência é calculada como a % de redução do número de vermes em cada gerbo, comparada com a média geométrica do número de vermes de 6 gerbos infectados e não tratados.

Neste teste, é conseguida uma vasta redução na infestação de nemátodos com os compostos de fórmula I.

Nas tabelas B1, B2 e B3 seguintes mostra-se uma comparação de uma série de compostos das tabelas 1, 2 e 3 com os relacionados estruturalmente mais aproximados conhecidos da literatura, providenciando o acentuado aumento da eficácia neste teste sobre o estado da técnica (Hc: *Haemonchus contortus*; Tc: *Trichostrongylus colubriformis*):

Tabela B1

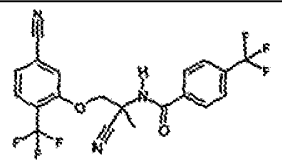
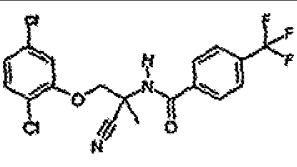
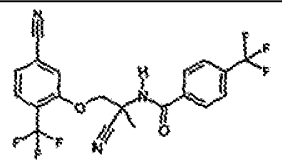
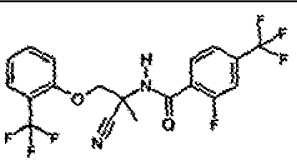
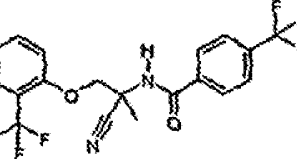
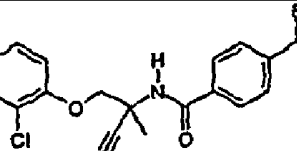
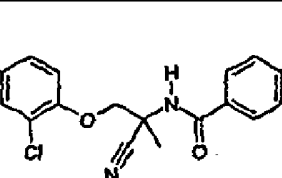
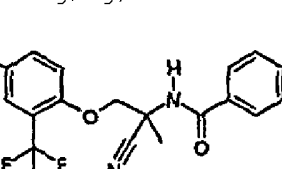
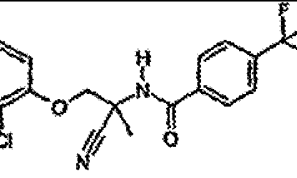
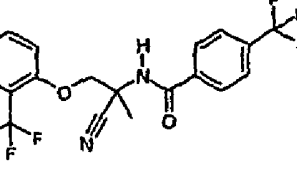
Compostos da tabela 1	Compostos revelados em WO 02/49641 A2
 <p data-bbox="443 784 726 840">No. 1.41 1 mg/kg; Hc: 82 %</p>	 <p data-bbox="922 560 1220 622">No. 1.72 10 mg/kg; Hc: 66 %</p>
 <p data-bbox="443 784 726 873">No. 1.6 1 mg/kg; Hc: 97 % 1 mg/kg; Tc: 87 %</p>	 <p data-bbox="922 784 1220 873">No. 2.19 10 mg/kg; Hc: 25% 10 mg/kg; Tc: 0%</p>  <p data-bbox="922 1030 1220 1126">No. 1.264 3,2 mg/kg; Hc: 57 % 3,2 mg/kg; Tc: 76 %</p>
	 <p data-bbox="922 1276 1220 1391">No. 1.60 3,2 mg/kg; Hc: 29 % 3,2 mg/kg; Tc: 31 %</p>
 <p data-bbox="443 1568 726 1668">No. 1.1 1 mg/kg; Hc: 97 % 1 mg/kg; Tc: 87 %</p>  <p data-bbox="443 1836 726 1944">No. 1.3 1 mg/kg; Hc: 97% 1 mg/kg; Tc: 91%</p>	 <p data-bbox="922 1568 1220 1668">No. 1.12 10 mg/kg; Hc: 82 % 10 mg/kg; Tc: 98 %</p>  <p data-bbox="922 1836 1220 1944">No. 1.20 3,2 mg/kg; Hc: 57 % 3,2 mg/kg; Tc: 76 %</p>

