

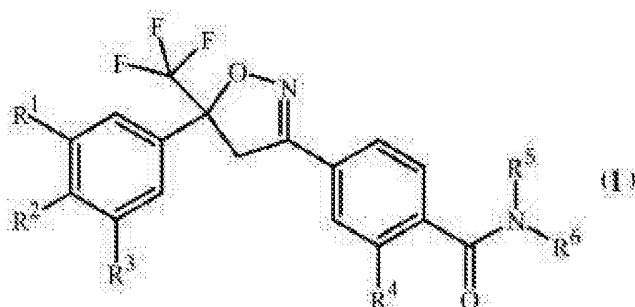
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2008.06.26	(73) Titular(es): E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY 1007 MARKET STREET WILMINGTON, DE 19898 US
(30) Prioridade(s): 2007.06.27 US 937389 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.05.12	
(45) Data e BPI da concessão: 2015.08.05 226/2015	(72) Inventor(es): GEORGE PHILIP LAHM US MING XU US JEFFREY KEITH LONG US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MÉTODO DE CONTROLO DE PRAGAS EM ANIMAIS**

(57) Resumo:

É DIVULGADO UM MÉTODO PARA PROTEGER UM ANIMAL CONTRA UMA PRAGA DE PARASITAS INVERTEBRADOS QUE COMPREENDE TRATAR UM ANIMAL POR VIA ORAL OU POR INJEÇÃO COM UMA QUANTIDADE EFICAZ COMO PESTICIDA DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA: (1), EM QUE R1 É HALOGÉNEO, HALOALQUILO C1-C3 OU HALOALCOXILO C1-C3; R2 É H, HALOGÉNEO, ALQUILO C1-C3, HALOALQUILO C1-C3 OU CIANO; R3 É H, HALOGÉNEO, HALOALQUILO C1-C3 OU HALOALCOXILO C1-C3; R4 É HALOGÉNEO, ALQUILO C1-C3, HALOALQUILO C1-C3 OU HALOALCOXILO C1-C3; R5 É H, CH3, ALQUILCARBONILO C2-C4, HALOALQUILCARBONILO C2-C4, ALCOXICARBONILO C2-C5 OU CH2O(ALQUILO C1-C3); R6 É ALQUILO C1-C6, HALOALQUILO C1-C6, CICLOALQUILO C3-C6 OU HALOCICLOALQUILO C3-C6, CADA GRUPO SUBSTITUÍDO COM UM R7; OU R6 É (CH2)MQ; E Q, R7, R8A E R8B SÃO COMO DEFINIDOS NA DIVULGAÇÃO.

RESUMO**"MÉTODO DE CONTROLO DE PRAGAS EM ANIMAIS"**

É divulgado um método para proteger um animal contra uma praga de parasitas invertebrados que compreende tratar um animal por via oral ou por injeção com uma quantidade eficaz como pesticida de um composto de Fórmula: (1), em que R¹ é halogéneo, haloalquilo C₁-C₃ ou haloalcoxilo C₁-C₃; R² é H, halogéneo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ ou ciano; R³ é H, halogéneo, haloalquilo C₁-C₃ ou haloalcoxilo C₁-C₃; R⁴ é halogéneo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ ou haloalcoxilo C₁-C₃; R⁵ é H, CH₃, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxycarbonilo C₂-C₅ ou CH₂O(alquilo C₁-C₃); R⁶ é alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ ou halocicloalquilo C₃-C₆, cada grupo substituído com um R⁷; ou R⁶ é (CH₂)_mQ; e Q, R⁷, R^{8a} e R^{8b} são como definidos na divulgação.

DESCRIÇÃO

"MÉTODO DE CONTROLO DE PRAGAS EM ANIMAIS"

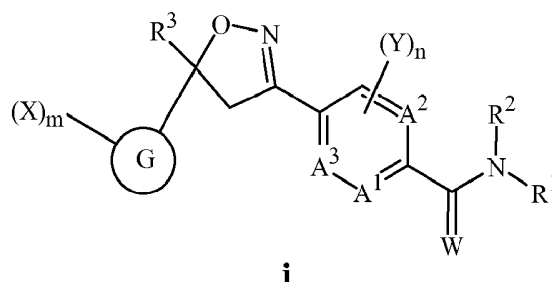
CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a compostos para serem utilizados na proteção de gatos e cães contra pragas parasitárias.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Na saúde animal é essencial o controlo de parasitas em animais, especialmente nas áreas de produção de alimentos e animais de companhia. Os métodos de tratamento e controlo de parasitas existentes estão a ficar comprometidos devido à resistência crescente a muitos parasiticidas comerciais atuais. Por conseguinte, é imperativa a descoberta de formas mais eficazes para controlar os parasitas em animais. Além disso, é vantajoso descobrir formas de aplicar os pesticidas aos animais por via oral ou parentérica de modo a prevenir a possível contaminação de humanos ou do ambiente circundante.

A Publicação de Patente PCT WO 05/085216 e a US 2007/0066617 divulgam derivados de isoxazolina de Fórmula i como inseticidas



em que, *inter alia*, cada um de A^1 , A^2 e A^3 são independentemente C ou N; G é um anel benzeno; W é O ou S; e X é halogéneo ou haloalquilo C_1-C_6 .

