



Nov
2009

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-81894

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: AGENTES ANTIPARASITARIOS

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 de Agosto de 2009



No. 09-081894- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:24:30
Tra. 11 PATENTEIYI
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 140Superintendencia de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000131

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER LIMITEDDirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9 NJ Gran BretañaNacionalidad o Domicilio: BritánicaLugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/000250Fecha Enero 29, 2008Publicación Internacional No. WO 2008/096231Fecha Agosto 14, 2008

6

Título (54) AGENTES ANTIPARASITARIOSFolio
(145)Clasificación Internacional (51) C07C 381/00, A01N 41/12Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Febrero 9, 2007

Junio 28, 2007

(31) Número de Solicitud

60/889,041

60/946,820

9

Comprobante de pago No. 09-Fecha Agosto de 2009



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-129.345



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2008/000250



Stuart Nicholas COMLAY,
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Joanne Clare HANNAM,
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

William HOWSON,
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Christelle LAURET,
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Yogesh Anil SABNIS,
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081894-00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:24:30 Dep. 2020 NUECREACION:
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 58,196
FECHA : AGOSTO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105799621	05/08/2009	3,402,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarter"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseser1@yahoo.com. 7386

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents

Department

Date/Fecha: 5th May 2006

City, Country/Ciudad, País: Sandwich, Kent, England.

Poder

El suscrito,

PFIZER LIMITED

domiciliado en

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparron
José Luis Londoño
Felipe Mendez
Simón Salazar

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Misk

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
11th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Stephane Drouin, Director Ejecutivo del Departamento de Patentes Europeas
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

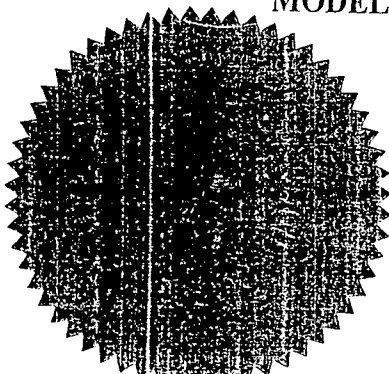
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

[Handwritten Signature]

MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



8

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **12 May 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H014598**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **S. Kemsley**



S. Kemsley

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/096231 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 381/00 (2006.01) A01N 41/12 (2006.01)

Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/000250

(74) Agents: DROUIN, Stéphane et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).

(22) International Filing Date: 29 January 2008 (29.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/889,041 9 February 2007 (09.02.2007) US
60/946,820 28 June 2007 (28.06.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COMLAY, Stuart, Nicholas [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). HANNAM, Joanne, Clare [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). HOWSON, William [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB). LAURET, Christelle [FR/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB). SABNIS, Yogesh, Anil [IN/GB]; Pfizer Global Research and

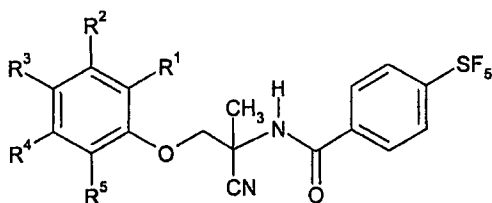
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: ANTIPARASITIC AGENTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I) or a tautomer or prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, tautomer or prodrug, wherein: R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are each independently selected from H, halo, CN, CF₃ and CONH₂; compositions containing such compounds and the uses of such compounds as antiparasitic agents.

Antiparasitic AgentsBackground of the Invention

- 5 The present invention relates to pentafluorothiobenzamidoacetonitrile derivatives. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing such compounds and their use in treating parasitic infestations.

- 10 There is a continuing need to provide new agents for the control of parasitic infestations that present a threat to human and animal health. In particular, new agents are needed to manage endoparasitic infestations in livestock animals due to the increasing prevalence of parasites, and in particular nematodes, that are resistant to many of the agents currently approved for this indication.

