

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

(22) Data de pedido: <b>2004.12.09</b>	(73) Titular(es): <b>NOVARTIS AG</b>	
(30) Prioridade(s): <b>2003.12.10 EP 03028342</b>	<b>LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL</b>	<b>CH</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.10.04</b>	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2009.11.18</b> <b>245/2009</b>	<b>THOMAS GOEBEL</b>	<b>DE</b>
	<b>PIERRE DUCRAY</b>	<b>FR</b>
	<b>NOËLLE GAUVRY</b>	<b>FR</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>

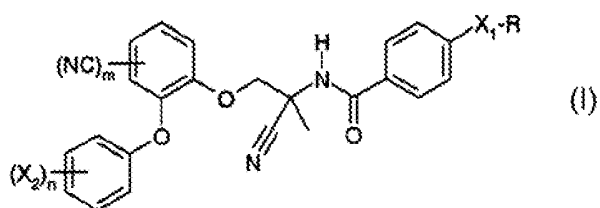
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE AMIDOACETONITRILO**

(57) Resumo:

## RESUMO

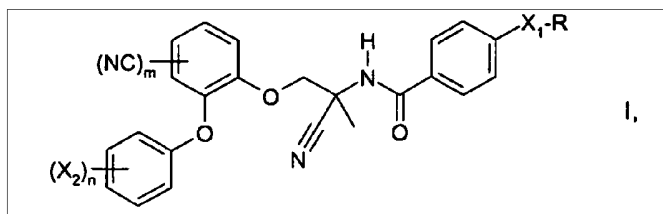
### "DERIVADOS DE AMIDOACETONITRILO"

A invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I) em que R, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, m e n têm os significados dados na reivindicação 1, e opcionalmente os seus enantiómeros. Os ingredientes activos têm propriedades pesticidas vantajosas. Eles são especialmente adequados para controlar parasitas em animais de sangue quente.



**DESCRIÇÃO**  
**"DERIVADOS DE AMIDOACETONITRILÓ"**

A presente invenção refere-se a novos compostos de amidoacetonitrilo de fórmula



em que

R significa alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ou halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-halo-alquilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

X<sub>1</sub> significa uma ligação simples, O, S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub>;

X<sub>2</sub> significa halogéneo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfinilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo ou alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboxamido, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros;

m significa 1, 2, 3 ou 4; e

n é 1, 2, 3, 4 ou 5;

opcionalmente diastereoisómeros e/ou tautómeros, cada um respectivamente na forma livre ou na forma de sal, sua preparação e utilização no controlo de endo- e ectoparasitas, especialmente helmintos, em animais de sangue quente, especialmente gado de produção e animais

domésticos, além de pesticidas que contêm pelo menos um destes compostos.

Compostos de amidoacetonitrilo substituído possuindo actividade pesticida são descritos por exemplo em EP-0 953 565 A2. No entanto, os ingredientes activos ali especificamente divulgados nem sempre conseguem satisfazer os requisitos relativamente à potência e ao espectro de actividade. Por conseguinte, existe uma necessidade de ingredientes activos com propriedades pesticidas melhoradas. Constatou-se agora que os compostos de amidoacetonitrilo de fórmula I têm excelentes propriedades pesticidas, especialmente contra endo- e ectoparasitas em animais de sangue quente e vegetais.

Alquilo - como um grupo *per se* e como elemento estrutural de outros grupos e compostos, por exemplo haloalquilo e alcoxilo, - é, em cada caso tendo em devida consideração o número específico de átomos de carbono no grupo ou composto em questão, de cadeia linear, isto é metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo ou hexilo, ou ramificado, por exemplo isopropilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, isopentilo, neopentilo ou iso-hexilo.

Halogéneo - como um grupo *per se* e como elemento estrutural de outros grupos e compostos tal como haloalquilo, ou haloalcoxilo, - é flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor, cloro ou bromo, em particular flúor ou cloro.

Os grupos e compostos contendo carbono substituídos com halogéneo, tais como haloalquilo ou haloalcoxilo, podem ser parcialmente halogenados ou per-halogenados, de acordo com

o que no caso de halogenação múltipla, os substituintes halogéneo podem ser idênticos ou diferentes. Exemplos de halogéneo-alquilo - como um grupo *per se* e como elemento estrutural de outros grupos e compostos tais como haloalcoxilo ou haloalquiltio, - são metilo o qual está mono- até trissubstituído com flúor, cloro e/ou bromo, tal como  $\text{CHF}_2$  ou  $\text{CF}_3$ ; etilo o qual está mono- até pentassubstituído com flúor, cloro e/ou bromo, tal como  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CCl}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CFCl}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CHBr}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CHClF}$ ,  $\text{CF}_2\text{CHBrF}$  ou  $\text{CClFCHClF}$ ; propilo ou isopropilo, mono- até heptassubstituído com flúor, cloro e/ou bromo, tal como  $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$ ,  $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$  ou  $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ; butilo ou um dos seus isómeros, mono- até nonassubstituídos com flúor, cloro e/ou bromo, tal como  $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHF}_2\text{CF}_3$  ou  $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$ ; pentilo ou um do seus isómeros substituídos uma até onze vezes com flúor, cloro e/ou bromo, tal como  $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$  ou  $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ ; e hexilo ou um dos seus isómeros substituídos uma até treze vezes com flúor, cloro e/ou bromo, tal como  $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$ ,  $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$  ou  $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ .

Preferencialmente, os grupos alcoxilo têm um comprimento de cadeia de 1 até 6 átomos de carbono. Alcoxilo é por exemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec.-butoxilo e terc.-butoxilo, bem como os isómeros pentiloxilo e hexiloxilo; preferencialmente metoxilo e etoxilo. Preferencialmente, os grupos haloalcoxilo têm um comprimento de cadeia de 1 até 6 átomos de carbono. Haloalcoxilo é por exemplo fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2-cloroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo e 2,2,2-

tricloroetoxilo; preferencialmente difluorometoxilo, 2-cloroetoxilo e trifluorometoxilo.

As formas de realização preferidas no âmbito da invenção são:

(1) Um composto de fórmula I, em que R é alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
especialmente halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
muito particularmente halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

(2) Um composto de fórmula I, em que X<sub>1</sub> é uma ligação simples, O ou S;  
especialmente O ou S;  
muito particularmente O;

(3) Um composto de fórmula I, em que X<sub>2</sub> é halogéneo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfinilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino ou halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros;  
especialmente halogéneo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou halo-alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros;  
mais particularmente cloro ou flúor, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros;  
muito particularmente cloro;

(4) Um composto de fórmula I, em que m é 1, 2 ou 3;  
especialmente 1 ou 2;  
particularmente 1;

(5) Um composto de fórmula I, em que  $n$  é 1, 2 ou 3;  
especialmente 1 ou 2;  
particularmente 2;

(6) Um composto de fórmula I, em que  
 $R$  é alquilo- $C_1-C_6$  ou halo-alquilo- $C_1-C_6$ ;  
 $X_1$  é uma ligação simples, O ou S;  
 $X_2$  é halogéneo, alquilo- $C_1-C_6$ , halo-alquilo- $C_1-C_6$ , alcoxilo- $C_1-C_6$ , halo-alcoxilo- $C_1-C_6$ , alcoxi- $C_1-C_6$ -carbonilo, alquil- $C_1-C_6$ -tio, alquil- $C_1-C_6$ -sulfinilo, alquil- $C_1-C_6$ -sulfonilo, alquil- $C_1-C_6$ -sulfonilamino ou halo-alquil- $C_1-C_6$ -sulfonilamino, de acordo com o que se  
 $n$  é maior do que 1,  $X_2$  podem diferir uns dos outros;  
 $m$  é 1, 2 ou 3; e  
 $n$  é 1, 2 ou 3;

(7) Um composto de fórmula I, em que  
 $R$  é halo-alquilo- $C_1-C_4$ ;  
 $X_1$  é O ou S;  
 $X_2$  é halogéneo, alquilo- $C_1-C_6$ , halo-alquilo- $C_1-C_6$ , alcoxilo- $C_1-C_6$  ou halo-alcoxilo- $C_1-C_6$ , de acordo com o que se  $n$  for maior do que 1,  $X_2$  podem diferir uns dos outros;  
 $m$  é 1 ou 2; e  
 $n$  é 1 ou 2;

(8) Um composto de fórmula I, em que  
 $R$  é halo-alquilo- $C_1-C_2$ ;  
 $X_1$  é O;  
 $X_2$  é cloro ou flúor, de acordo com o que se  $n$  for maior do que 1,  $X_2$  podem diferir uns dos outros;  
 $m$  é 1, e  
 $n$  é 2;

(9) Um composto de fórmula I, em que

R é halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

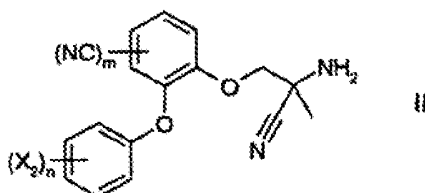
X<sub>1</sub> é O;

X<sub>2</sub> é cloro;

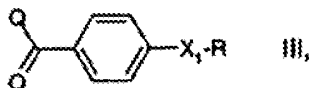
m é 1, e

n é 2.

No contexto da invenção, é dada preferência particular aos compostos de fórmula I listados no Quadro 1, e muito particularmente aqueles designados nos exemplos de síntese. Um outro objecto da invenção é o processo para a preparação dos compostos de fórmula I, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, por exemplo **caracterizado por** um composto de fórmula



o qual é conhecido ou pode ser produzido analogamente a compostos conhecidos correspondentes, e em que X<sub>2</sub>, m e n são definidos como dado para a fórmula I, é feito reagir com um composto de fórmula



o qual é conhecido ou pode ser preparado analogamente a compostos conhecidos correspondentes, e em que X<sub>1</sub> e R são definidos 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 obtenível segundo o método ou de outro modo, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é convertido noutra composto de fórmula I, uma mistura de isómeros obtenível segundo o método é separada e o isómero desejado isolado e/ou um composto de fórmula I livre obtenível segundo o método é convertido num sal ou um sal de um composto de fórmula I obtenível segundo o método é convertido no composto de fórmula I livre ou noutra sal.

O que foi especificado acima para os sais de compostos I também se aplica de modo análogo aos sais dos materiais de partida listados acima e abaixo.