Tabela B2

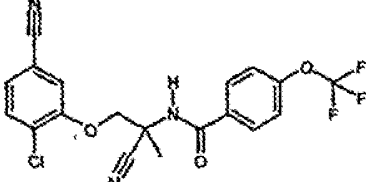
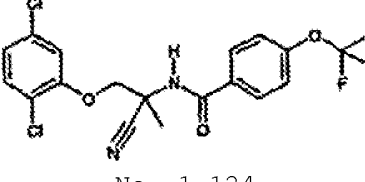
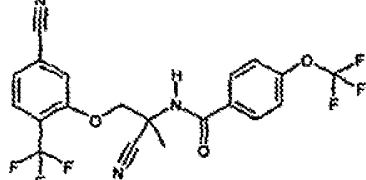
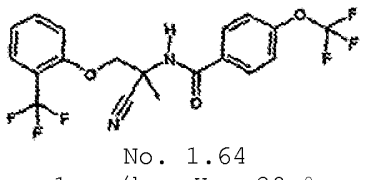
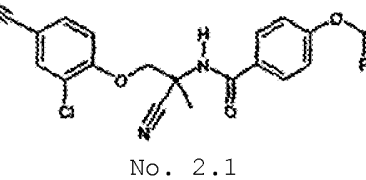
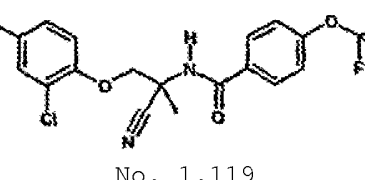
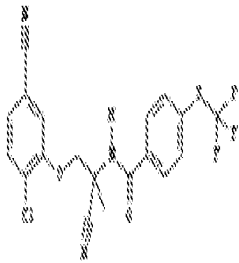
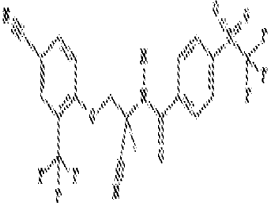
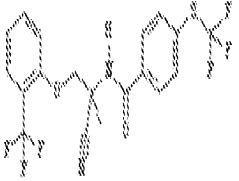
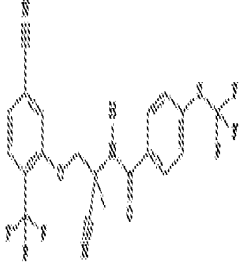
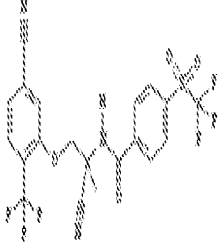
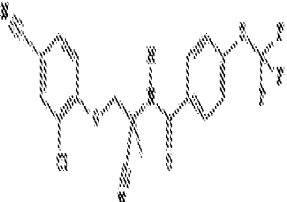
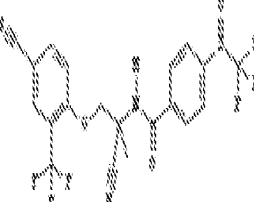
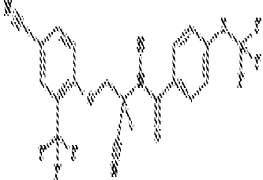
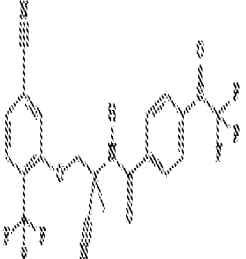
Compostos da tabela 2	Compostos revelados em WO 02/102155 A1
 <p data-bbox="438 627 734 705">No. 2.4 1 mg/kg; Hc: 89 % 1 mg/kg; Tc: 79 %</p>	 <p data-bbox="917 604 1212 683">No. 1.124 10 mg/kg; Hc: 84 % 10 mg/kg; Tc: 99 %</p>
 <p data-bbox="438 918 734 996">No. 2.6 1 mg/kg; Hc: 95 % 1 mg/kg; Tc: 85 %</p>	 <p data-bbox="917 873 1212 952">No. 1.64 1 mg/kg; Hc: 28 % 1 mg/kg; Tc: 55 %</p>
 <p data-bbox="438 1164 734 1243">No. 2.1 3,2 mg/kg; Hc: 100 % 3,2 mg/kg; Tc: 100 %</p>	 <p data-bbox="917 1176 1212 1254">No. 1.119 3,2 mg/kg; Hc: 28 % 3,2 mg/kg; Tc: 0 %</p>