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a um composto selecionado de

4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(2-piridinilmetil)benzamida;
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]benzamida;
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metiltio)etil]benzamida;
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfinil)etil]benzamida;
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida; e
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[1-metil-3-(metiltio)propil]benzamida;

ou um N-óxido ou um sal do mesmo, para ser utilizado na proteção de um animal de uma praga de parasitas invertebrados, em que o composto é administrado por via oral, o animal a ser protegido é um gato ou cão e a praga de parasitas invertebrados é uma pulga, carraça ou ácaro.

PORMENORES DA INVENÇÃO

Como aqui utilizados, os termos "compreende," "compreendendo," "inclui," "incluindo," "tem," "possuindo," "contém" ou "contendo," ou qualquer outra variante dos mesmos, pretendem abranger uma inclusão não exclusiva. Por exemplo, uma composição, uma mistura, processo, método, artigo ou aparelho que compreende uma lista de elementos não está necessariamente limitada apenas a esses elementos mas pode incluir outros elementos não expressamente listados ou inerentes a essa composição, mistura, processo, método, artigo ou aparelho. Além disso, a menos que expressamente especificado em contrário, "ou" refere-se a um ou inclusivo e não a um ou exclusivo. Por exemplo, uma condição A ou B é satisfeita por qualquer uma das seguintes: A é verdadeira (ou presente) e B é falsa (ou não presente), A é falsa (ou não presente) e B é verdadeira (ou presente), e A e B são ambas verdadeiras (ou presentes).

De igual modo, os artigos indefinidos "um" e "uma" a preceder um elemento ou componente da invenção destinam-se a ser não restritivos no que se refere ao

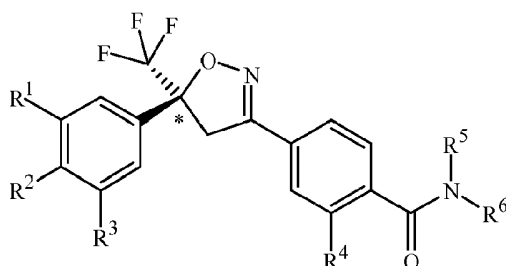
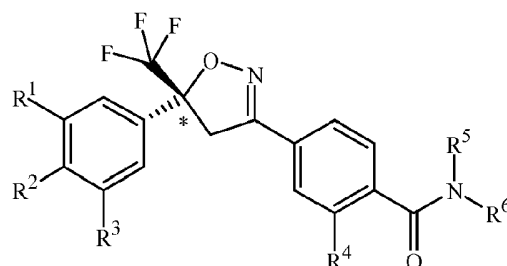
número de casos (*i.e.* ocorrências) do elemento ou componente. Por conseguinte "um" ou "uma" deve ser lido como incluindo um ou pelo menos um, e a forma singular da palavra do elemento ou componente inclui também o plural a menos que o número indique de forma óbvia que é singular.

Como se faz referência nesta divulgação, os termos "praga", "praga de invertebrados" e "praga de parasitas invertebrados" significam pulgas, carraças e ácaros.

No contexto desta divulgação "controle de pragas de invertebrados" significa a inibição do desenvolvimento de pragas de invertebrados (incluindo mortalidade, redução da ingestão de alimentos e/ou rutura de acasalamento), e as expressões relacionadas são definidas de forma análoga. Os termos "pesticida" e "como pesticida" referem-se a efeitos observáveis numa praga para proporcionar proteção de um animal (um gato ou cão) contra a praga. Os efeitos pesticidas relacionam-se tipicamente com a diminuição da ocorrência ou atividade da praga de parasitas invertebrados alvo. Tais efeitos sobre a praga incluem necrose, morte, crescimento retardado, mobilidade reduzida ou menor aptidão para permanecer sobre ou dentro do animal hospedeiro, redução da ingestão de alimentos e inibição da reprodução. Estes efeitos sobre as pragas de parasitas invertebrados proporcionam controle (incluindo prevenção, redução ou eliminação) da infestação parasitária ou infecção do animal.

Uma "infestação" parasitária refere-se à presença de parasitas em números que representam um risco para os animais (*i.e.* gatos ou cães). A infestação pode ser no ambiente (*e.g.*, no alojamento animal, cama, e propriedade ou estruturas circundantes), em culturas agrícolas ou outros tipos de plantas, ou na pele ou pelo de um animal. Quando a infestação está dentro de um animal (*e.g.*, no sangue ou outros tecidos internos), o termo infestação pretende ser também sinónimo do termo "infeção" tal como esse termo é geralmente entendido na técnica, salvo indicação em contrário.

Os compostos da invenção podem existir como um ou mais estereoisómeros. Os vários estereoisómeros incluem enantiómeros, diastereómeros e atropisómeros. Um especialista na técnica aperceber-se-á que um estereoisómero pode ser mais ativo e/ou pode exibir efeitos benéficos quando enriquecido relativamente a outro(s) estereoisómero(s) ou quando separado do(s) outro(s) estereoisómero(s). Adicionalmente, o especialista sabe como separar, enriquecer e/ou preparar seletivamente os referidos estereoisómeros. Os compostos da invenção podem estar presentes como uma mistura de estereoisómeros, estereoisómeros individuais ou como uma forma opticamente ativa. Por exemplo, dois enantiómeros possíveis de Fórmula **1** são representados como Fórmula **1a** e Fórmula **1b** envolvendo o centro quiral da isoxazolina identificado com um asterisco (*). De forma análoga, são possíveis outros centros quirais, por exemplo, em R¹, R⁶, R⁹ e R¹¹.