Os parceiros de reacção podem ser feitos reagir um com o outro tal e qual, isto é sem a adição de um solvente ou diluente, por exemplo em meio fundido. No entanto, na maioria dos casos, é vantajosa a adição de um solvente ou diluente inerte, ou uma mistura destes. 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-butílico e metílico, éter monometílico de etileno glicol, éter monoetílico de etileno glicol, éter dimetílico de etileno glicol, éter dimetoxidietílico, tetra-hidrofurano ou dioxano; cetonas tais como acetona, metiletilcetona ou metil-isobutil-

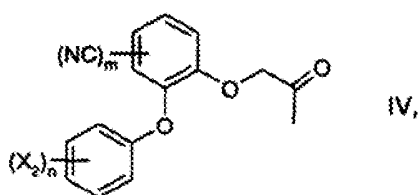
cetona; amidas tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona ou triamida do ácido hexametilfosfórico; nitrilos tal como acetonitrilo ou propionitrilo; e sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido.

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

As bases adequadas para facilitar a reacção são por exemplo hidróxidos, hidretos, amidas, alcanolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas ou alquilsililamidas de metais alcalinos ou metais alcalino-terroso; alquilaminas, alquilenodiaminas, cicloalquilaminas opcionalmente N-alquiladas, opcionalmente insaturadas, heterociclos básicos, hidróxidos de amónio, bem como aminas carbocíclicas. Aquelas que podem ser mencionadas a título de exemplo são hidróxido, hidreto, amida, metanolato, acetato, carbonato de sódio, terc-butanolato, hidróxido, carbonato, hidreto de potássio, diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)-amida de potássio, hidreto de cálcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilenodiamina, ciclo-hexilamina, N-ciclo-hexil-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 à diisopropiletilamina e 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

A reacção ocorre vantajosamente numa gama de temperatura de ca. 0°C até ca. 100°C, preferencialmente de ca. 10°C até ca. 40°C.

Um outro objecto da invenção é o processo de preparação dos compostos de fórmula II, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, por exemplo **caracterizado por** um composto de fórmula



o qual é conhecido ou pode ser preparado analogamente a compostos conhecidos correspondentes, e em que  $X_2$ ,  $m$  e  $n$  são definidos como dado para a fórmula I, é feito reagir com um cianeto inorgânico ou orgânico e  $NH_3$ , e se desejado, um composto de fórmula II obténível segundo o método ou de outro modo, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, é convertido noutro composto de fórmula II, uma mistura de isómeros obténível segundo o método é separada e o isómero isolado desejado e/ou um composto livre de fórmula II obténível segundo o método é convertido num sal ou um sal de um composto de fórmula II obténível segundo o método é convertido no composto de fórmula II livre ou noutro sal.

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

O método geral para fazer reagir compostos de carbonilo, por exemplo de fórmula IV, com cianetos e aminas, por

exemplo de fórmula  $R_6-NH_2$ , é uma reacção de Strecker, por exemplo como em Organic Synthesis Coll. Vol. 3, 88 (1973).

Os sais de compostos I podem ser produzidos de um modo conhecido. Os sais de adição de ácido de compostos I, por exemplo, são obteníveis por tratamento com um ácido adequado ou um reagente de permuta iónica adequado, e os sais com bases são obteníveis por tratamento com uma base adequada ou um reagente de permuta iónica adequado.

Os sais de compostos I podem ser convertidos nos compostos I livres pelos meios usuais, os sais de adição de ácido, por exemplo, fazendo reagir com uma composição básica adequada ou com um reagente de permuta iónica adequado, e os 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 um modo conhecido; os sais de adição de ácido podem ser convertidos por exemplo noutros sais de adição de ácido, por exemplo tratando um sal de um ácido inorgânico, tal como um cloridrato, com um sal de metal 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 deste modo precipita da mistura reaccional.

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

Os compostos I podem estar opcionalmente presentes como isómeros ópticos e/ou geométricos ou como uma mistura destes. A invenção refere-se aos isómeros puros e a todas as misturas isoméricas possíveis, e no precedente e no procedente é entendido como tal, mesmo que os detalhes estereoquímicos não sejam especificamente mencionados em todos os casos.

As misturas diastereoisoméricas de compostos I, que são obteníveis pelo processo ou de qualquer outro modo, podem ser separadas de um modo conhecido, 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 em conformidade, nos isómeros puros, pode ser conseguida por métodos conhecidos, por exemplo por recristalização de um solvente opticamente activo, por cromatografia em adsorventes quirais, por exemplo cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) sobre acetilcelulose, com a ajuda de microorganismos apropriados, por clivagem com enzimas imobilizadas específicas, através da formação de compostos de inclusão, por exemplo utilizando éteres de coroa quirais, de acordo com os quais é complexado apenas um enantiómero.

De acordo com a invenção, além da separação das correspondentes misturas de isómeros, também se pode aplicar métodos geralmente conhecidos de síntese diastereosselectiva ou enantiosselectiva para se obter diastereoisómeros ou enantiómeros puros, por exemplo realizando o método da invenção utilizando eductos com estereoquímica correspondentemente adequada.

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

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

A invenção refere-se, em particular, ao método de preparação descrito nos exemplos.

Os materiais de partida e intermediários, os quais são novos e utilizados de acordo com a invenção para a preparação de compostos I, bem como a sua utilização e o processo para a sua preparação, formam também um objecto da invenção.

Os compostos I de acordo com a invenção são notáveis pelo seu espectro de actividade largo e são ingredientes activos valiosos para serem utilizados no tratamento antiparasitário, incluindo em particular o controlo de endo- e ectoparasitas, especialmente helmintos, em animais de sangue quente, especialmente gado e animais domésticos,

e também em vegetais, ao mesmo tempo que é bem tolerado por animais de sangue quente, peixes e vegetais.

No contexto da presente invenção, os ectoparasitas são entendidos como sendo insectos particulares, ácaros e carraças. Estes incluem insectos das ordens: *Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Homoptera*, *Heteroptera*, *Diptera*, *Thysanoptera*, *Orthoptera*, *Anoplura*, *Siphonaptera*, *Mallophaga*, *Thysanura*, *Isoptera*, *Psocoptera* e *Hymenoptera*. No entanto, os ectoparasitas que podem ser mencionados em particular são aqueles que incomodam humanos ou animais e são portadores de agentes patogénicos, 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 sugadores de sangue, por exemplo pulgas, tais como *Ctenocephalides felis* e *Ctenocephalides canis* (pulgas de gatos e cães), *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Dermatophilus penetrans*, piolhos, tais como *Damalina ovis*, *Pediculus humanis*, moscas picadoras e moscardos (*Tabanidae*), *Haematopota* spp. tais como *Haematopota pluvialis*, *Tabanidea* spp. tal como *Tabanus nigrovittatus*, *Chrysopsinae* spp. tal como *Chrysops caecutiens*, moscas tsé-tsé, tais como espécies de *Glossinia*, insectos picadores, 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, carraças. As últimas pertencem à ordem das *Acarina*. São representantes

conhecidos de carraças, por exemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* e *Ornithodoros* e semelhantes, as quais infectam preferencialmente animais de sangue quente incluindo animais de exploração, tais como gado, porcos, ovelhas e cabras, aves domésticas tais como galinhas, perus e gansos, animais para curtumes tais como marta, raposas, chinchilas, coelhos e semelhantes, bem como animais domésticos tais como gatos e cães, mas também humanos.

Os compostos I de acordo com a invenção também são activos contra todas as fases de desenvolvimento particulares de pragas de animais que apresentam sensibilidade normal, como daquelas que apresentam resistência, tais como insectos e membros da ordem *Acarina*. O efeito insecticida, ovicida e/ou acaricida das substâncias activas da invenção podem manifestar-se por si só directamente, isto é matando os parasitas imediatamente ou passado algum tempo, por exemplo quando ocorre a muda, ou destruindo os seus ovos, ou indirectamente, por exemplo reduzindo o número de ovos postos e/ou a taxa de eclosão, correspondendo uma boa eficácia a uma taxa pesticida (mortalidade) de pelo menos 50 a 60%.

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

Em particular, os compostos são eficazes contra helmintos, em que os nemátodos e tremátodos endoparasitários podem ser

a causa de doenças graves de mamíferos e aves domésticas, por exemplo ovelhas, porcos, cabras, gado, cavalos, burros, cães, gatos, porquinhos-da-índia e pássaros exóticos. Os nemátodos típicos desta indicação são: *Haemonchus*, *Trichostrongilus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongilus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxiuris*, *Ancilostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* e *Parascaris*. Os tremátodos incluem, em particular, a família de *Fasciolidae*, especialmente *Fasciola hepatica*.

Também se pôde demonstrar, de modo surpreendente e inesperado, que os compostos de fórmula I têm eficácia excepcionalmente elevada contra nemátodos que são resistentes a muitas substâncias activas. Isto pode ser demonstrado *in vitro* pelo ensaio de LDA e *in vivo* por exemplo em gerbilos mongólicos e ovelhas. Foi demonstrado que as quantidades de substância activa que mata estirpes sensíveis de *Haemonchus contortus* ou *Trichostrongilus colubriformis* também são suficientemente eficazes no controlo de estirpes correspondentes que são resistentes a benzimidazoles, levamisol e lactonas macrocíclicas (for exemplo ivermectina).

Determinados parasitas das espécies *Nematodirus*, *Cooperia* e *Oesophagostomum* infestam o aparelho intestinal do animal hospedeiro, enquanto outros das espécies *Haemonchus* e *Ostertagia* são parasitas do estômago e aqueles da espécie *Dictyocaulus* são parasitas do tecido pulmonar. Os parasitas das famílias *Filariidae* e *Setariidae* podem ser encontrados no tecido celular interno e nos órgãos, por exemplo no coração, nos vasos sanguíneos, nos vasos linfáticos e no

tecido subcutâneo. Um parasita particularmente notável é a verme cardíaco do cão, *Dirofilaria immitis*. Os compostos de fórmula I são extremamente eficazes contra estes parasitas.

Os parasitas que podem ser controlados pelos compostos de fórmula I também incluem aqueles da classe de *Cestoda* (ténias), por exemplo as famílias *Mesocestoidae*, especialmente do género *Mesocestoides*, em particular *M. lineatus*; *Dilepidide*, especialmente *Dipilidium caninum*, *Joyeuxiella spp.*, em particular *Joyeuxiella pasquali*, e *Diplopilidium spp.*, e *Taeniidae*, especialmente *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis*, e *Echinococcus spp.*, muito 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 também são adequados para o controlo de *Coccidiose*, que pode aparecer especialmente em leitões e galinhas. Além das bactérias *Coli* e *Clostridia*, as *Coccídeas* são uma das causas mais importantes de diarreia de leitões lactentes. O tipo mais importante no caso dos leitões é *Isospora suis*. Os leitões ficam infectados com os oocistos (esporos) de *Isospora suis* através da boca. Os oocistos migram para o intestino delgado, onde eles penetram na mucosa do intestino delgado. Aí, eles passam por várias fases de desenvolvimento. Entre o quinto e o nono e o 11º ao 14º dia após infecção, as *Coccídeas* emergem da mucosa intestinal e são então novamente detectáveis nas fezes. Este surto provoca uma grande lesão na mucosa intestinal. Os leitões reagem apresentando uma diarreia pastosa a aquosa parcialmente

amarela. Tem um cheiro rançoso. Ocasionalmente, leitões particulares vomitam. É corrente que a diarreia ocorra entre o oitavo e décimo quinto dia de vida.