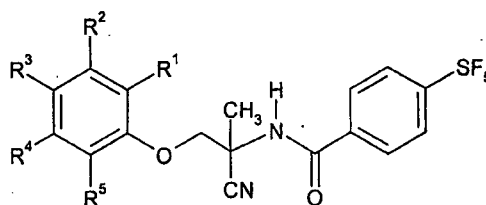
- 15 European patent application EP-0953565-A2 (Nihon Nohyaku Co. Ltd.) describes a genus of amidoacetonitrile derivatives and reports that these compounds have insecticidal properties. International patent application WO-2002/060257-A1 (Novartis AG) records that the same genus is active against endoparasites such as helminths. Related genera and subgenera are discussed in WO-2002/049641-A2 (Novartis), WO-2002/050052-A1 (Syngenta), WO-2005/044784-A1 (Novartis), WO-2005/121075-A1 (Novartis) and WO-2006/043654 (Nihon). The mechanism by which these
20 agents act has not yet been fully elucidated.

- There remains a need for further compounds as alternative or improved therapeutic agents. Preferred compounds should be potent parasiticidal agents while presenting little or no toxicity to the host animal, and should exist in a physical form that is stable, non-hygroscopic and easily formulated.
25 They should have high bioavailability, be metabolically stable and possess favourable pharmacokinetic properties. When intended for use in livestock animals, the compounds should be cleared in such a manner as to minimise withholding times without presenting a risk to the food chain.

Summary of the Invention

30

In a first aspect, the present invention provides a compound of the formula



(I)

- 35 or a tautomer or prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, tautomer or prodrug, wherein:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are each independently selected from H, halo, CN, CF_3 and $CONH_2$.

(I)

5 In a further aspect, the present invention provides a compound of the formula (I) or a tautomer or prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, tautomer or prodrug, for use as a medicament.

10 In a further aspect, the present invention provides for the use of a compound of the formula (I) or a tautomer or prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, tautomer or prodrug, for the preparation of a medicament for the treatment of a parasitic infestation in a host animal.

15 In a further aspect, the present invention provides for a method of treatment of a parasitic infestation in a host animal, comprising treating the host animal with an effective amount of a compound of the formula (I) or a tautomer or prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, tautomer or prodrug.

20 In a further aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I) or a tautomer or prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, tautomer or prodrug, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Detailed Description of the Invention

For the purposes of the present document, the following definitions apply:

25

"Halo" includes fluoro, chloro, bromo or iodo.

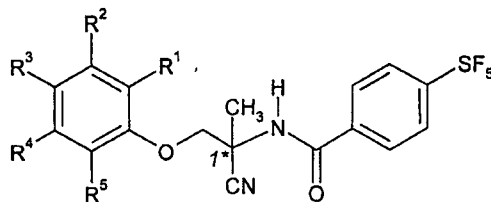
The term "pharmaceutically acceptable" as used in this specification, for example with reference to salts and solvates, includes "veterinarily acceptable" and "agriculturally acceptable".

30

The compounds of formula (I) have an asymmetric carbon atom (chiral centre), labelled 1* in the structural formula below. Accordingly, the compounds of formula (I) may exist as optical isomers.

The present invention includes individual enantiomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof, including racemates.

35



R

Certain compounds of formula (I) may exist as geometric isomers. The present invention encompasses such compounds in the *cis* (Z-) or *trans* (E-) configuration, as well as mixtures of these geometric isomers.

5

Certain compounds of formula (I) may exist in more than one tautomeric form. The present invention encompasses all such tautomers, as well as mixtures thereof.

10

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

15

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O and sulphur, such as ^{35}S .

20

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

25

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

30

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

35

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

40

Certain compounds of formula (I) which have a basic functional group are able to form addition salts with acids. Certain compounds of formula (I) which have an acidic functional group are able to form salts with suitable bases. Such salts are included within the scope of the present invention to the extent that they are acceptable for veterinary or pharmaceutical use.

13

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinafoate salts.

10 Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

15 For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

20 Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- 25 (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

30 All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

The compounds of formula (I) and their salts may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the

35

40

M

properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

5 The compounds of formula (I) and their salts may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

10 A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

15 When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

20 Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

25 Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by
30 recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

35 The compounds of formula (I) and their salts may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of
40 molecules which possess an ionic (such as -COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺, or -SO₃⁻Na⁺) or non-ionic (such as -

$N^+N^+(CH_3)_3$ polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

- 5 Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

- 10 In a preferred embodiment of the compounds of formula (I), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are each independently selected from H, F, Cl, Br, CN and CF_3 . More preferably, at least one of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is CN and at least two of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are H. More preferably still, R^1 and R^4 are H, one of R^2 and R^3 is H and the other is CN, and R^5 is selected from F, Cl, Br and CF_3 .