**1a****1b**

As representações moleculares aqui desenhadas seguem convenções padrão para representar a estereoquímica. Para indicar a configuração estereoquímica, as ligações que sobem do plano do desenho e na direção do observador são indicadas por cunhas sólidas em que a extremidade larga da cunha está ligada ao átomo que sobe do plano do desenho em direção ao observador. As ligações que vão para baixo do plano do desenho e se afastam do observador são indicadas por cunhas tracejadas em que a extremidade estreita da cunha está ligada ao átomo que se afasta mais do observador. As linhas de largura constante indicam ligações com uma direção oposta ou neutra relativamente às ligações representadas com cunhas sólidas ou tracejadas; as linhas de largura constante representam também ligações em moléculas ou partes de moléculas nas quais não se pretende especificar qualquer configuração estereoquímica particular.

Julga-se que o enantiômero mais biologicamente ativo é aquele que correspondente à Fórmula **1a**. A Fórmula **1a** tem a configuração (*S*) no carbono quiral, e a Fórmula **1b** tem a configuração (*R*) no carbono quiral.

A invenção compreende misturas racêmicas, por exemplo, quantidades iguais dos enantiômeros correspondentes às Fórmulas **1a** e **1b**. Além disso, esta invenção inclui compostos que estão enriquecidos num enantiômero em comparação com a mistura racêmica. Estão também incluídos os enantiômeros essencialmente puros dos compostos da invenção, por exemplo, correspondentes à Fórmula **1a** e Fórmula **1b**.

Quando enriquecido enantiomericamente, um enantiômero está presente em maiores quantidades do que o outro, e o grau de enriquecimento pode ser definido por uma expressão de excesso enantiomérico ("ee"), o qual é definido como $(2x-1) \cdot 100 \%$, em que x é a fração molar do enantiômero dominante na mistura (e.g., um ee de 20 % corresponde a uma proporção 60:40 de enantiômeros).

Preferencialmente, os compostos da invenção têm pelo menos um excesso enantiomérico de 50 %; mais preferencialmente pelo menos um excesso enantiomérico de 75 %; ainda mais preferencialmente pelo menos um excesso enantiomérico de 90 %; e o muito preferencialmente pelo menos um excesso enantiomérico de 94 % do isômero mais ativo. São dignas de nota particular as formas de realização enantiomericamente puras do isômero mais ativo.

Os compostos da invenção podem compreender centros quirais adicionais. Os compostos para serem utilizados

nesta invenção compreendem misturas racêmicas bem como configurações estereoquímicas enriquecidas e essencialmente puras nestes centros quirais adicionais. Os compostos da invenção podem existir como um ou mais isómeros conformacionais devido à rotação restringida em torno da ligação amida. A invenção compreende misturas de isómeros conformacionais. Além disso, a invenção inclui compostos que estão enriquecidos num conformero relativamente a outros.

As formas de realização da presente invenção como descrita no Sumário da Invenção incluem aquelas descritas a seguir.

Forma de realização 1. O composto para utilização em que a praga de parasitas invertebrados é uma carraça ou ácaro.

Forma de realização 2. O composto para utilização em que a praga de parasitas invertebrados é uma pulga.

Forma de realização 3. O composto para utilização em que a quantidade eficaz como parasiticida de um composto da invenção é administrada por via oral duas vezes ao ano.

Os compostos da invenção são utilizados para a proteção de um gato ou cão contra uma praga de invertebrados parasitários (*i.e.* uma pulga, carraça ou ácaro) por administração oral do composto.

Um composto da reivindicação 1 pode ser misturado com pelo menos um transportador farmacêutica ou veterinariamente aceitável.

As isoxazolininas da invenção podem ser preparadas como se descreve na Publicação de Patente PCT WO 2005/085216.

Um especialista na técnica aperceber-se-á que nem todos os heterociclos de piridina podem formar *N*-óxidos; um especialista na técnica reconhecerá aqueles heterociclos de piridina que podem formar *N*-óxidos. Os métodos de síntese para a preparação de *N*-óxidos de heterociclos de piridina são muito bem conhecidos por um especialista na técnica incluindo a oxidação de heterociclos com peroxiácidos tais como ácido peracético e *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrogénio, hidroperóxidos de alquilo tais como hidroperóxido de *t*-butilo, perborato de sódio, e dioxiranos tais como dimetildioxirano. Estes métodos de preparação de *N*-óxidos foram exaustivamente descritos e revistos na literatura, ver por exemplo: T. L. Gilchrist in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler e B. Stanovnik in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp 18-20, A. J. Boulton e A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett e B. R. T. Keene in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp 149-161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler e B. Stanovnik in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp 285-291, A. R. Katritzky

e A. J. Boulton, Eds., Academic Press; e G. W. H. Cheeseman e E. S. G. Werstiuk in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky e A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

Um especialista na técnica reconhece que, uma vez que no ambiente e sob condições fisiológicas, os sais de compostos químicos estão em equilíbrio com as suas formas não salinas correspondentes, os sais partilham da utilidade biológica das formas não salinas. Assim, uma grande variedade de sais dos compostos da invenção são úteis para controlo das pragas de invertebrados e parasitas em animais. Os sais dos compostos da invenção incluem sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como os ácidos bromídrico, clorídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenossulfónico ou valérico.