Muito particularmente, *Taenia hydatigena*, *T. pisiformis*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis*, *Multiceps multiceps*, *Joyeuxiella pasquali*, *Dipilidium caninum*, *Mesocestoides spp.*, *Echinococcus granulosus* e *E. multilocularis* são controlados em cães e gatos simultaneamente com *Dirofilaria immitis*, *Ancilostoma spp.*, *Toxocara spp.* e/ou *Trichuris vulpis*. De modo igualmente preferido, *Ctenocephalides felis* e/ou *C. canis* são simultaneamente controlados com os nemátodos e cestodes supramencionados.

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

Além disso, os compostos de fórmula I também são eficazes contra fungos nocivos e patogénicos em 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% dos parasitas mencionados. Em

particular, os compostos de fórmula I são notáveis pela duração de eficácia excepcionalmente longa.

Os compostos de fórmula I são preferencialmente utilizados na forma não modificada ou preferencialmente em conjunto com os adjuvantes convencionalmente utilizados na técnica de formulação e podem, por conseguinte, ser processados de um modo conhecido para dar, por exemplo, concentrados emulsionáveis, soluções que podem ser directamente diluídas, emulsões diluídas, pós solúveis, granulados ou microencapsulações em substâncias poliméricas. Como com as composições, os métodos de aplicação são seleccionados de acordo com os objectivos pretendidos e as circunstâncias predominantes.

A formulação, isto é os agentes, preparações ou composições contendo o ingrediente activo de fórmula I, ou associações destes ingredientes activos com outros ingredientes activos, e opcionalmente um adjuvante sólido ou líquido, são produzidos de um modo conhecido *per se*, por exemplo misturando intimamente e/ou triturando os ingredientes activos com composições de espalhamento, por exemplo com solventes, veículos sólidos e opcionalmente compostos tensioactivos (tensioactivos).

Os solventes em questão podem ser: álcoois, tais como etanol, propanol ou butanol, e glicóis e seus éteres e ésteres, tais como propileno glicol, éter de dipropileno glicol, etileno glicol, éter monometílico ou -etílico de etileno glicol, cetonas, tal como ciclo-hexanona, isoforona ou álcool de diacetanol, solventes polares fortes, tais como N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida, ou água, óleos vegetais, tais como óleo

de colza, rícino, coco ou soja, e também, se apropriado, óleos de silicone.

As formas de aplicação preferidas para utilização em animais de sangue quente no controlo de helmintos incluem soluções, emulsões, suspensões (poções), aditivos alimentares, pós, comprimidos incluindo comprimidos efervescentes, "boli", cápsulas, microcápsulas e formulações para unção contínua, de acordo com o que devem ser tidas em consideração a compatibilidade fisiológica dos excipientes de formulação.

Os aglutinantes para comprimidos e "boli" podem ser substâncias naturais poliméricas quimicamente modificadas que são solúveis em água ou em álcool, tais como derivados de amido, celulose ou proteína (por exemplo metilcelulose, carboximetilcelulose, etil-hidroxiethylcelulose, proteínas tal como zeína, gelatina e semelhantes), bem como polímeros sintéticos, tal como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona etc. Os comprimidos também contêm enchimentos (por exemplo amido, celulose microcristalina, açúcar, lactose etc.), deslizantes e desintegrantes.

Se os anti-helmínticos estão presentes na forma de concentrados alimentares, então os veículos utilizados são por exemplo alimentos compostos de rendimento, cereal forrageiro ou concentrados de proteína. Além dos ingredientes activos, estes concentrados ou composições alimentares também podem conter aditivos, vitaminas, antibióticos, quimioterapêuticos ou outros pesticidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, ou até mesmo preparações hormonais, substâncias possuindo acção anabólica ou substâncias que

promovem o crescimento, que afectam a qualidade da carne de animais para abate ou que são benéficas, de outro modo, para o organismo. Se as composições ou os ingredientes activos de fórmula I ali contidos são adicionados directamente no alimento composto ou aos bebedouros, então o alimento ou bebida formulado contém os ingredientes activos preferencialmente numa concentração de ca. 0,0005 a 0,02 % em massa (5-200 ppm).

Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção podem ser utilizados sozinhos ou em associação com outros biocidas. Eles podem 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 alargar a gama de actividade. Também pode ser sensato adicionar os chamados repelentes. Se a gama de actividade é para ser alargada a endoparasitas, por exemplo anti-helmínticos, os compostos de fórmula I são adequadamente associados a substâncias possuindo propriedades endoparasitárias. Evidentemente, eles também podem ser utilizados em associação com composições antibacterianas. Uma vez que os compostos de fórmula I são adulticidas, isto é uma vez que eles são eficazes em particular contra as fases adultas dos parasitas alvo, pode ser muito vantajosa a adição de pesticidas que em vez disso ataquem as fases juvenis dos parasitas. Deste modo, será coberta a maior parte dos parasitas que produzem grandes estragos económicos. Além disso, esta acção contribuirá substancialmente para evitar a formação de resistência. Muitas associações também podem levar a efeitos sinérgicos, isto é a quantidade total de ingrediente activo pode ser reduzida, o que é desejável de um ponto de vista ecológico. Os grupos preferidos de

parceiros de associação e, em especial, os parceiros de associação preferidos são designados a seguir, de acordo com o que as associações podem conter um ou mais destes parceiros, além de um composto de fórmula I.

Os parceiros adequados na mistura podem ser biocidas, por exemplo os insecticidas e acaricidas com um mecanismo de actividade diverso, que são designados a seguir e são conhecidos do especialista na técnica há longa data, por exemplo inibidores de síntese da quitina, reguladores de crescimento; ingredientes activos que actuam como hormonas juvenis; ingredientes activos que actuam como adulticidas; insecticidas de banda larga, acaricidas de banda larga e nematocidas; e também os anti-helmínticos bem conhecidos e substâncias dissuasoras de insectos e/ou acarídeos, referidos repelentes ou substâncias de desprendimento.

São exemplos não restritivos de insecticidas e acaricidas adequados:

1. Abamectina	2. AC 303 630	3. Acefato
4. Acrinatrina	37. Clormefos	70. Fenebutatinoxido
5. Alanicarbe	38. Clorpirifos	71. Fenitrotião
6. Aldicarbe	39. Cis-Resmetrina	72. Fenobucarbe
7. $\alpha$ -Cipermetrina	40. Cloctrina	73. Fenotiocarbe
8. Alfametrina	41. Clofentezina	74. Fenoxicarbe
9. Amitraz	42. Cianofos	75. Fenepropatrina
10. Avermectina B1	43. Cicloprotrina	76. Fenepirade
11. AZ 60541	44. Ciflutrina	77. Fenepiroximato
12. Azinfos A	45. Cihexatina	78. Fentião
13. Azinfos M	46. D 2341	79. Fenevalerato
14. Azociclotina	47. Deltametrina	80. Fipronil
15. Toxina do <i>Bacillus subtilis</i> .	48. Demetão M	81. Fluazinam
16. Bendiocarbe	49. Demetão S	82. Fluazurão
17. Benfuracarbe	50. Demetão-S-metilo	83. Fluciclozurão

18. Bensultape	51. Diclofentião	84. Flucitrinato
19. $\beta$ -Ciflutrina	52. Diclifos	85. Flufenoxurão
20. Bifentrina	53. Dietiã	86. Flufenproxe
21. BPMC	54. Diflubenzurão	87. Fonofos
22. Brofenproxe	55. Dimetoato	88. Formotiã
23. Bromofos A	56. Dimetilvinfos	89. Fostiazato
24. Bufencarbe	57. Dioxatiã	90. Fubfenproxe
25. Buprofezina	58. DPX-MP062	91. HCH
26. Butocarboxime	59. Edifenfos	92. Heptenofos
27. Butilpiridabeno	60. Emamectina	93. Hexaflumurão
28. Cadusafos	61. Endossulfano	94. Hexitiazoxe
29. Carbarilo	62. Esfenvalerato	95. Hidropreno
30. Carbofurano	63. Etiofencarbe	96. Imidaclopride
31. Carbofenotiã	64. Etiã	97. fungos activos
32. Cartape	65. Etofeneprox	contra insectos
33. Cloetocarbe	66. Etoprofos	98. nemátodos activos
34. Cloretoxifos	67. Etrinfos	contra insectos
35. Clorfenapir	68. Fenamifos	99. vírus activos
36. Clorfluazurão	69. Fenazaquina	contra insectos
101. Isofenfos	130. Fentoato	100. Iprobenfos
102. Isoprocarbe	131. Forato	159. Tebufenepirade
103. Isoxatiã	132. Fosadona	160. Tebupirinfos
104. Ivermectina	133. Fosmete	161. Teflubenzurão
105. $\lambda$ -Cialotrina	134. Foxima	162. Teflutrina
106. Lufenurão	135. Pirimicarbe	163. Temefos
107. Malatiã	136. Pirimifos A	164. Terbamo
108. Mecarbame	137. Pirimifos M	165. Terbufos
109. Mesulfenfos	138. Promecarbe	166. Tetraclorvinfos
110. Metaldeído	139. Propafos	167. Tiafenox
111. Metamidofos	140. Propoxur	168. Tiodicarbe
112. Metiocarbe	141. Protiofos	169. Tiofanox
113. Metomilo	142. Proto-ato	170. Tionazina
114. Metopreno	143. Piraclifos	171. Turingiensina
115. Metolcarbe	144. Piridafentiã	172. Tralometrina
116. Mevinfos	145. Piresmetrina	173. Triarateno
117. Milbemectina	146. Píetro	174. Triazamato
118. Moxidectina	147. Piridabeno	175. Triazofos
119. Naledo	148. Pirimidifeno	176. Triazurão
120. NC 184	149. Piriproxifeno	177. Triclorfão
		178. Triflumurão

121. NI-25, Acetamiprida	150. RH 5992	179. Trimetacarbe
122. Nitenpiram	151. RH-2485	180. Vamidotião
123. Ometoato	152. Salitião	181. XMC (3,5,-Xilil- metilcarbamato)
124. Oxamilo	153. Sebufos	182. Xililcarbe
125. Oxidemetão M	154. Silafluofeno	183. YI 5301/5302
126. Oxideprofos	155. Espinosade	184. ζ-Cipermetrina
127. Paratião	156. Sulfotepe	185. Zetametrina
128. Paratião-metilo	157. Sulprofos	
129. Permetrina	158. Tebufenozida	

Exemplos não restritivos de anti-helmínticos adequados são designados a seguir, alguns representantes têm actividade insecticida e acaricida além da actividade anti-helmíntica, e parte já se encontra na lista acima.