Tabela 3

Compostos da tabela 3	Compostos da tabela 3	Compostos revelados em WO 02/49641 A2
 <p>No. 3.10 1 mg/kg; Hc: 100 % 1 mg/kg; Tc: 100 %</p>	 <p>No. 3.9 1 mg/kg; Hc: 77 % 1 mg/kg; Tc: 87 %</p>	 <p>No. 2.14 3,2 mg/kg; Hc: 61 % 3,2 mg/kg; Tc: 73 %</p>
 <p>No. 3.16 1 mg/kg; Hc: 100 % 1 mg/kg; Tc: 100 %</p>	 <p>No. 3.18 1 mg/kg; Hc: 100 % 1 mg/kg; Tc: 100 %</p>	
 <p>No. 3.1 1 mg/kg; Hc: 69 % 1 mg/kg; Tc: 93 %</p>	 <p>No. 3.8 1 mg/kg; Hc: 74 % 1 mg/kg; Tc: 85 %</p>	
 <p>No. 3.7 1 mg/kg; Hc: 90 % 1 mg/kg; Tc: 98 %</p>	 <p>No. 3.17 1 mg/kg; Hc: 100 % 1 mg/kg; Tc: 100 %</p>	

Para examinar a actividade insecticida e/ou acaricida dos compostos de fórmula I em animais e plantas, poderão ser utilizados os seguintes métodos de teste.

### **2. Actividade em larvas L<sub>1</sub> de *Lucilia sericata***

1 ml de uma suspensão aquosa da substância activa a ser testada é misturado com 3 ml de um meio de crescimento de larvas especial a ca. 50 °C, de modo que seja obtido um homogenado de quer 250 ou 125 ppm de teor de componente activo. São utilizadas ca. 30 larvas *Lucilia* (L<sub>1</sub>) em cada amostra de tubo teste. Após 4 dias, é determinada a taxa de mortalidade.

### **3. Actividade acaricida em *Boophilus microplus* (estirpe Biarra)**

Um pedaço de fita adesiva é colada horizontalmente numa folha de PVC, de modo a que 10 carraças fêmeas totalmente ingurgitadas de *Boophilus microplus* (estirpe Biarra) possam ficar aderidas à mesma pelas suas costas, lado a lado, numa fila. Utilizando uma agulha de injeção, injecta-se 1 µl de um líquido em cada carraça. O líquido é uma mistura 1:1 de polietilenoglicol e acetona e contém, dissolvido nele, uma certa quantidade de componente activo escolhida a partir de 1, 0,1 ou 0,01 µg por carraça. Aos animais de controlo é dada uma injeção sem componente activo. Após o tratamento, os animais são mantidos sob condições normais num local para insectos a ca. 28 °C e a 80 % de humidade relativa até ocorrer a postura dos ovos e as larvas terem sido chocadas a partir dos ovos dos animais de controlo. A actividade de uma substância testada é determinada por IR<sub>90</sub>, isto é é feita uma avaliação da dosagem de componente activo à qual 9 em cada 10 carraças fêmeas (= 90 %) realizam a postura de ovos que são inférteis mesmo após 30 dias.

#### **4. Eficácia in vitro em fêmeas ingurgitadas de *Boophilus microplus* (BIARRA):**

4 x 10 carraças fêmeas ingurgitadas da estirpe BIARRA resistente a OP são aderidas a uma fita adesiva e cobertas durante 1 hora com uma bola de algodão embebida numa emulsão ou suspensão do composto teste em concentrações de 500, 125, 31 e 8 ppm respectivamente. A avaliação ocorre após 28 dias baseada na mortalidade, postura de ovos e larvas chocadas.