As composições dos compostos da invenção podem conter também auxiliares e aditivos de formulação, conhecidos dos especialistas na técnica como auxiliares de formulação (alguns dos quais podem ser também considerados como atuando como diluentes sólidos, diluentes líquidos ou tensioativos). Tais auxiliares e aditivos de formulação podem controlar: pH (tampões), formação de espuma durante processamento (antiespumantes como os poliorganossiloxanos), sedimentação de ingredientes ativos (agentes de suspensão), viscosidade (espessantes tixotrópicos), cres-

cimento microbiano no recipiente (antimicrobianos), congelação do produto (anticongelantes), cor (dispersões de corantes/pigmentos), eliminação por lixiviação (agentes filmogêneos ou adesivos), evaporação (retardadores de evaporação) e outros atributos de formulação. Os filmogêneos incluem, por exemplo, poli(acetatos de vinilo), copolímeros de poli(acetato de vinilo), copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, poli(álcoois vinílicos), copolímeros de poli(álcool vinílico) e ceras. Os exemplos de auxiliares e aditivos de formulação incluem aqueles listados em McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, annual International and North American editions publicado por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; e Publicação PCT WO 03/024222.

Os compostos da invenção podem ser utilizados com pelo menos um outro ingrediente ativo de controlo de pragas de parasitas invertebrados. São dignos de nota particular outros ingredientes ativos de controlo de pragas de parasitas invertebrados que têm um sítio de ação diferente do composto da invenção. Em certos casos, uma associação com pelo menos um outro ingrediente ativo de controlo de pragas de parasitas invertebrados possuindo um espectro de controlo semelhante mas um sítio de ação diferente será particularmente vantajoso para gestão da resistência. Assim, uma composição que compreende um composto para utilização da invenção pode compreender ainda uma quantidade biologicamente eficaz de pelo menos um ingrediente ativo de controlo de pragas de parasitas invertebrados adicional que

tem um espectro de controlo semelhante mas um sítio de ação diferente.

Os compostos da invenção podem ser aplicados sem outros adjuvantes, mas muito frequentemente a aplicação será de uma formulação que compreende um ou mais ingredientes ativos com transportadores, diluentes e tensioativos adequados e possivelmente em combinação com um alimento dependendo da utilização final considerada.

Os compostos da invenção são para ser utilizados contra ácaros, carraças e pulgas.

Os ácaros incluem *Mesostigmata* spp. e.g., mesostigmatídeos tais como o ácaro das aves, *Dermanyssus gallinae*; ácaros de prurido ou sarna tais como Sarcoptidae spp. por exemplo, *Sarcoptes scabiei*; ácaros da escabiose tais como Psoroptidae spp. incluindo *Chorioptes bovis* e *Psoroptes ovis*; nínguas e.g., Trombiculidae spp. por exemplo a nínqua Norte Americana, *Trombicula alfreddugesi*.

As carraças incluem, e.g., carraças de corpo mole incluindo Argasidae spp. por exemplo *Argas* spp. e *Ornithodoros* spp.; carraças de corpo duro incluindo Ixodidae spp., por exemplo *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* e outras *Rhipicephalus* spp. (incluindo os antigos géneros *Boophilus*).

As pulgas incluem, e.g., *Ctenocephalides* spp., tais como a pulga do cão (*Ctenocephalides canis*) e pulga do gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp. tais como a pulga da ratazana oriental (*Xenopsylla cheopis*); e *Pulex* spp. tal como a pulga humana (*Pulex irritans*).

Outros compostos ou agentes biologicamente ativos podem ser administrados ao mesmo tempo ou em momentos diferentes que os compostos da invenção. Por exemplo, tais compostos podem ser auxiliares úteis nas composições da invenção. Como assinalado abaixo, tais compostos biologicamente ativos podem ser incluídos na composição dos compostos da invenção. Tais compostos biologicamente ativos para serem utilizados na presente invenção incluem os pesticidas de organofosfatos. Esta classe de pesticidas tem atividade muito lata como inseticidas e, em certos casos, atividade anti-helmíntica. Os pesticidas de organofosfatos incluem, e.g., dicrotofos, terbufos, dimetoato, diazinão, dissulfotão, triclorfão, azinfos-metilo, clorpirifos, malatião, oxidemetão-metilo, metamidofos, acefato, paratião etilo, paratião metilo, mevinfos, forato, carbofentão e fosadona. São também consideradas composições dos compostos da invenção que incluem pesticidas de tipo carbamato, incluindo, e.g., carbarilo, carbofurano, aldicarbe, moliato, metomil, carbofurano, etc., bem como associações com os pesticidas de tipo organocloro. São ainda consideradas composições dos compostos da invenção que incluem associações com pesticidas biológicos, incluindo repelentes, as piretrinas (bem como variantes sintéticas

das mesmas, e.g., aletrina, resmetrina, permetrina, tralometrina), e nicotina, que é frequentemente utilizada como um acaricida. Outras associações consideradas são com pesticidas mistos incluindo: *Bacillus thuringiensis*, clorobenzilato, formamidinas (e.g., amitraz), compostos de cobre (e.g., hidróxido de cobre e sulfato de oxicloreto cúprico), ciflutrina, cipermetrina, dicofol, endossulfão, esfenvalerato, fenvalerato, lambda-cialotrina, metoxicloro e enxofre.