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

(A2) Closantel = 3,5-diiodo-N-[5-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-tetra-hidro-6-fenilimidazo[2,1b]tiazole

(A5) Mebendazole = éster metílico do ácido (5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il)carbamínico

(A6) Onfalotina = um produto macrocíclico de fermentação do fungos *Omphalotus olearius* descrito em WO97/20857

(A7) Abamectina = avermectina B1

(A8) Ivermectina = 22,23-di-hidroavermectina B1

(A9) Moxidectina = 5-O-desmetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino)-milbemicina B

(A10) Doramectina = 25-ciclo-hexil-5-O-desmetil-25-des(1-metilpropil)-avermectina A1a

(A11) Milbemectina = mistura de milbemicina A3 e milbemicina A4

(A12) Milbemicinoxima = 5-oxima de milbemectina

São exemplos não restritivos de repelentes e substâncias de desprendimento adequados:

(R1) DEET (N,N-dietil-m-toluamida)

(R2) KBR 3023 N-butil-2-oxicarbonil-(2-hidroxi)-piperidina

(R3) Cimiazole = N-2,3-di-hidro-3-metil-1,3-tiazol-2-ilideno-2,4-xilideno

Os referidos parceiros na mistura são melhor conhecidos dos especialistas neste campo. A maioria é descrita em várias edições do Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, e outros nas várias edições do Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, EUA ou na literatura de patentes. Por conseguinte, a listagem seguinte restringe-se a alguns sítios onde eles podem ser encontrados, a título de exemplo.

(I) 2-Metil-2-(metiltio)propionaldeído-O-metilcarbamoiloxima (Aldicarbe), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 26;

(II) S-(3,4-di-hidro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ilmetil)-fosforoditioato de O,O-dimetilo (Azinfos-metilo), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 67;

(III) N-[2,3-di-Hidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-  
iloxicarbonil-(metil)aminotio]-N-isopropil- $\beta$ -alaninato  
de etilo (Benfuracarbe), de The Pesticide Manual, 11th  
Ed. (1997), The British Crop Protection Council,  
London, página 96;

(IV) (Z)-(1RS)-cis-3-(2-Cloro-3,3,3-trifluoroprop-1-  
enil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de 2-  
metilbifenil-3-ilmetilo (Bifentrina), de The Pesticide  
Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection  
Council, London, página 118;

(V) 2-terc-butylimino-3-isopropil-5-fenil-1,3,5-  
tiadiazian-4-ona (Buprofezina), de The Pesticide  
Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection  
Council, London, página 157;

(VI) Metilcarbamato de 2,3-di-hidro-2,2-  
dimetilbenzofuran-7-ilo (Carbofurano), de The  
Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop  
Protection Council, London, página 186;

(VII) (Dibutilaminotio)metilcarbamato de 2,3-di-hidro-  
2,2-dimetilbenzofuran-7-ilo (Carbossulfano), de The  
Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop  
Protection Council, London, página 188;

(VIII) Bis(tiocarbamato) de S,S'-(2-  
dimetilaminotrimetileno) (Cartape), de The Pesticide  
Manual, 11th Ed. (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, 11th Ed.  
(1997), The British Crop Protection Council, London,  
página 213;

(X) Fosforotioato de O,O-dietil-O-3,5,6-tricloro-2-  
piridilo (Clorpirifos), de The Pesticide Manual, 11th

Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 235;

(XI) (1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-Diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (*RS*)- $\alpha$ -ciano-4-fluoro-3-fenoxibenzilo (Ciflutrina), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 293;

(XII) Mistura de (*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzilo e (*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (*R*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzilo (Lambda-Cialotrina), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 300;

(XIII) Racemato consistindo de (*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzilo e (1*S*,3*S*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (*R*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzilo (Alfa-cipermetrina), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 308;

(XIV) Uma mistura dos estereoisómeros de (1*RS*,3*RS*,-1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzilo (zeta-Cipermetrina), de The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 314;

(XV) (1*R*,3*R*)-3-(2,2-Dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (*S*)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzilo (Deltametrina), de The Pesticide Manual,

11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 344;

(XVI) (4-clorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)ureia (Diflubenzurão), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (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 (Endossulfano), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 459;

(XVIII) Metilcarbamato de  $\alpha$ -etiltio-*o*-tolilo (Etiofencarbe), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 479;

(XIX) Fosforotioato de *O,O*-dimetil-*O*-4-nitro-*m*-tolilo (Fenitrotião), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 514;

(XX) Metilcarbamato de 2-*sec*-butilfenilo (Fenobucarbe), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 516;

(XXI) (RS)-2-(4-Clorofenil)-3-metilbutirato de (RS)- $\alpha$ -ciano-3-fenoxibenzilo (Fenevalerato), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 539;

(XXII) Fosforoditioato de *S*-[formil(metil)carbamoilmetil]-*O,O*-dimetilo (Formotião), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 625;

(XXIII) Metilcarbamato de 4-metiltio-3,5-xililo (Metiocarbe), de The Pesticide Manual, 11th Ed.

(1997), The British Crop Protection Council, London, página 813;

(XXIV) Dimetilfosfato de 7-clorobiciclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-ilo (Heptenofos), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 670;

(XXV) 1-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-nitroimidazolidin-2-ilidenamina (Imidaclopride), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 706;

(XXVI) Metilcarbamato de 2-isopropilfenilo (Isoprocarbe), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 729;

(XXVII) Fosforamidotioato de O,S-dimetilo (Metamidofos), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 808;

(XXVIII) N-(metilcarbamoiloxi)tioacetimidato de S-metilo (Metomil), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 815;

(XXIX) 3-(Dimetoxifosfinoiloxi)but-2-enoato de metilo (Mevinfos), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 844;

(XXX) Fosforotioato de O,O-dietil-O-4-nitrofenilo (Paratião), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 926;

(XXXI) Fosforotioato de O,O-dimetil-O-4-nitrofenilo (Paratião-metilo), de The Pesticide Manual, 11th Ed.

(1997), The British Crop Protection Council, London, página 928;

(XXXII) Fosforditioato de S-6-cloro-2,3-di-hidro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ilmetil-O,O-dietilo (Fosalona), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 963;

(XXXIII) Dimetilcarbamato de 2-dimetilamino-5,6-dimetilpirimidin-4-ilo (Pirimicarbe), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 985;

(XXXIV) Metilcarbamato de 2-isopropoxifenilo (Propoxur), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1036;

(XXXV) 1-(3,5-dicloro-2,4-difluorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)ureia (Teflubenzurão), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1158;

(XXXVI) Fosforoditioato de S-terc-butiltiometil-O,O-dimetilo (Terbufos), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1165;

(XXXVII) (3-terc-Butil-1-dimetilcarbamoil-1H-1,2,4-triazol-5-il-tio)-acetato de etilo, (Triazamato), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1224;

(XXXVIII) Abamectina, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 3;

(XXXIX) Metilcarbamato de 2-sec-butilfenilo (Fenobucarbe), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 516;

(XL) *N-terc-butyl-N-(4-ethylbenzoyl)-3,5-dimethylbenzohidrazida* (Tebufenozida), de *The Pesticide Manual*, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1147;

(XLI) (6)-5-amino-1-(2,6-dicloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*p*-tolil)-4-trifluorometil-sulfinilpirazol-3-carbonitrilo (Fipronil), de *The Pesticide Manual*, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 545;

(XLII) (1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-Diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (*RS*)- $\alpha$ -ciano-4-fluoro-3-fenoxibenzilo (beta-Ciflutrina), de *The Pesticide Manual*, 11th Ed. (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*, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1105;

(XLIV) (*E*)- $\alpha$ -(1,3-Dimetil-5-fenoxipirazol-4-il-metilenamino-oxi)-*p*-toluato de *terc*-butilo (Fenpiroximato), de *The Pesticide Manual*, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 530;

(XLV) 2-*terc*-butil-5-(4-*terc*-butilbenziltio)-4-cloropiridazin-3(2*H*)-ona (Piridabeno), de *The Pesticide Manual*, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1161;

(XLVI) 4-[[4-(1,1-Dimetilfenil)fenil]etoxi]-quinazolina (Fenazaquin), de *The Pesticide Manual*, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 507;

(XLVII) Éter 4-fenoxifenílico e (RS)-2-(piridiloxi)propílico (Piriproxifeno), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1073;

(XLVIII) 5-cloro-N-{2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil}-6-etilpirimidina-4-amina (Pirimidifeno), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (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, 11th Ed. (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, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 9;

(LI) Avermectina B1, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (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-hexa-hidro-2-isopropenil-8,9-dimetoxi-cromeno[3,4-b]furo[2,3-h]cromen-6-ona (Rotenona), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1097; e um extracto de *Azadirachta indica*, especialmente azadiractina, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 59; e

(LIII) uma preparação que contém nemátodos activos contra insectos, preferencialmente *Heterorhabditis bacteriophora* e *Heterorhabditis megidis*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop

Protection Council, London, página 671; *Steinernema feltiae*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1115 e *Steinernema scapterisci*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1116;

(LIV) uma preparação obténivel de *Bacillus subtilis*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 72; ou de uma estirpe de *Bacillus thuringiensis* à excepção de compostos isolados de GC91 ou de NCTC11821; de Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 73;

(LV) uma preparação que contém fungos activos contra insectos, preferencialmente *Verticillium lecanii*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1266; *Beauveria brogniartii*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 85 e *Beauveria bassiana*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 83;

(LVI) uma preparação que contém vírus activos contra insectos, preferencialmente *Neodipridon Sertifer NPV*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1342; *Mamestra brassicae NPV*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 759 e vírus *Cydia pomonella granulosis*, de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 291;

(CLXXXI) 7-cloro-2,3,4a,5-tetra-hidro-2-[metoxicarbonil(4-trifluorometoxifenil)-

carbamoil]indol[1,2e]oxazolina-4a-carboxilato (DPX-MP062, Indoxicarbe), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 453;

(CLXXXII) *N'*-terc-butil-*N'*-(3,5-dimetilbenzoil)-3-metoxi-2-metilbenzo-hidrazida (RH-2485, Metoxifenoazida), de The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, página 1094; e

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

(R2) Livro de Actas, 212th ACS National Meeting Orlando, FL, 25-29 Agosto (1996), AGRO-020. Publisher: American Chemical Society, Washington, D.C. CONEN: 63BFAF.