Uma indicação da actividade dos compostos teste é revelada pelo número de fêmeas que

- morrem rapidamente antes da postura dos ovos,
- sobrevivem durante algum tempo sem realizar a postura de ovos,
- realizam a postura de ovos em que não são formados embriões,
- realizam a postura de ovos em que se formam embriões, a partir dos quais nenhuma larva é chocada, e
- realizam a postura de ovos em que se formam embriões, a partir dos quais as larvas são normalmente chocadas dentro de 26 a 27 dias.

#### **5. Eficácia in vitro em ninfas de *Amblyomma hebraeum***

Cerca de 5 ninfas em jejum são colocadas num tubo de teste de poliestireno contendo 2 ml do composto teste em solução, suspensão ou emulsão.

Após imersão durante 10 minutos, e agitação durante 2 x 10 segundos num misturador de vórtice, os tubos de teste são tapados com um tampão de algodão colocados de forma muito ajustada e rodados. Assim que todo o líquido tenha sido embebido pela bola de algodão, a mesma é impulsionada



metade para o interior do tubo de teste que está ainda a ser rodado, de modo que a maioria do líquido seja espremida para o exterior da bola de algodão e flui para o interior de uma placa de Petri disposta abaixo.

Os tubos de teste são em seguida mantidos à temperatura ambiente numa sala com luz diurna até à avaliação. Após 14 dias, os tubos de teste são imersos num copo de água fervente. Se as carraças começam a se mover por reacção ao calor, a substância de teste é inactiva à concentração testada, de outro modo as carraças são consideradas como mortas e as substâncias de teste consideradas como activas à concentração testada. Todas as substâncias são testadas numa gama de concentração de 0,1 a 100 ppm.

#### **6. Actividade contra *Dermanyssus gallinae***

2 a 3 ml de uma solução contendo 10 ppm de componente activo, e ca. 200 ácaros (*Dermanyssus gallinae*) em diferentes estágios de desenvolvimento são adicionados a um contentor de vidro que está aberto no topo. Em seguida o contentor é fechado com um tampão de algodão, agitado durante 10 minutos até os ácaros ficarem completamente molhados, e em seguida invertidos brevemente de modo a que a solução de teste restante possa ser absorvida pelo algodão. Após 3 dias, a mortalidade dos ácaros é determinada por contagem dos indivíduos mortos e indicada como uma percentagem.

#### **7. Actividade contra *Musca domestica***

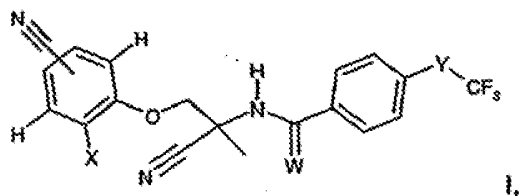
Um cubo de açúcar é tratado com uma solução da substância de teste de tal modo que a concentração da substância de teste no açúcar, após secagem durante a noite, seja 250 ppm. O cubo tratado deste modo é colocado num prato de

alumínio com algodão húmido e 10 *Musca domestica* adultas de uma estirpe resistente a OP, coberto com um copo de precipitação e incubado a 25 °C. A taxa de mortalidade é determinada após 24 horas.

Lisboa, 29 de Janeiro de 2009

## REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula



em que

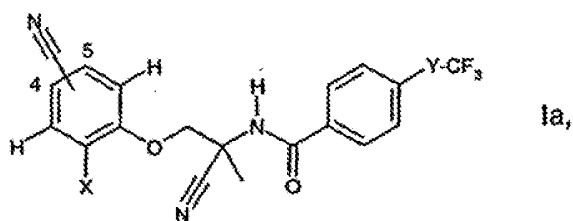
X significa Cl, Br ou  $\text{CF}_3$ ;

Y significa uma ligação simples, O, S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub>; e

W significa O ou S;

2. Um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que W significa S.

3. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 1,



em que Y é uma ligação simples; e X significa Cl, Br ou  $\text{CF}_3$ ;

4. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 3, em que X significa Cl ou  $\text{CF}_3$ .

5. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 3, em que X significa  $\text{CF}_3$ .

6. Um composto de fórmula Ia, em que Y é O; e X significa Cl, Br ou  $\text{CF}_3$ .

7. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 6, em que X significa Cl ou CF<sub>3</sub>.
8. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 6, em que X significa CF<sub>3</sub>.
9. Um composto de fórmula Ia, em que Y é S, S(O) ou S(O<sub>2</sub>); e X significa Cl, Br ou CF<sub>3</sub>.
10. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 9, em que X significa Cl ou CF<sub>3</sub>.
11. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 9, em que X significa CF<sub>3</sub>.
12. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 3, seleccionado a partir do grupo constituído por  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida; e  
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;
13. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 6, seleccionado a partir do grupo constituído por

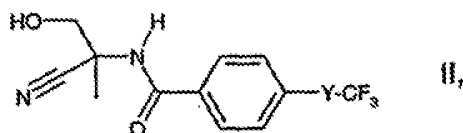
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida; e  
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida;

14. Um composto de fórmula Ia de acordo com a reivindicação 9, seleccionado a partir do grupo constituído por

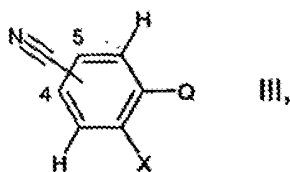
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfanilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;

N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-clorofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida;  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-bromofenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida; e  
 N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-trifluorometilfenoxi)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida.

15. Processo para a preparação de compostos de fórmula I, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, de acordo com as reivindicações 1 a 3, em que um composto de fórmula



que é conhecido ou poderá ser produzido analogamente a compostos correspondentes conhecidos, e em que Y é uma ligação simples, é feito reagir com um composto de fórmula



que é conhecido ou poderá ser preparado analogamente aos compostos correspondentes conhecidos, e em que X é definido como dado para a fórmula I e Q é um grupo de saída, opcionalmente na presença de um catalisador básico, e se desejado, um composto de fórmula I, em que W é O, obténível de acordo com o método apresentado ou por outra via, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é quer convertido num composto de fórmula I, onde W é S, por exemplo por reacção com  $P_4S_{10}$ , ou noutro composto de fórmula I, é separada uma mistura de isómeros obténível de acordo com o método apresentado e o isómero desejado isolado e/ou um composto livre de fórmula I obténível de acordo com o método apresentado é convertido num sal ou um sal de um composto de fórmula I obténível de acordo com o método apresentado é convertido no composto livre de fórmula I ou noutro sal.

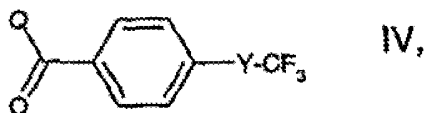
16. Processo para a preparação de compostos de fórmula I, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, de acordo com a reivindicação 6 a 8, através do qual um composto de fórmula II de acordo com a reivindicação 15, que é conhecido ou poderá ser produzido analogamente aos compostos correspondentes conhecidos, e em que Y é O, é feito reagir com um composto de fórmula III de acordo com a reivindicação 15, que é conhecido ou poderá ser preparado analogamente aos compostos correspondentes conhecidos, e em que X é definido como dado para a fórmula I e Q é um grupo de saída, opcionalmente na presença de um catalisador básico, e se desejado, um composto de fórmula I obténível

de acordo com um método apresentado ou por outra via, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é convertido noutra composto de fórmula I, uma mistura de isómeros obténivel de acordo com um método apresentado é separado e o isómero desejado isolado e/ou um composto livre de fórmula I obténivel de acordo com um método apresentado é convertido num sal ou um sal de um composto de fórmula I obténivel de acordo com um método apresentado é convertido no composto livre de fórmula I ou noutra sal.