São dignos de nota os compostos ou agentes biologicamente ativos adicionais selecionado de anti-helmínticos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, avermectinas (e.g., ivermectina, moxidectina, milbemicina), benzimidazoles (e.g., albendazole, triclabendazole), salicilanilidas (e.g., closantel, oxiclozanida), fenóis substituídos (e.g., nitroxinilo), pirimidinas (e.g., pirantel), imidazotiazoles (e.g., levamisol) e praziquantel.

Outros compostos ou agentes biologicamente ativos úteis nas composições dos compostos da invenção podem ser selecionados de Reguladores do Crescimento de Insetos (IGRs) e Análogos da Hormona Juvenil (JHAs) tais como diflubenzurão, triflumurão, fluazurão, ciromazina, metopreno, etc., proporcionando, desse modo, controle inicial e sustentado de parasitas (em todas as fases do desenvolvimento do inseto, incluindo ovos) no animal objeto, bem como no ambiente do animal objeto.

São dignos de nota os compostos ou agentes biologicamente ativos selecionados da classe de avermectina de compostos antiparasitários. Como especificado acima, a família avermectina de compostos inclui agentes antiparasitários muito potentes conhecidos como sendo úteis contra um de largo espectro de endoparasitas e ectoparasitas em mamíferos.

Um composto preferido para ser utilizado no âmbito da presente invenção é a ivermectina. A ivermectina é um derivado semissintético da avermectina e é geralmente produzido como uma mistura de pelo menos 80% de 22,23-di-hidroavermectina B_{1a} e menos de 20% de 22,23-di-hidroavermectina B_{1b}. A ivermectina é divulgada na Patente U.S. N.º 4,199,569.

A abamectina é uma avermectina que é divulgada como avermectina B_{1a}/B_{1b} na Patente U.S. N.º 4,310,519. A abamectina contém pelo menos 80% de avermectina B_{1a} e não mais do que 20% de avermectina B_{1b}.

Outra avermectina preferida é a doramectina, também conhecida como 25-ciclo-hexil-avermectina B₁. A estrutura e preparação de doramectina são divulgadas na Patente U.S. N.º 5,089,480.

Outra avermectina preferida é a moxidectina. A moxidectina, também conhecida como LL-F28249 alfa, é conhecida da Patente U.S. N.º 4,916,154.

Outra avermectina preferida é a selamectina. A selamectina é o monossacárido de 25-ciclo-hexil-25-de(1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-di-hidro-5-(hidroxiimino)-avermectina B₁.

A milbemicina, ou B₄₁, é uma substância que é isolada a partir do caldo de fermentação de uma estirpe produtora de milbemicina de *Streptomyces*. O microrganismo, as condições de fermentação e os procedimentos de isolamento são descritos na Patente U.S. N.º 3,950,360 e 3,984,564.

A emamectina (4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B₁), a qual pode ser preparada como descrito na Patente U.S. N.º 5,288,710 e 5,399,717, é uma mistura de dois homólogos, 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B_{1a} e 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B_{1b}. Preferencialmente, é utilizado um sal de emamectina. Os exemplos não limitativos de sais de emamectina que podem ser utilizados na presente invenção incluem os sais descritos na Patente U.S. N.º 5,288,710, *e.g.*, sais derivados de ácido benzoico, ácido benzoico substituído, ácido benzenossulfônico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido maleico e semelhantes. Muito preferencialmente, o sal de emamectina utilizado na presente invenção é benzoato de emamectina.

As composições de compostos da invenção compreendem opcionalmente associações de um ou mais dos seguintes

compostos antiparasitários: compostos de imidazo[1,2-b]piridazina como descritos pela Publicação de Pedido de Patente U.S. N.º 2005/0182059 A1; compostos de 1-(4-mono e di-halometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol, como descritos pela Patente U.S. N.º 7,361,689; derivados de éter de oxima de trifluorometanossulfonanilida, como descritos pela Patente U.S. N.º 7,312,248; e derivados de *n*-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometanossulfonamida e *n*-[(fenilsulfanil)-fenil]-1,1,1-trifluorometano-sulfonamida, como descritos pela Publicação de Pedido de Patente PCT WO 2006/135648.

As composições podem também compreender ainda um fluquicida. Os fluquicidas adequados incluem, por exemplo, triclabendazole, fenbendazole, albendazole, clorsulon e oxibendazole. Entender-se-á que as associações anteriores podem incluir ainda associações de compostos ativos antibióticos, antiparasitários e anti-tremátodos.

Além das associações anteriores, é também considerada a utilização de composições com outros medicamentos para a saúde animal tais como oligoelementos, anti-inflamatórios, anti-infecciosos, hormonas, preparações dermatológicas, incluindo antissépticos e desinfetantes, e produtos imunobiológicos tais como vacinas e antissoros para a prevenção de doença.

Por exemplo, tais anti-infecciosos incluem um ou mais antibióticos que são opcionalmente coadministrados

durante o tratamento utilizando os métodos inventivos, e.g., numa composição combinada e/ou em formas de dosagem separadas. Os antibióticos conhecidos na técnica adequados para este efeito incluem, por exemplo, aqueles listados a seguir.

Um antibiótico útil é o florfenicol, também conhecido como D-(treó)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloro-acetamido-3-fluoro-1-propanol. Outro composto antibiótico preferido é D-(treó)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-difluoro-acetamido-3-fluoro-1-propanol. Outro antibiótico útil é o tiamfenicol. Os processos para o fabrico destes compostos antibióticos e intermediários úteis em tais processos são descritos na Patente U.S. N.º 4,31,857; 4,582,918; 4,973,750; 4,876,352; 5,227,494; 4,743,700; 5,567,844; 5,105,009; 5,382,673; 5,352,832; e 5,663,361. Foram divulgados outros análogos e/ou pró-fármacos de florfenicol e tais análogos podem ser também utilizados nas composições e métodos da presente invenção (ver e.g., Patente U.S. N.º 7,041,670 e 7,153,842).