Como uma consequência dos detalhes anteriores, um outro aspecto essencial da presente invenção refere-se a preparações de associação para o controlo de parasitas em animais de sangue quente, **caracterizadas por** conterem, além de um composto de fórmula I, pelo menos um outro ingrediente activo possuindo a mesma ou uma esfera de actividade diferente e pelo menos um veículo fisiologicamente aceitável. A presente invenção não se restringe a associações duplas.

Os parceiros de associação especialmente preferidos para os compostos da fórmula I das presentes invenções são as lactonas macrocíclicas naturais ou quimicamente modificadas mais modernas (macrólidos), tais como avermectinas, milbemicinas e seus derivados, incluindo representantes proeminentes tais como Ivermectina, Doramectina,

Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Oxima de milbemicina, Neadectina e um seu derivado, na forma livre ou na forma de um sal fisiologicamente aceitável.

A associação destas duas classes diferentes de compostos leva a vários efeitos vantajosos. Em primeiro lugar, observa-se um alargamento do espectro de actividade no que se refere aos endoparasitas. O produto de associação é extremamente activo contra todos os tipos de vermes comercialmente importantes e, o que é realmente surpreendente, também contra fases larvares metabólicas activas. Ainda estão em curso investigações em relação a fases larvares latentes mas poderá muito bem suceder que o produto de associação também seja eficaz contra estas fases.

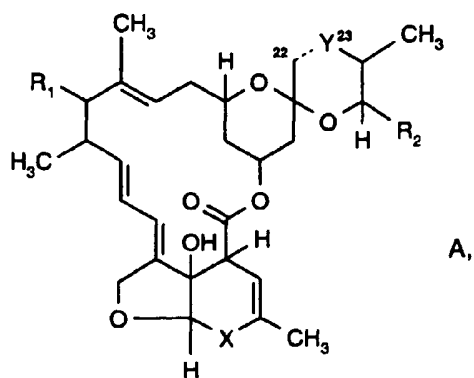
Uma outra vantagem do produto de associação é o controlo da resistência de parasitas, o que quer dizer que a ocorrência de resistência contra os compostos da fórmula I pode ser drasticamente retardada pela administração do produto de associação em vez da aplicação dos compostos de fórmula I sozinhos. Outra vantagem é que o produto de associação pode ser utilizado com sucesso naqueles casos em que a população de vermes já desenvolveu resistência contra lactonas macrocíclicas.

Além disso, uma vantagem principal dos compostos da fórmula I é o de exibirem eficácia total contra vermes resistentes aos produtos correntemente utilizados tais como representantes das lactonas macrocíclicas, por exemplo Ivermectina ou Moxidectina, e ao Levamisole ou

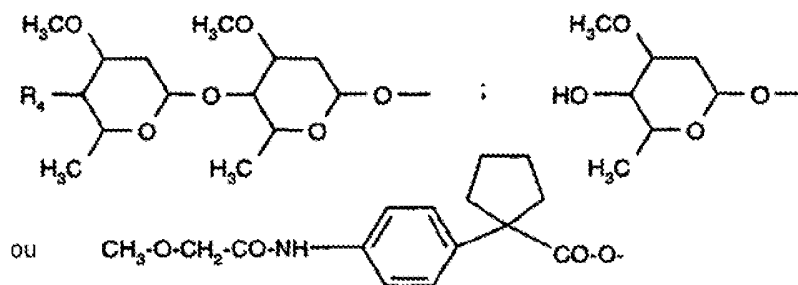
representantes de anti-helmínticos da classe de benzimidazoles.

As lactonas macrocíclicas são muito preferidas porque exibem um espectro de actividade lato. A maioria delas exhibe actividade ectoparasiticida e em paralelo endoparasiticida. Portanto, eles também são designados endectocidas. As lactonas macrocíclicas ligam-se a canais de cloro com glutamato provocando paralisia dos parasitas em primeiro lugar, seguido da sua morte.

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



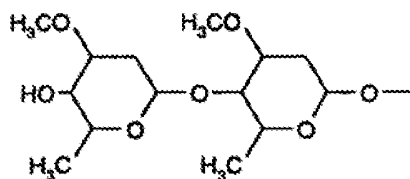
em que X é  $-C(H)(OH)-$  ;  $-C(O)-$  ; ou  $-C(=N-OH)-$ ; Y é  $-C(H_2)-$  ;  $=C(H)-$  ;  $-C(H)(OH)-$  ; ou  $-C(=N-OCH_3)-$ ; R<sub>1</sub> é hidrogénio ou um dos radicais



R<sub>4</sub> é hidroxilo, -NH-CH<sub>3</sub> ou -NH-OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> é hidrogénio, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ou ciclo-hexilo; e se a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação dupla o átomo de carbono na posição 23 é não substituído pelo que Y é =C(H)-, ou se a ligação entre os átomos 22 e 23 é uma ligação simples o átomo de carbono na posição 23 está não substituído ou substituído com hidroxilo ou com o grupo =N-O-CH<sub>3</sub> pelo que Y é -C(H<sub>2</sub>)-; -C(H)(OH)-; ou -C(=N-OCH<sub>3</sub>)-; na forma livre ou na forma de um sal fisiologicamente aceitável.

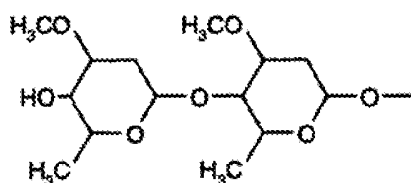
Representantes típicos e especialmente preferidos de compostos de fórmula A são:

- 1) Ivermectina é 22,23-Di-hidroabamectina; 22,23-di-hidroavermectina B1; ou 22,23-di-hidro-C-076B1, em que X é -C(H)(OH)-; Y é -C(H<sub>2</sub>)-; R<sub>1</sub> 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 simples. A ivermectina é conhecida da US-4,199,569.

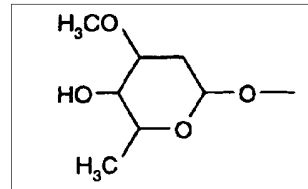
2) Doramectina é 25-Ciclo-hexil-5-O-desmetil-25-des(1-metilpropil)avermectina Ala, em que X é  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; Y é  $=\text{C}(\text{H})-$ ;  $R_1$  é o radical



$R_2$  é ciclo-hexilo e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação dupla. A doramectina é conhecida da US-5,089,480.

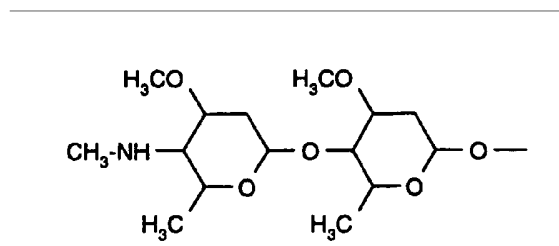
3) Moxidectina, é [6R,23E,25S(E)]-5-O-Desmetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino)milbemicina B, em que X é  $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ ; Y é  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_3)-$ ;  $R_1$  é hidrogénio;  $R_2$  é  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ; e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. A moxidectina é conhecida da EP-0,237,339 e US-4,916,154.

4) Selamectina é monossacárido de 25-ciclo-hexil-25-des(1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-di-hidro-5-(hidroxiimino)avermectina B1 e, deste modo, um composto de fórmula A, em que X é  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ ; Y é  $-\text{C}(\text{H}_2)-$ ;  $R_1$  é o radical



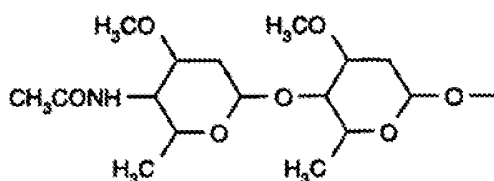
$R_2$  é ciclo-hexilo; e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. A selamectina é conhecida por exemplo de: ECTOPARASITE ACTIVITY OF SELAMECTIN; A novel endectocide for dogs and cats. Um Simpósio da Pfizer, realizado em simultâneo com The 17th international Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 19 de Agosto de 1999. Copenhagen, Dinamarca.

5) Emamectina é (4"-R)-5-O-desmetil-4"-desoxi-4"-(metilamino)avermectina Ala e (4"-R)-5-O-desmetil-25-des(1-metilpropil)-4"-desoxi-4"-(metilamino)-25-(1-metiletil)avermectina Ala (9:1), em que X é -C(H)(OH)-; Y é =C(H)-;  $R_1$  é



$R_2$  é -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> ou -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação dupla. A emamectina é conhecida da US-4,874,749.

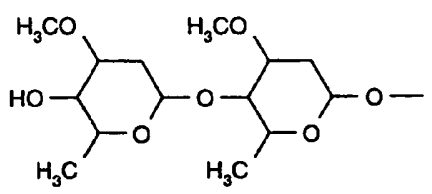
6) Eprinomectina é (4"-R)-4"-epi-(acetilamino)-4"-desoxiavermectina B1, em que X é -C(H)(OH)-; Y é =C(H)-; R<sub>1</sub> é o radical



R<sub>2</sub> é -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub> ou -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação dupla. A eprinomectina é conhecida da US-4,427,663.

7) Milbemectina é (6R,25R)-5-O-desmetil-28-desoxi-6,28-epoxi-25-metilmilbemicina, em que X é -C(H)(OH)-; Y é -C(H<sub>2</sub>)-; R<sub>1</sub> é hidrogénio; R<sub>2</sub> é -CH<sub>3</sub> ou -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; e a ligação entre os átomos 22 e 23 representa uma ligação simples. A milbemectina é conhecida da US-3,950,360.

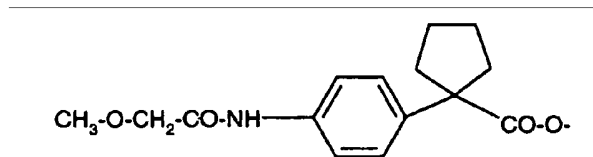
8) Abamectina é Avermectina B1 a qual também é designada por 5-O-desmetilavermectina A1a e 5-O-desmetil-25-des(1-metilpropil)-25-(1-metiletil)avermectina A1a (4:1), em que X é -C(H)(OH)-; Y é =C(H)-; R<sub>1</sub> é o radical



$R_2$  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 US-4,310,519.