- 15 In a further preferred embodiment of the compounds of formula (I), R^1 , R^4 and R^5 are each independently selected from H, halo and CF_3 and one of R^2 and R^3 is CN and the other is selected from H and CN.

In a further preferred embodiment of the compounds of formula (I), R^1 and R^4 are each H, and R^5 is selected from Cl, Br and CF_3 .

- 20 In a further preferred embodiment of the compounds of formula (I), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are each independently selected from H, CN and CF_3 .

In a further preferred embodiment of the compounds of formula (I), R^1 , R^2 and R^4 are each H.

- 25 In a further preferred embodiment of the compounds of formula (I), R^3 is CN.

In a further preferred embodiment of the compounds of formula (I), R^5 is CF_3 .

Particularly preferred compounds according to formula (I) include:

- 30 *N*-(1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl)-4-pentafluorothiobenzamide,
N-((1*R*)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl)-4-pentafluorothiobenzamide,
N-((1*S*)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl)-4-pentafluorothiobenzamide,
N-[2-(2-chloro-5-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
N-[2-(2-chloro-5-cyanophenoxy)-(1*R*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
35 *N*-[2-(2-chloro-5-cyanophenoxy)-(1*S*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
N-[1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
N-((1*R*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl)-4-pentafluorothiobenzamide,
N-((1*S*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl)-4-pentafluorothiobenzamide,
N-[2-[2-chloro-5-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothio-
40 benzamide,

16

N-[2-[2-chloro-5-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-(1*R*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,

N-[2-[2-chloro-5-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-(1*S*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,

5 *N*-[2-(2-chloro-4,5-dicyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,

N-[2-(2-chloro-4,5-dicyanophenoxy)-(1*R*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,

N-[2-(2-chloro-4,5-dicyanophenoxy)-(1*S*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,

N-(1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl)-4-pentafluorothiobenzamide,

N-[(1*R*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,

10 and

N-[(1*S*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A further preferred compound according to formula (I) is:

15 *N*-[(1*S*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

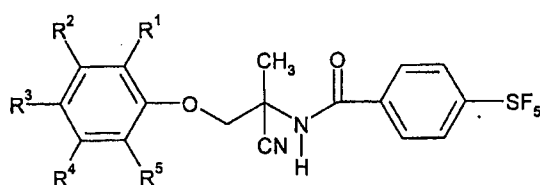
In a further aspect, the present invention provides processes for the preparation of a compound of formula (I), or a pharmaceutically, veterinarily or agriculturally acceptable salt thereof, or a
20 pharmaceutically, veterinarily or agriculturally acceptable solvate (including hydrate) of either entity, as illustrated below.

It will be apparent to those skilled in the art that sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during synthesis of a compound of the invention. This may be achieved by
25 conventional methods, for example as described in "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), and references therein.

The following processes are illustrative of the general synthetic procedures which may be adopted in order to obtain the compounds of the invention.

30

When one or more of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 contain reactive functional groups then additional protection may be provided according to standard procedures during the synthesis of compounds of formula (I). In the processes described below, for all synthetic precursors used in the synthesis of compounds of formula (I), the definitions of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are
35 as defined for formula (I), are intended to optionally include suitably protected variants, P^1 , P^2 , P^3 , P^4 and P^5 . Such suitable protecting groups for these functionalities are described in the references listed herein and the use of these protecting groups where needed is specifically intended to fall within the scope of the processes described in the present invention for producing compounds of formula (I) and its precursors. When suitable protecting groups are used, then these will need to be removed to yield
40 compounds of formula (I). Deprotection can be effected according to standard procedures including those described in the references listed herein.

1 Synthesis of compounds of formula (I)

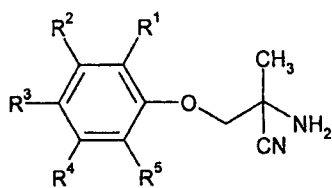
5

(I)

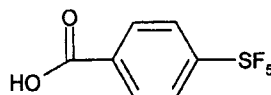
1.1 Amide bond formation

Compounds of formula (I) wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 , are as defined for formula (I) may be synthesised by the coupling of amino-nitriles of formula (II), wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are as defined for formula (I) with the acid of formula (III), or suitably activated acid derivatives such as acyl halides, esters or anhydrides.