Outro composto antibiótico útil é a tilmicosina. A tilmicosina é um antibiótico macrólido que é quimicamente definido como 20-di-hidro-20-desoxi-20-(*cis*-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-desmicosina e é divulgado na Patente U.S. N.º 4,820,695.

Outro antibiótico útil é a tulatromicina. A tulatromicina pode ser preparada de acordo com os procedimentos estabelecidos na Patente U.S. N.º 6,825,327.

Outros antibióticos incluem as cefalosporinas tais como, por exemplo, ceftiofur, cefquinoma, etc. A concentração da cefalosporina na formulação da presente invenção varia opcionalmente entre cerca de 1 mg/mL e 500 mg/mL.

Outro antibiótico útil inclui as fluoroquinolonas, tais como, por exemplo, enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin e marbofloxacin. No caso da enrofloxacin, ela pode ser administrada numa concentração de cerca de 100 mg/mL. A danofloxacin pode estar presente numa concentração de cerca de 180 mg/mL.

Outros antibióticos macrólidos úteis incluem os compostos da classe de quetólidos, ou, mais especificamente, os azalidos. Tais compostos são descritos, por exemplo, na Patente U.S. N.º 6,514,945; 6,472,371; 6,270,768; 6,437,151; 6,271,255; 6,239,12; 5,958,888; 6,339,063; e 6,054,434.

Outros antibióticos úteis incluem as tetraciclina, particularmente clortetraciclina e oxitetraciclina. Outros antibióticos podem incluir as β -lactamas tais como as penicilinas, e.g., penicilina, ampicilina, amoxicilina, ou uma associação de amoxicilina com ácido clavulânico ou outros inibidores de beta lactamase.

Os compostos da invenção podem ser administrados

numa forma de libertação controlada em formulações de libertação lenta administradas por via oral.

Tipicamente uma composição parasiticida compreende uma mistura de um composto da invenção, um *N*-óxido ou um sal do mesmo, com um ou mais transportadores farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares selecionados em relação à via de administração pretendida (oral) e de acordo com a prática corrente. Além disso, um transportador adequado é selecionado com base na compatibilidade com o um ou mais ingredientes ativos na composição, incluindo considerações tais como estabilidade relativa ao pH e teor de humidade. Por conseguinte, é digna de nota uma composição para proteger um animal contra uma praga de parasitas invertebrados compreendendo uma quantidade eficaz como parasiticida de um composto da invenção e pelo menos um transportador.

Constatou-se que os compostos da invenção têm propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas surpreendentemente favoráveis proporcionando disponibilidade sistémica a partir da administração oral e ingestão. Por conseguinte, após ingestão pelo animal a ser protegido, concentrações eficazes como parasiticidas dos compostos da invenção na corrente sanguínea protegem o animal tratado de pragas sugadoras de sangue tais como pulgas e carraças. Por conseguinte, é digna de nota uma composição para proteger um animal de uma praga de parasitas invertebrados selecionados de uma pulga, carraça ou ácaro numa forma para

administração oral (*i.e.* que compreende, além de uma quantidade eficaz como parasiticida de um composto da invenção, um ou mais transportadores selecionados de aglutinantes e enchimentos adequados para administração oral e transportadores para alimentos concentrados).

Para administração oral na forma de soluções (a forma mais prontamente disponível para absorção), emulsões, suspensões, pastas, geles, cápsulas, comprimidos, bólus, pós, granulados, blocos para lamber/água/ração e retenção de rúmen, um composto da invenção pode ser formulado com aglutinantes/enchimentos conhecidos na técnica como sendo adequados para composições para administração oral, tais como açúcares e derivados de açúcares (*e.g.*, lactose, sacarose, manitol, sorbitol), amido (*e.g.*, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata), celulose e derivados (*e.g.*, metilcelulose, carboximetilcelulose, etil-hidroxixelulose), derivados de proteínas (*e.g.*, zeína, gelatina), e polímeros sintéticos (*e.g.*, poli(álcool vinílico), polivinilpirrolidona). Se desejado, pode adicionar-se lubrificantes (*e.g.*, estearato de magnésio), desintegrantes (*e.g.*, polivinilpirrolidinona reticulada, ágar, ácido algínico) e corantes ou pigmentos. As pastas e geles contêm também frequentemente adesivos (*e.g.*, goma-arábica, ácido algínico, bentonite, celulose, goma xantana, silicato de alumínio e magnésio coloidal) para ajudar a manter a composição em contacto com a cavidade oral e a não ser facilmente ejetada.

Uma forma de realização preferida é uma composição formulada num produto para mastigar e/ou comestível (e.g., uma guloseima para mastigar ou comprimido comestível). Um tal produto teria idealmente um sabor, textura e/ou aroma preferido pelo animal a ser protegido de forma a facilitar a administração oral do composto da invenção.