9) A oxima de milbemicina é 5-oxima de milbemicina A4; 5-oxima de milbemicina A3 5, 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 oxima de milbemicina é conhecida da US-4,547,520.

10) O composto da 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 WO 01/83500.

11) Nemaectina é o antibiótico S-541A; também designado [6R,23S,25S,(E)]-5-O-Desmetil-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 US-4,869,901.

Os compostos especificamente mencionados sob os itens 1-11 acima são formas de realização preferidas da presente

invenção e podem ser utilizados sozinhos ou em associação com outro endoparasiticida, ectoparasiticida ou endectocida.

Os parceiros de associação especialmente preferidos são Ivermectina, Abamectina e Moxidectina.

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

A aplicação das composições de acordo com a invenção aos animais a serem tratados pode ocorrer por via tópica, peroral, parentérica ou subcutânea, estando a composição presente na forma de soluções, emulsões, suspensões, (poções), pós, comprimidos, "boli", cápsulas e formulações para unção contínua.

O método de unção contínua ou unção punctiforme consiste na aplicação do composto de fórmula I num local específico da pele ou pêlo, vantajosamente pescoço ou espinha dorsal do animal. Isto ocorre, por exemplo, aplicando uma mecha absorvente ou pulverização da formulação para unção contínua ou unção punctiforme a uma área relativamente pequena do pêlo, a partir de onde a substância activa se dispersa quase automaticamente sobre grandes áreas do pêlo devido à natureza dispersante dos componentes na formulação e assistida pelos movimentos do animal.

As formulações para unção contínua ou unção punctiforme contêm adequadamente veículos, os quais promovem a dispersão rápida sobre a superfície da pele ou no pêlo do animal hospedeiro, e são geralmente considerados como óleos de dispersão. 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 de oleilo do ácido oleico, éster de decilo do ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, ésteres de ácido cáprico de álcoois gordos saturados com cadeia de comprimento de C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>; soluções de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tais como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico do ácido adípico, adipato de di-n-butilo ou também soluções de ésteres de ácidos alifáticos, por exemplo glicóis. Pode ser vantajoso que esteja adicionalmente presente um agente de dispersão, tal como um conhecido da indústria farmacêutica ou cosmética. Os exemplos são 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietileno glicol e os éteres e ésteres destes, propileno glicol ou triglicéridos sintéticos.

As soluções oleosas incluem por exemplo óleos vegetais tais como azeite, óleo de amendoim, óleo de sésamo, óleo de pinheiro, óleo de linhaça ou óleo de rícino. Os óleos vegetais também podem estar na forma epoxidada. Também podem ser utilizados parafinas e óleos de silicone.

A formulação para unção contínua ou unção punctiforme contém geralmente 1 até 20 % em massa de um composto de

fórmula I, 0,1 até 50% em massa de dispersante e 45 até 98,9 % em massa de solvente.

O método de unção contínua ou unção punctiforme é especialmente vantajoso para ser utilizado em animais registados tais como gado, cavalos, ovelhas ou porcos, em que é difícil ou demorado tratar todos os animais por via oral ou por injeção. Devido à sua simplicidade, este método também pode ser evidentemente utilizado em todos os outros animais, incluindo animais domésticos ou animais de estimação individuais, e é muito preferido pelos tratadores de animais, já que pode ser frequentemente realizado sem a presença especializada do veterinário.

Embora seja preferido formular os produtos comerciais como concentrados, o utilizador final utilizará normalmente formulações diluídas.

Tais composições também podem conter outros aditivos, tais como estabilizantes, agentes antiespumantes, reguladores de viscosidade, aglutinantes ou adesivantes, bem como outros ingredientes activos, para conseguir efeitos especiais.

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

Em cada um dos processos de acordo com a invenção para tratamento antiparasitário ou em cada uma das composições de tratamento antiparasitário de acordo com a invenção, os ingredientes activos de fórmula I podem ser utilizados em todas as suas configurações estéricas ou em misturas destas.

A invenção também inclui um método de proteger profilacticamente animais de sangue quente, especialmente gado de produção, animais domésticos e animais de estimação, contra helmintos parasitários, o qual é **caracterizado por** os ingredientes activos da fórmula ou as formulações de ingrediente activo preparadas a partir daqueles serem administrados aos animais como um aditivo nos alimentos compostos, ou nas bebidas ou também na forma sólida ou líquida, por via oral ou por injeção ou por via parentérica. A invenção também inclui os compostos de fórmula I de acordo com a invenção para utilização num dos referidos processos.

Os exemplos seguintes servem apenas para ilustrar a invenção sem a restringir, representando o termo ingrediente activo uma substância listada no quadro 1.

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

(% = percentagem em massa)

#### Exemplos de formulação

<u>1. Granulado</u>	a)	b)
ingrediente activo	5 %	10 %
caulino	94 %	-
ácido silícico muito dispersado	1 %	-
atapulgita	-	90 %

O ingrediente activo é dissolvido em cloreto de metileno, pulverizado sobre o veículo e o solvente subsequentemente

concentrado por evaporação sob vácuo. Os granulados deste tipo podem ser misturados com o alimento animal.

### 2. Granulado

ingrediente activo	3 %
polietileno glicol (MM200)	3 %
caulino	94 %

---

(MM = massa molecular)

---

O ingrediente activo finamente triturado é aplicado de modo uniforme num misturador ao caulino que foi humidificado com polietileno glicol. Deste modo são obtidos grânulos revestidos isentos de pó.

### 3. Comprimidos ou "boli"

I	ingrediente activo	33,00 %
	metilcelulose	0,80 %
	ácido silícico, muito dispersado	0,80 %
	amido de milho	8,40 %
II	lactose, crist.	22,50 %
	amido de milho	17,00 %
	celulose microcristalina	16,50 %
	estearato de magnésio	1,00 %

---

I Agita-se metilcelulose em água. Depois do material ter dilatado, adiciona-se e agita-se ácido silícico e a mistura é suspendida homogeneamente. Mistura-se o ingrediente activo e o amido de milho. A suspensão aquosa é processada nesta mistura e amassada até uma pasta. A massa resultante é granulada através de um peneiro de 12 M e seca.

II Todos os 4 excipientes são exaustivamente misturados.

III As misturas preliminares obtidas segundo I e II são combinadas e prensadas em comprimidos ou "boli".

---

#### 4. Injectáveis

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

- |    |                    |           |
|----|--------------------|-----------|
| 1. | ingrediente activo | 0,1-1,0 g |
|    | óleo de amendoim   | ad 100 mL |
| 2. | ingrediente activo | 0,1-1,0 g |
|    | óleo de sésamo     | ad 100 mL |

Preparação: Dissolve-se o ingrediente activo em parte do óleo enquanto se agita e, se necessário, sob aquecimento suave, em seguida depois de arrefecer perfaz-se ao volume desejado e esteriliza-se por filtração através de uma membrana de filtro adequada com um tamanho de poro de 0,22  $\mu\text{m}$ .

##### B. Solvente miscível com água (taxa de libertação média)

ingrediente activo	0,1-1,0 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	40 g
1,2-propanodiol	ad 100 mL
ingrediente activo	0,1-1,0 g
dimetilcetal de glicerol	40 g
1,2-propanodiol	ad 100 mL

Preparação: Dissolve-se o ingrediente activo em parte do solvente enquanto se agita, perfaz-se até ao volume desejado e esteriliza-se por filtração através de um filtro de membrana adequado com um tamanho de poro de 0,22  $\mu\text{m}$ .

##### C. Solubilizado aquoso (libertação rápida)

1.	ingrediente activo	0,1-1,0 g
	óleo de rícino polietoxilado (40 unidades óxido etileno)	10 g
	1,2-propanodiol	20 g
	álcool benzílico	1 g
	água para preparação injectável	ad 100 mL
2.	ingrediente activo	0,1-1,0 g
	monooleato de sorbitano polietoxilado (20 un. óxido etileno)	8 g
	4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	20 g
	Álcool benzílico	1 g
	água para preparação injectável	ad 100 mL

Preparação: Dissolve-se o ingrediente activo nos solventes e no tensioactivo, e perfaz-se com água até ao volume desejado. Filtração estéril através de um filtro de membrana apropriado de 0,22 µm de tamanho de poro.

#### 5. Unção contínua

##### A.

ingrediente activo	5 g
miristato de isopropilo	10 g
isopropanol	ad 100 mL

##### B.

ingrediente activo	2 g
laurato de hexilo	5 g
triglicérido de cadeia média	15 g
etanol	ad 100 mL

##### C.

ingrediente activo	2 g
oleato de oleilo	5 g
N-metil-pirrolidona	40 g
isopropanol	ad 100 mL

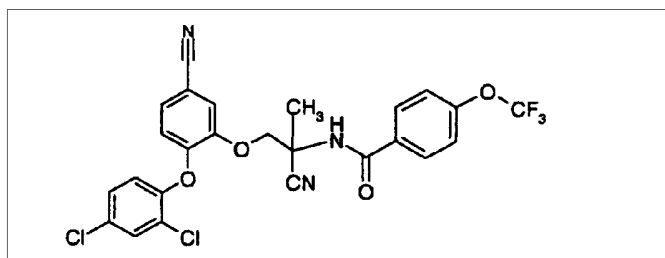
Os sistemas aquosos também podem ser preferencialmente utilizados para aplicação oral e/ou intra-ruminal. As composições também podem conter outros aditivos, tais como estabilizantes, por exemplo, quando apropriado, óleos vegetais epoxidados (óleo de coco, óleo de colza ou óleo de soja epoxidado); antiespumantes, por exemplo óleo de silicone, conservantes, reguladores de viscosidade, aglutinantes, adesivantes, bem como fertilizantes ou outros ingredientes activos para se conseguir efeitos especiais.

Às composições descritas também podem ser adicionadas outras substâncias biologicamente activas ou aditivos, que sejam neutros para os compostos de fórmula I e não possuam efeito prejudicial no animal hospedeiro a ser tratado, bem como sais minerais ou vitaminas.