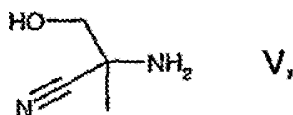
17. Processo para a preparação de compostos de fórmula I, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, de acordo com as reivindicações 9 a 11, em que um composto de fórmula II de acordo com a reivindicação 15, que é conhecido ou poderá ser produzido analogamente aos compostos correspondentes conhecidos, e em que Y é S, S(O) ou S(O<sub>2</sub>), é feito reagir com um composto de fórmula III de acordo com a reivindicação 15, que é conhecido ou poderá ser preparado analogamente aos correspondentes compostos conhecidos, e em que X é definido como dado pela fórmula I e Q é um grupo de saída, opcionalmente na presença de um catalisador básico, e se desejado, um composto de fórmula I obténivel de acordo com um método apresentado ou de outra via, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é convertido noutra composto de fórmula I, uma mistura de isómeros obténivel de acordo com o método apresentado é separado e o isómero desejado isolado e/ou um composto livre de fórmula I obténivel de acordo com um método apresentado é convertido num sal ou um sal de um composto de fórmula I obténivel de acordo com um método apresentado é convertido no composto livre de fórmula I ou noutra sal.



18. Processo para a preparação de compostos de fórmula II, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, **caracterizado por** um composto de fórmula



que é conhecido ou poderá ser preparado analogamente aos compostos correspondentes conhecidos, e em que Y é uma ligação simples e Q é um grupo de saída, é feito reagir com um composto de fórmula



que é conhecido e poderá ser preparado a partir de hidroxiacetona, um cianeto e amoníaco, e se desejado, um composto de fórmula II obtenível de acordo com o método apresentado ou de outro modo, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é convertido noutro composto de fórmula II, uma mistura de isómeros obtenível de acordo com o método apresentado é separada e o isómero desejado isolado e/ou um composto livre de fórmula II obtenível de acordo com o método apresentado é convertido num sal ou um sal do composto de fórmula II obtenível de acordo com o método apresentado é convertido num composto livre de fórmula II ou noutro sal.

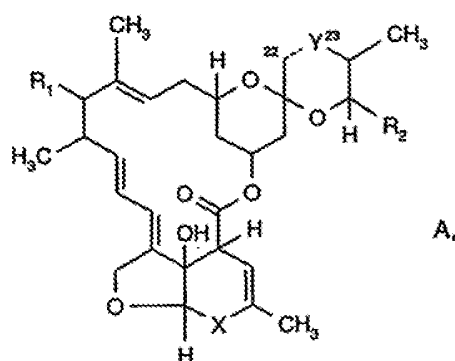
19. Processo para preparação de compostos de fórmula II, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, **caracterizado por** um composto de fórmula IV de acordo com a reivindicação 18, que é conhecido ou poderá ser preparado analogamente aos compostos correspondentes conhecidos, e em que Y é O e Q é um grupo de saída, é feito reagir com um composto de fórmula V de acordo com a reivindicação 18, que

é conhecido e poderá ser preparado a partir de hidroxiacetona, um cianeto e amoníaco, e se desejado, um composto de fórmula II obtenível de acordo com o método apresentado ou de outro modo, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é convertido noutro composto de fórmula II, uma mistura de isómeros obtenível de acordo com o método apresentado é separada e o isómero desejado isolado e/ou um composto livre de fórmula II obtenível de acordo com o método apresentado é convertido num sal ou um sal do composto de fórmula II obtenível de acordo com o método apresentado é convertido num composto livre de fórmula II ou noutro sal.