Se as composições parasiticidas estiverem na forma de concentrados de rações, o transportador é tipicamente selecionado de rações de alto desempenho, cereais para rações ou concentrados de proteínas. Além dos ingredientes ativos parasiticidas, tais composições que contêm concentrados de rações podem compreender aditivos que estimulam a saúde ou crescimento animal. Estes aditivos podem incluir, por exemplo, vitaminas, antibióticos, quimioterapêuticos, agentes bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos e hormonas.

As formulações para o método desta invenção podem incluir um antioxidante, tal como BHT (hidroxitolueno butilado). O antioxidante está geralmente presente em quantidades de 0,1-5% (peso/vol). Algumas das formulações requerem um solubilizante, tal como ácido oleico, para dissolver o agente ativo, particularmente se for incluído espinosade.

Podem ser utilizados outros sistemas de administração para compostos farmacêuticos relativamente hidrófobos. Os lipossomas e emulsões são exemplos bem

conhecidos de veículos ou transportadores de administração para fármacos hidrófobos. Além disso, pode utilizar-se solventes orgânicos tais como dimetilsulfóxido, se necessário.

A taxa de aplicação necessária para o controlo eficaz de pragas de parasitas invertebrados (*i.e.* "quantidade eficaz como pesticida") dependerá de fatores tais como a espécie da praga de parasitas invertebrados a ser controlada, o ciclo de vida da praga, a fase de vida, o seu tamanho, localização, altura do ano, animal hospedeiro, comportamento alimentar, comportamento de acasalamento, humidade ambiente, temperatura, e semelhantes. Um especialista na técnica pode determinar facilmente a quantidade eficaz como pesticida necessária para o nível desejado de controlo da praga de parasitas invertebrados.

Em geral para uso veterinário, um composto ou composição da invenção é administrado numa quantidade eficaz como pesticida a um gato ou cão a ser protegido de pragas de parasitas invertebrados. Uma quantidade eficaz como pesticida é a quantidade de ingrediente ativo necessária para conseguir um efeito observável de diminuição da ocorrência ou atividade da praga de parasitas invertebrados alvo. Um especialista na técnica aperceber-se-á que a dose eficaz como pesticida pode variar para os vários compostos e composições úteis para o método da presente invenção, o efeito pesticida e duração desejados, a espécie da praga de parasitas invertebrados alvo, o

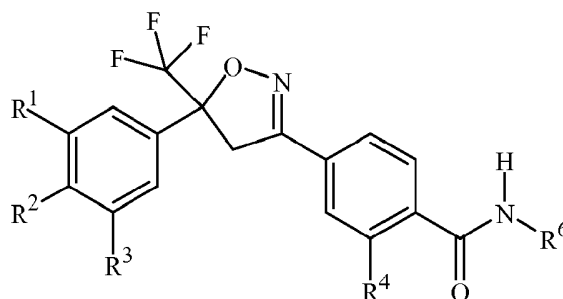
animal a ser protegido, o modo de aplicação e semelhantes, e a quantidade necessária para conseguir um resultado particular pode ser determinada através de experiências simples.

Para administração oral, uma dose de um composto da presente invenção administrada em intervalos adequados varia tipicamente desde cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, e preferencialmente desde cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 30 mg/kg de peso corporal do animal.

Os intervalos adequados para a administração dos compostos da presente invenção a animais variam desde cerca de diariamente a cerca de anualmente. São dignos de nota, os intervalos de administração que variam desde cerca de semanalmente a cerca de uma vez a cada 6 meses. São dignos de nota particular, os intervalos de administração mensais (*i.e.* administrar o composto ao animal uma vez a cada mês).

Os seguintes Testes demonstram a eficácia do controlo dos compostos de Fórmula 1 em pragas específicas. A "eficácia do controlo" representa a inibição do desenvolvimento da praga de parasitas invertebrados (incluindo mortalidade) que origina redução significativa da ingestão de alimentos. A proteção de controlo da praga proporcionada pelos compostos não se limita, contudo, a estas espécies. Ver Tabelas Índices A e B para as descrições dos compostos.

TABELA ÍNDICE A



Comp	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	pf (°C)
1	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ (2-piridinil)	67-69
2	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	*
3	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	*
4	Cl	H	Cl	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ SCH ₃	*
5	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₂ S(O)CH ₃	*
6	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	*

* Ver Tabela Índice B para os dados de RMN de ¹H.

TABELA ÍNDICE B

Dados de RMN de ¹H (solução em CDCl₃ salvo indicação em contrário)^a dos compostos

2 δ 7,52 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 6,20 (s 1, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

3 δ 7,43-7,54 (m, 6H), 6,99 (t 1, 1H), 6,75 (t 1, 1H), 4,21 (d, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,47 (s, 3H).

4 δ 7,51 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 5,74 (d 1, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,3 (d, 3H).

5 δ 7,5 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,84 (s 1, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

6 δ 7,5 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,58 (s 1, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

^a Os dados de RMN de ¹H são em ppm para campos mais baixos que o tetrametilsilano. Os acoplamentos são designados por (s)-singleto, (d)-duplete, (t)-triplete, (q)-quarteto, (dd)-duplete de dupletos, (dt)-duplete de tripletos, (l)-picos largos, (m)-multiplete.