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

#### Exemplos de preparação

Exemplo 1: N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-(2,4-diclorofenoxy)-fenoxy)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida



a) Dissolve-se 30,8 g de 4-fluoro-3-metoxibenzonitrilo, 39,1 g de 2,4-diclorofenol e 78,2 g de carbonato de céσιο

em 180 mL de dimetilformamida e agita-se a 120° durante 22 h. Depois de arrefecer, dilui-se a solução com éter dietílico, lava-se com água, com uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio, uma solução aquosa 1N de cloreto de hidrogénio e finalmente com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se para produzir 4-(2,4-diclorofenoxi)-3-metoxibenzonitrilo.

b) Dissolve-se 56 g de 4-(2,4-diclorofenoxi)-3-metoxibenzonitrilo em 120 mL de diclorometano. A 0°, adiciona-se lentamente uma solução 1M de tribrometo de boro em diclorometano em 4 porções de 6 mL cada. Agita-se então a mistura reaccional durante 2 dias à temperatura ambiente. Depois de arrefecer novamente até 0°, adiciona-se cuidadosamente água até não se observar mais nenhuma reacção. Lava-se então a mistura reaccional com água, uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e finalmente com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob vácuo. Recristaliza-se o resíduo de éter/hexano para produzir 4-(2,4-diclorofenoxi)-3-hidroxibenzonitrilo.

c) Dissolve-se 21,56 g de 4-(2,4-diclorofenoxi)-3-hidroxibenzonitrilo, 14,2 g de cloroacetona, 12,8 g de carbonato de potássio e 170 mg de iodeto de potássio em 300 mL de acetona e aquece-se a refluxo durante 5 h. Depois de arrefecer, filtra-se o precipitado, concentra-se por evaporação, redissolve-se em acetato de etilo e lava-se com uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio, água, uma solução aquosa 1N de cloreto de hidrogénio e finalmente com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se a fase

orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se. Recristaliza-se o resíduo de acetato de etilo/hexano para produzir 4-(2,4-diclorofenoxy)-3-(2-oxopropoxy)-benzonitrilo.

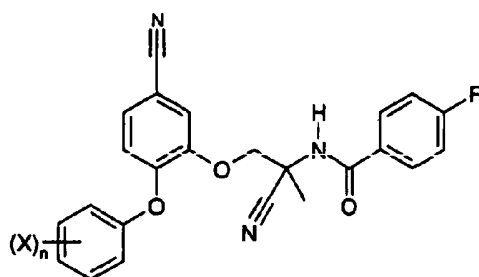
d) Suspende-se 20,2 g de 4-(2,4-diclorofenoxy)-3-(2-oxopropoxy)-benzonitrilo e 4,4 g de cianeto de sódio em 300 mL de uma solução 2M de amoníaco em etanol e agita-se dum dia para o outro à temperatura ambiente, em seguida filtra-se e concentra-se sob vácuo. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo e lava-se com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob vácuo e recristaliza-se o resíduo de éter para produzir 3-(2-amino-2-ciano-1-propoxy)-4-(2,4-diclorofenoxy)-benzonitrilo.

e) Dissolve-se 13,04 g de 3-(2-amino-2-ciano-1-propoxy)-4-(2,4-diclorofenoxy)-benzonitrilo e 6,1 g de etildiisopropilamina em 120 mL de diclorometano. Depois de arrefecer a mistura até 0°, adiciona-se 9,9 g de cloreto de 4-trifluorometoxybenzoílo, agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 6 h e concentra-se em seguida sob vácuo. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo e lava-se com uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio, água, uma solução aquosa 1N de cloreto de hidrogénio, novamente com água e finalmente com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se e evapora-se. Recristaliza-se então o resíduo em bruto em éter dietílico/hexano, produzindo desse modo o composto em epígrafe com um ponto de fusão de 151-2°.

As substâncias designadas no quadro seguinte também podem ser preparadas de modo análogo ao método descrito acima.

Os valores dos pontos de fusão são dados em °C.

Quadro 1



N°	R	(X) <sub>n</sub>	dados físicos
1.1	CF <sub>3</sub>	2-F	
1.2	CF <sub>3</sub>	4-F	
1.3	CF <sub>3</sub>	2,4-F <sub>2</sub>	
1.4	CF <sub>3</sub>	2,5-F <sub>2</sub>	
1.5	CF <sub>3</sub>	3,4-F <sub>2</sub>	
1.6	CF <sub>3</sub>	3,5-F <sub>2</sub>	
1.7	CF <sub>3</sub>	2,3,5-F <sub>3</sub>	
1.8	CF <sub>3</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>	
1.9	CF <sub>3</sub>	2-Cl	
1.10	CF <sub>3</sub>	4-Cl	
1.11	CF <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub>	p.f.:153-4°
1.12	CF <sub>3</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub>	
1.13	CF <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	
1.14	CF <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	
1.15	CF <sub>3</sub>	2,3,5-Cl <sub>3</sub>	
1.16	CF <sub>3</sub>	2,4,6-Cl <sub>3</sub>	
1.17	CF <sub>3</sub>	2,4-F <sub>2</sub> , 5-Br	
1.18	CF <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F	p.f.:71-3°
1.19	CF <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 4-F	p.f.:93-5°

1.20	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2-F	
1.21	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	4-F	
1.22	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4-F <sub>2</sub>	
1.23	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,5-F <sub>2</sub>	
1.24	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,4-F <sub>2</sub>	
1.25	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,5-F <sub>2</sub>	
1.26	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,3,5-F <sub>3</sub>	
1.27	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>	
1.28	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2-Cl	
1.29	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	4-Cl	
1.30	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub>	
1.31	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub>	
1.32	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	
1.33	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	
1.34	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,3,5-Cl <sub>3</sub>	
1.35	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4,6-Cl <sub>3</sub>	
1.36	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4-F <sub>2</sub> , 5-Br	
1.37	OCF <sub>3</sub>	2-F	
1.38	OCF <sub>3</sub>	4-F	
1.39	OCF <sub>3</sub>	2,4-F <sub>2</sub>	
1.40	OCF <sub>3</sub>	2,5-F <sub>2</sub>	
1.41	OCF <sub>3</sub>	3,4-F <sub>2</sub>	
1.42	OCF <sub>3</sub>	3,5-F <sub>2</sub>	
1.43	OCF <sub>3</sub>	2,3,5-F <sub>3</sub>	
1.44	OCF <sub>3</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>	
1.45	OCF <sub>3</sub>	2-Cl	
1.46	OCF <sub>3</sub>	4-Cl	
1.47	OCF <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub>	p.f.:151-2°
1.48	OCF <sub>3</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub>	
1.49	OCF <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	
1.50	OCF <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	
1.51	OCF <sub>3</sub>	2,3,5-Cl <sub>3</sub>	
1.52	OCF <sub>3</sub>	2,4,6-Cl <sub>3</sub>	

1.53	OCF <sub>3</sub>	2,4-F <sub>2</sub> , 5-Br	
1.54	OCF <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F	
1.55	OCF <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 4-F	
1.56	OCF <sub>3</sub>	2-Br, 4,6-F <sub>2</sub>	
1.57	OCF <sub>3</sub>	2,6-Cl <sub>2</sub> , 4-F	
1.58	OCF <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F	p.f.:70-2°
1.59	OCF <sub>3</sub>	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	p.f.:101-2°
1.60	OCF <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 4-F	p.f.:139-40°
1.61	OCF <sub>3</sub>	2-Cl, 4-CH <sub>3</sub>	p.f.:92-3°
1.62	OCF <sub>3</sub>	2-SCH <sub>3</sub>	p.f.:82-5°
1.63	OCF <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	p.f.:146-8°
1.64	OCF <sub>3</sub>	2-Cl, 4-Br	p.f.:139-40°
1.65	OCF <sub>3</sub>	2-Cl, 4-CN	p.f.:112-4°
1.66	OCF <sub>3</sub>	4-Cl, 2-F	p.f.:111-3°
1.67	OCF <sub>3</sub>	4-Cl, 2-OCH <sub>3</sub>	espuma
1.68	OCF <sub>3</sub>	2,4,5-Cl <sub>3</sub>	p.f.:96-8°
1.69	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2-F	
1.70	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	4-F	
1.71	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4-F <sub>2</sub>	
1.72	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,5-F <sub>2</sub>	
1.73	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,4-F <sub>2</sub>	
1.74	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,5-F <sub>2</sub>	
1.75	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,3,5-F <sub>3</sub>	
1.76	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>	
1.77	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2-Cl	
1.78	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	4-Cl	
1.79	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub>	
1.80	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub>	
1.81	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	
1.82	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	
1.83	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,3,5-Cl <sub>3</sub>	
1.84	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4,6-Cl <sub>3</sub>	
1.85	OC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4-F <sub>2</sub> , 5-Br	

1.86	SCF <sub>3</sub>	2-F	
1.87	SCF <sub>3</sub>	4-F	
1.88	SCF <sub>3</sub>	2,4-F <sub>2</sub>	
1.89	SCF <sub>3</sub>	2,5-F <sub>2</sub>	
1.90	SCF <sub>3</sub>	3,4-F <sub>2</sub>	
1.91	SCF <sub>3</sub>	3,5-F <sub>2</sub>	
1.92	SCF <sub>3</sub>	2,3,5-F <sub>3</sub>	
1.93	SCF <sub>3</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>	
1.94	SCF <sub>3</sub>	2-Cl	
1.95	SCF <sub>3</sub>	4-Cl	
1.96	SCF <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub>	p.f.:158-9°
1.97	SCF <sub>3</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub>	
1.98	SCF <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>	
1.99	SCF <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	
1.100	SCF <sub>3</sub>	2,3,5-Cl <sub>3</sub>	
1.101	SCF <sub>3</sub>	2,4,6-Cl <sub>3</sub>	
1.102	SCF <sub>3</sub>	2,4-F <sub>2</sub> , 5-Br	
1.103	SCF <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F	
1.104	SCF <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 4-F	
1.105	SCF <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 4-F	p.f.:128-30°
1.106	SCF <sub>3</sub>	2-Cl, 4-CH <sub>3</sub>	p.f.:115-6°
1.107	SCF <sub>3</sub>	4-Cl, 2-CH <sub>3</sub>	p.f.:153-5°
1.108	SCF <sub>3</sub>	4-Cl, 2-OCH <sub>3</sub>	
1.109	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2-F	
1.110	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	4-F	
1.111	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4-F <sub>2</sub>	
1.112	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,5-F <sub>2</sub>	
1.113	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,4-F <sub>2</sub>	
1.114	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,5-F <sub>2</sub>	
1.115	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,3,5-F <sub>3</sub>	
1.116	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4,6-F <sub>3</sub>	
1.117	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2-Cl	
1.118	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	4-Cl	

1.119	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub>
1.120	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub>
1.121	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>
1.122	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>
1.123	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,3,5-Cl <sub>3</sub>
1.124	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4,6-Cl <sub>3</sub>
1.125	SC <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	2,4-F <sub>2</sub> , 5-Br

Exemplos Biológicos:

1. Ensaio in-vivo de *Trichostrongilus colubriformis* e *Haemonchus contortus* em gerbilos mongólicos (*Meriones unguiculatus*) utilizando aplicação peroral

Gerbilos mongólicos com seis a oito semanas de idade são infectados através de uma sonda gástrica com ca. de 2000 larvas de terceira fase cada um de *T. colubriformis* e *H. contortus*. 6 dias após infecção, os gerbilos são tratados por aplicação peroral com os compostos de ensaio, dissolvidos numa mistura de 2 partes de DMSO e 1 parte de polietileno glicol (PEG 400), em quantidades de 100, 32 e 10-0,1 mg/kg. No dia 9 (3 dias após tratamento), quando a maioria dos *H. contortus* que ainda estão presentes são larvas de 4ª fase tardia e a maioria do *T. colubriformis* são adultos imaturos, os gerbilos são mortos para contar os vermes. A eficácia é calculada como a % de redução do número de vermes em cada gerbilo, em comparação com a média geométrica do número de vermes de 6 gerbilos infectados e não tratados.