10

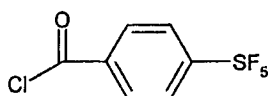


(II)



(III)

Those skilled in the art will recognise that many standard literature reaction conditions may be used to effect such amide formation; some of these are reviewed in "Amide bond formation and peptide coupling" C.A.G.N. Montalbetti and V. Falque, Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852.



(IV)

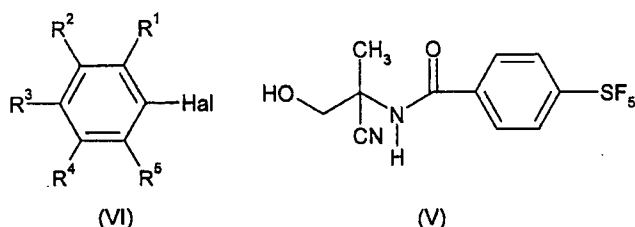
For example, amino-nitriles of formula (II) may be reacted with the acid chloride of formula (IV) in a dipolar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, in the presence of a base, such as diisopropylethylamine, at reduced temperature, typically 0°C for 2 to 24 hours. Alternatively, the acid of formula (III) may be reacted with amino-nitriles of formula (II), in a polar solvent, such as *N,N*-dimethylformamide in the presence of *O*-(ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate, and in the presence of a base, such as diisopropylethylamine, at reduced temperature, typically 0°C for 2 to 24 hours, in an inert atmosphere.

20

25

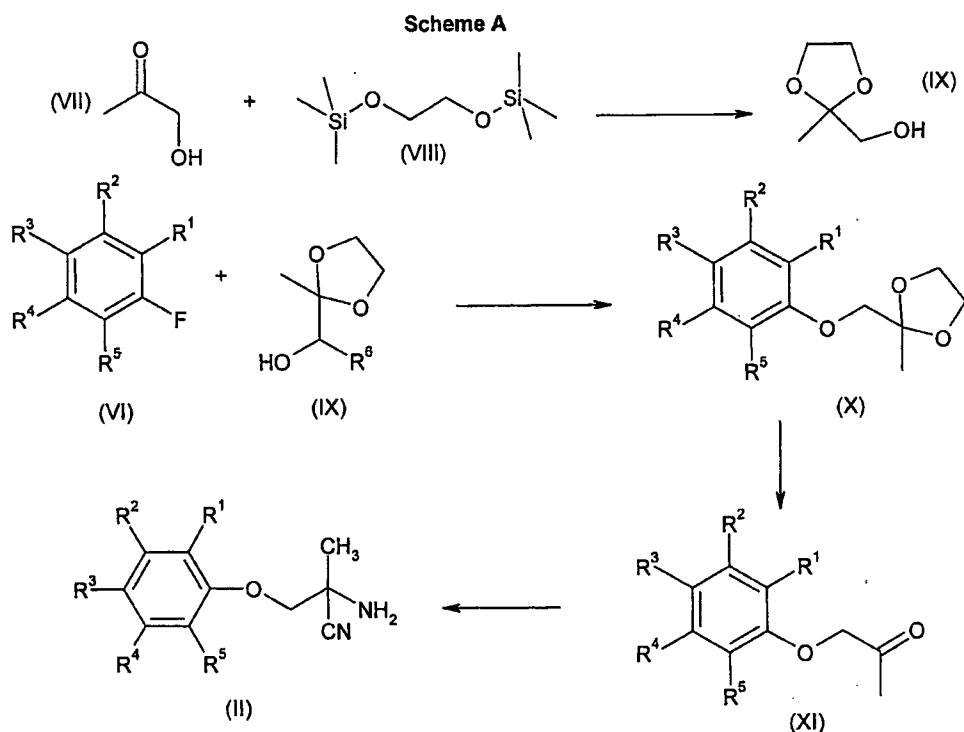
1.2 Nucleophilic displacement of aryl halides

- Compounds of formula (I) wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are as defined for formula (I), may also be synthesised by the reaction of the alcohol of formula (V) with aryl halides of formula (VI) wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined for formula (I) and Hal = fluoro or chloro, preferably fluoro.