Os métodos de preparação dos compostos listados na Tabela Índice A são divulgados na Publicação de Patente PCT WO 2005/085216.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

TESTE A (Referência)

A fim de avaliar o controlo da pulga do gato (*Ctenocephalides felis*), um murganho CD-1[®] (cerca de 30 g, masculino, obtido de Charles River Laboratories, Wilmington, MA) foi administrado por via oral com um

composto de ensaio numa quantidade de 10 mg/kg solubilizado em propileno glicol/glicerol formal (60:40). Duas horas após administração oral do composto de ensaio, foram aplicadas aproximadamente 8 a 16 pulgas adultas a cada murganho. As pulgas foram em seguida avaliadas quanto à mortalidade 48 horas após aplicação das pulgas no murganho.

Dos compostos testados, os seguintes compostos resultaram em pelo menos 50% de mortalidade: 1, 2, 3 e 4.

TESTE B (Referência)

A fim de avaliar o controlo da pulga do gato (*Ctenocephalides felis*), um murganho CD-1® (cerca de 30 g, masculino, obtido de Charles River Laboratories, Wilmington, MA) foi administrado por via oral com um composto de ensaio numa quantidade de 10 mg/kg solubilizado em propileno glicol/glicerol formal (60:40). Vinte quatro horas após administração oral do composto de ensaio, foram aplicadas aproximadamente 8 a 16 pulgas adultas a cada murganho. As pulgas foram em seguida avaliadas quanto à mortalidade 48 horas após aplicação das pulgas no murganho.

Dos compostos testados, os seguintes compostos resultaram em pelo menos 20% de mortalidade: 1, 2 e 3. Os seguintes compostos resultaram em pelo menos 50% de mortalidade: 2 e 3.

TESTE C (Referência)

A fim de avaliar o controle da pulga do gato (*Ctenocephalides felis*), um murganho CD-1® (cerca de 30 g, masculino, obtido de Charles River Laboratories, Wilmington, MA) foi administrado por via subcutânea com um composto de ensaio numa quantidade de 10 mg/kg solubilizado em propileno glicol/glicerol formal (60:40). Duas horas após administração do composto de ensaio, foram aplicadas aproximadamente 8 a 16 pulgas adultas a cada murganho. As pulgas foram em seguida avaliadas quanto à mortalidade 48 horas após aplicação das pulgas no murganho.

Dos compostos testados, os seguintes compostos resultaram em pelo menos 20% de mortalidade: 1, 2 e 3. Os seguintes compostos resultaram em pelo menos 50% de mortalidade: 1 e 3.

TESTE D (Referência)

A fim de avaliar o controle da pulga do gato (*Ctenocephalides felis*), um composto de ensaio foi solubilizado em propileno glicol/glicerol formal (60:40) e em seguida diluído em sangue bovino até uma taxa de teste final de 30 ppm. O sangue tratado foi colocado num tubo e o fundo do tubo foi coberto com uma membrana. Aproximadamente 10 pulgas de gato adulto foram deixadas alimentar-se através da membrana no sangue tratado. As pulgas adultas

foram em seguida avaliadas quanto à mortalidade 72 horas mais tarde.

Dos compostos testados, os seguintes compostos resultaram em pelo menos 50% de mortalidade: 1, 2, 3, 5 e 6.

Lisbos, 30 de outubro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Composto selecionado de entre
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-*N*-(2-piridinilmetil)benzamida;
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]benzamida;
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-*N*-[2-(metiltio)etil]benzamida;
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-*N*-[2-(metilsulfinil)etil]benzamida;
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida; e
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-*N*-[1-metil-3-(metiltio)propil]benzamida;
ou um *N*-óxido ou um sal do mesmo, para ser utilizado na proteção de um animal contra uma praga de parasitas invertebrados, em que o composto é administrado por via oral, o animal a ser protegido é um gato ou cão e a praga de parasitas invertebrados é uma pulga, carraça ou ácaro.

2. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-di-hidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-*N*-[2-oxo-2-[2,2,2-trifluoroetil)amino)etil]benzamida.

3. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é administrado duas vezes por ano.

Lisbos, 30 de outubro de 2015

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|---------------------|----------------|
| * WO 05085216 A | * US 5227494 A |
| * US 20070066017 A | * US 4743700 A |
| * WO 2005085216 A | * US 5567844 A |
| * WO 03024222 A | * US 5105009 A |
| * US 4199569 A | * US 5382673 A |
| * US 4310519 A | * US 5352832 A |
| * US 5089480 A | * US 5663361 A |
| * US 4916154 A | * US 7041670 B |
| * US 3850360 A | * US 7153842 B |
| * US 3984964 A | * US 4820695 A |
| * US 5288710 A | * US 6825327 B |
| * US 5399717 A | * US 6514846 B |
| * US 20050182058 A1 | * US 6472371 B |
| * US 7361689 B | * US 6270768 B |
| * US 7312248 B | * US 6437151 B |
| * WO 2006135648 A | * US 6271256 B |
| * US 431857 A | * US 623912 B |
| * US 4582918 A | * US 5958688 B |
| * US 4973750 A | * US 6339063 B |
| * US 4876352 A | * US 6054434 B |

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|---|---|
| * T. L. GILCHRIST, Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press, vol. 7, 748-750 | * M. TISLER ; B. STANOVNIK, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, vol. 8, 385-291 |
| * M. TISLER ; B. STANOVNIK, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press, vol. 3, 18-20 | * G. W. H. CHEESEMAN ; E. S. G. WERSTIUK, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, vol. 22, 390-392 |
| * M. R. GRIMMETT ; B. R. T. KEENE, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, vol. 43, 149-161 | * MCCUTCHEON'S, Functional Materials, McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co, vol. 2 |