Neste ensaio, consegue-se uma redução imensa na infestação por nemátodos com os compostos de fórmula I. Em particular,

os compostos 1.11. 1.19, 1.47, 1.58, 1.59, 1.60, 1.61. 1.62, 1.63, 1.64, 1.65, 1.66, 1.96, 1.105, 1.106, 1.107, 1.109 do Quadro 1 efectuam uma eliminação completa da infestação de nemátodos a uma dose de 16 mg/kg.

Para examinar a actividade insecticida e/ou acaricida dos compostos de fórmula I em animais e vegetais, pode utilizar-se os seguintes métodos de ensaio.

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

Mistura-se 1 mL de uma suspensão aquosa da substância activa a ser testada com 3 mL de um meio de crescimento especial de larvas a ca. 50°C, de modo a ser obtido um homogenato de 250 ou 125 ppm de teor de ingrediente activo. Utiliza-se ca. 30 larvas de *Lucilia* (L<sub>1</sub>) em cada amostra de tubo de ensaio. Após 4 dias, determina-se a taxa de mortalidade.

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

Prende-se horizontalmente um pedaço de fita adesiva a uma folha de PVC, de modo a que 10 carraças fêmeas de *Boophilus microplus* (estirpe Biarra) completamente cheias pudessem ficar ali aderidas pelas costas, lado a lado, numa fila. Utilizando uma agulha de injeção, injecta-se 1 mL de um líquido em cada carraça. O líquido é uma mistura 1:1 de polietileno glicol e acetona e contém, ali dissolvida, uma certa quantidade de ingrediente activo escolhida de 1, 0,1 ou 0,01 mg por carraça. Aos animais de controlo é dada uma injeção sem ingrediente activo. Após tratamento, os animais são mantidos sob condições normais num insectário a

ca. 28°C e a 80% de humidade relativa até ocorrer a deposição de ovos e as larvas terem eclodido dos ovos dos animais de controlo. A actividade de uma substância de ensaio é determinada por IR<sub>90</sub>, isto é faz-se uma avaliação da dosagem de ingrediente activo à qual 9 de 10 carraças fêmeas (=90%) põem ovos que são inférteis mesmo após 30 dias.

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

Adere-se 4×10 carraças fêmeas cheias da estirpe BIARRA resistente a OP à fita adesiva e cobre-se durante 1 hora com uma bola de algodão embebida numa emulsão ou suspensão do composto de ensaio em concentrações de 500, 125, 31 e 8 ppm respectivamente. A avaliação ocorre 28 dias mais tarde com base na mortalidade, deposição de ovos e larvas eclodidas.

Uma indicação da actividade dos compostos de ensaio é mostrada pelo número de fêmeas que

- morrem rapidamente antes de porem ovos,
- sobrevivem durante algum tempo sem porem ovos,
- põem ovos onde não se formam embriões,
- põem ovos onde se formam embriões, a partir dos quais não eclodem larvas, e
- põem ovos onde se formam embriões, a partir dos quais normalmente eclodem larvas em 26 a 27 dias.

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

Coloca-se cerca de 5 crisálidas em jejum num tubo de ensaio de polistireno contendo 2 mL do composto de ensaio em solução, suspensão ou emulsão.

Após imersão durante 10 minutos e agitação durante 2×10 segundos num misturador de vórtice, os tubos de ensaio são bloqueados com um chumaço apertado de algodão e rodado. Assim que todo o líquido tiver sido embebido pela bola de algodão, é empurrado metade do percurso do tubo de ensaio que continua a ser rodado, de modo a que a maior parte do líquido seja espremido para fora da bola de algodão e flua para uma placa de Petri por baixo.

Os tubos de ensaio são então mantidos à temperatura ambiente numa sala com luz do dia até à avaliação. Após 14 dias, os tubos de ensaio são mergulhados num copo com água em ebulição. Se as carraças começarem a movimentar-se em reacção ao calor, a substância de ensaio é inactiva à concentração testada, caso contrário as carraças são consideradas mortas e as substâncias de ensaio consideradas activas à concentração testada. Todas as substâncias são testadas numa gama de concentração de 0,1 até 100 ppm.

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

Adiciona-se 2 a 3 mL de uma solução contendo 10 ppm de ingrediente activo, e ca. de 200 ácaros (*Dermanyssus gallinae*) em diferentes fases de desenvolvimento a um recipiente de vidro que é aberto no topo. Em seguida, o recipiente é fechado com um chumaço de algodão, agitado durante 10 minutos até os ácaros estarem completamente molhados, e em seguida invertido por instantes para que a solução de ensaio remanescente possa ser absorvida pelo

algodão. Após 3 dias, a mortalidade dos ácaros é determinada contando os indivíduos mortos e indicada como uma percentagem.

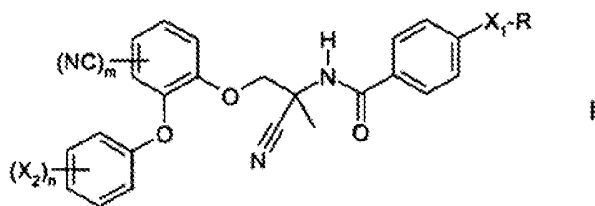
#### 7. Actividade contra *Musca domestica*

Trata-se um cubo de açúcar com uma solução da substância de ensaio de modo a que a concentração da substância de ensaio no açúcar, depois de secar de um dia para o outro, seja de 250 ppm. O cubo tratado deste modo é colocado numa placa de alumínio com um algodão humedecido e 10 *Musca domestica* adultas de uma estirpe resistente a OP, coberto com um copo e incubado a 25°C. Determina-se a taxa de mortalidade após 24 horas.

Lisboa, 14 de Dezembro de 2009

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



em que

R significa alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ou halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-halo-alquilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

X<sub>1</sub> significa uma ligação simples, O, S, S(O) ou S(O)<sub>2</sub>;

X<sub>2</sub> significa halogéneo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfinilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo ou alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboxamido, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros;

m significa 1, 2, 3 ou 4; e

n é 1, 2, 3, 4 ou 5.

2. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que R é alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
3. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que R é halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

4. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que R é halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
5. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X, é uma ligação simples, O ou S.
6. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X<sub>1</sub> é O ou S.
7. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X<sub>1</sub> é O.
8. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X<sub>2</sub> é halogéneo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxí-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfinilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino ou halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros.
9. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X<sub>2</sub> é halogéneo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou halo-alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros.
10. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X<sub>2</sub> é cloro ou flúor, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros.

11. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que  $X_2$  é cloro.
12. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que  $m$  é 1, 2 ou 3.
13. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que  $m$  é 1 ou 2.
14. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que  $m$  é 1.
15. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que  $n$  é 1, 2 ou 3.
16. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que  $n$  é 1 ou 2.
17. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que  $n$  é 2.
18. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que  
R é alquilo- $C_1-C_6$  ou halo-alquilo- $C_1-C_6$ ;  
 $X_1$  é uma ligação simples, O ou S;  
 $X_2$  é halogéneo, alquilo- $C_1-C_6$ , halo-alquilo- $C_1-C_6$ , alcoxilo- $C_1-C_6$ , halo-alcoxilo- $C_1-C_6$ , alcoxi- $C_1-C_6$ -carbonilo, alquil- $C_1-C_6$ -tio, alquil- $C_1-C_6$ -sulfinilo, alquil- $C_1-C_6$ -sulfonilo, alquil- $C_1-C_6$ -sulfonilamino ou halo-alquil- $C_1-C_6$ -sulfonilamino, de acordo com o que se  $n$  for maior do que 1,  $X_2$  podem diferir uns dos outros;

m é 1, 2 ou 3; e

n é 1, 2 ou 3.

19. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

R é halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sub>1</sub> é O ou S;

X<sub>2</sub> é halogéneo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou halo-alcoxilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros;

m é 1 ou 2; e

n é 1 ou 2.

20. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

R é halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

X<sub>1</sub> é O;

X<sub>2</sub> é cloro ou flúor, de acordo com o que se n for maior do que 1, X<sub>2</sub> podem diferir uns dos outros;

m é 1, e

n é 2.

21. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

R é halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

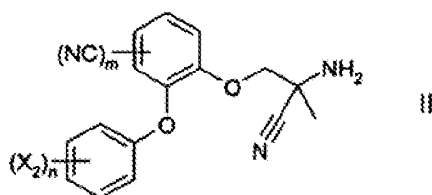
X<sub>1</sub> é O;

X<sub>2</sub> é cloro;

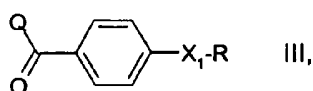
m é 1, e

n é 2.

22. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 possuindo o nome N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2-{2,4-diclorofenoxi}-fenoxi)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida.
23. Processo de preparação de compostos de fórmula I, respectivamente na forma livre ou na forma de sal, de acordo com a reivindicação 1, de acordo com o que um composto de fórmula



em que  $X_2$ ,  $m$  e  $n$  são definidos como dado para a fórmula I, é feito reagir com um composto de fórmula



em que  $X_1$  e  $R$  são definidos como dado para a fórmula I e  $Q$  é um grupo de saída, opcionalmente na presença de um catalisador básico

24. Composição para o controlo de parasitas em animais de sangue quente, a qual contém como ingrediente activo pelo menos um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, além de veículos e/ou dispersantes fisiologicamente aceitáveis.

25. Utilização de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 na preparação de uma composição farmacêutica contra parasitas em animais de sangue quente.

Lisboa, 14 de Dezembro de 2009