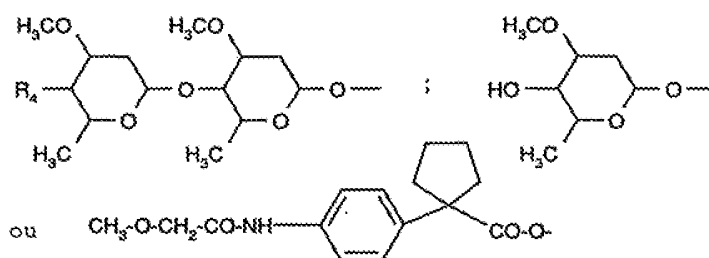
20. Processo para a preparação de compostos de fórmula II, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, **caracterizado por** um composto de fórmula IV de acordo com a reivindicação 18, que é conhecido ou poderá ser preparado analogamente aos compostos correspondentes conhecidos, e em que Y é S, S(O) ou S(O<sub>2</sub>) e Q é um grupo de saída, é feito reagir com um composto de fórmula V de acordo com a reivindicação 18, que é conhecido e poderá ser preparado a partir de hidroxiacetona, um cianeto e amoníaco, e se desejado, um composto de fórmula II obtenível de acordo com um método apresentado ou por outra via, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é convertido noutro composto de fórmula II, uma mistura de isómeros obtenível de acordo com um método apresentado é separada e o isómero desejado isolado e/ou um composto livre de fórmula II obtenível de acordo com um método apresentado é convertido num sal ou um sal de um composto de fórmula II obtenível de acordo com um método apresentado é convertido num composto livre de fórmula II ou noutro sal.

21. Composição para o controlo de parasitas, compreendendo como componente activo um composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 em adição a veículos e/ou dispersantes.

22. Composição de acordo com a reivindicação 21, em adição compreendendo uma quantidade efectiva de uma lactona macrocíclica quimicamente modificada de fórmula



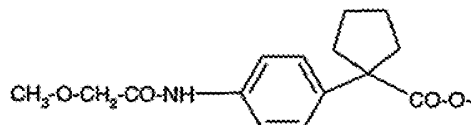
em que X é  $-C(H)(OH)-$ ;  $-C(O)-$ ; ou  $-C(=N-OH)-$ ; Y é  $-C(H_2)-$ ;  $=C(H)-$ ;  $-C(H)(OH)-$ ; ou  $-C(=N-OCH_3)-$ ;  $R_1$  é hidrogénio ou um dos radicais



$R_4$  é hidroxilo,  $-NH-CH_3$  ou  $-NH-OCH_3$ ;  $R_2$  é hidrogénio,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-CH(CH_3)-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)-C_2H_5$ ,  $-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)_2$  ou ciclohexilo; e se a ligação entre os átomos 22 e 23 representar uma ligação dupla o átomo de carbono na posição 23 é não substituído de modo que Y seja  $=C(H)-$ , ou se é a ligação entre os átomos 22 e 23 que é uma ligação simples o átomo de carbono na posição 23 é não substituído ou substituído por hidroxilo ou pelo grupo  $=N-O-CH_3$  de modo que

Y seja  $-C(H_2)-$ ;  $-C(H)(OH)-$ ; ou  $-C(=N-OCH_3)-$ ; na forma livre ou na forma de um sal fisiologicamente aceitável.

23. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que a lactona macrocíclica é um composto de fórmula A, em que X é  $-C(H)(OH)-$ ; Y é  $-C(H_2)-$ ;  $R_1$  é o radical



$R_2$  é  $-CH_3$  ou  $C_2H_5$ , e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples.

24. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que a lactona macrocíclica é seleccionada a partir do grupo constituído por avermectinas, milbemicinas e seus derivados, na forma livre ou na forma de um sal fisiologicamente aceitável.

25. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que a lactona macrocíclica é seleccionada a partir do grupo constituído por Ivermectina, Doramectina, Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Milbemicina oxima, Nemadectina, e um seu derivado, na forma livre ou na forma de um sal fisiologicamente aceitável.

26. Utilização de um composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 na preparação de uma composição farmacêutica contra parasitas em animais de sangue.

Lisboa, 29 de Janeiro de 2009