- For example, potassium *tert*-butoxide is added at reduced temperature, typically 0°C, to a solution of the compound of formula (V) and compounds of formula (VI) in a dipolar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by reaction at room temperature for an extended period of time, typically 16 – 24 hours, optionally under nitrogen. Alternatively, potassium *tert*-butoxide is added at room temperature to a solution of compounds of formula (V) and compounds of formula (VI) in a dipolar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by reaction at temperatures ranging from 55°C - 75°C, typically 65°C for an extended period of time, typically 16 – 24 hours, optionally under nitrogen. Other bases, such as sodium hydride may be used in suitable solvents, typically *N,N*-dimethylformamide, optionally in an inert atmosphere. Alternatively, potassium *tert*-butoxide in tetrahydrofuran is added to a solution of the compound of formula (V) and compounds of formula (VI) in dimethyl sulphoxide followed by reaction at room temperature for an extended period of time, typically 16 – 24 hours, optionally under nitrogen. When using some aryl fluorides of formula (VI), wherein Hal = fluorine, anhydrous dimethyl sulphoxide is required for this reaction.
- The individual enantiomers of the alcohol of formula (V) may be obtained from the racemate by chiral hplc using standard literature chromatographic conditions. For example, using methanol/ethanol/hexane mixtures as eluants on a 500mm x 50mm ID Chiralcel AD-H 5µm with a flow rate of 50ml/min. These enantiomers of formula (V) may also be used in the nucleophilic displacement reaction to yield individual enantiomers of the compounds of formula (I)
- For this reaction, when using compounds of formula (VI), wherein Hal = fluorine and one or more of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 or R^5 is also fluorine, then each individual fluorine atom is susceptible to substitution yielding mixtures of regioisomers.

1.3 Synthesis of amino-nitriles of formula (II)



Compounds of formula (II) wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are as defined for formula (I) may be synthesised as shown in Scheme A.

5

Hydroxyacetone of formula (VII) may be protected as the ethylene ketal of formula (IX) by reaction with 1,2-bis(trimethylsilyloxy)ethane, the compound of formula (VIII), and trimethylsilyl trifluoromethanesulphonate in an anhydrous dipolar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran at room temperature for 10 – 30 hours, typically 18 hours. Compounds of formula (X), wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are as defined for formula (I), may be synthesised by the reaction of the ethylene ketal of formula (IX) with the aryl fluorides of formula (VI). For example, potassium *tert*-butoxide is added at reduced temperature, typically 0°C, to a solution of compounds of formula (IX) and compounds of formula (VI) in a dipolar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, followed by reaction at room temperature for an extended period of time, typically 16 – 24 hours, optionally under nitrogen. The

10

ketals of formula (X) may be deprotected to afford the phenoxyketones of formula (XI) by refluxing in acetone in the presence of an acid catalyst, such as 2M hydrochloric acid, for periods ranging from 15 – 30 hours, typically 20 hours. The amino-nitriles of formula (II) may be prepared from the ketones of formula (XI) using standard literature Strecker synthesis conditions. For example, the ketones of formula (XI) may be reacted with ammonium chloride in methanolic ammonia at room temperature for 15 – 45 minutes followed by the addition of sodium cyanide and continuing the reaction at room temperature for 15 – 70 hours.

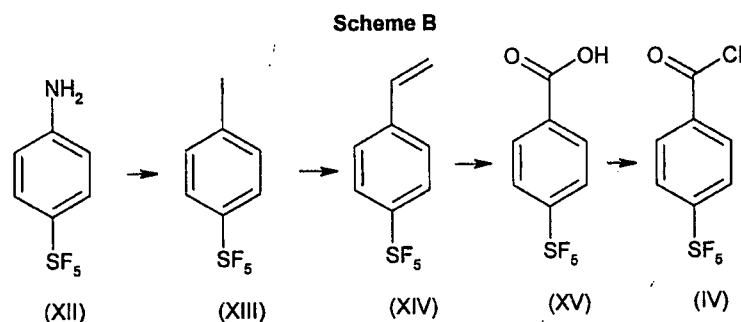
20

Amino-nitriles of formula (II) wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 are as defined for formula (I) have a single

stereocentre alpha to the nitrile, provided R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 lack stereocentres. Such compounds may be prepared stereochemically pure using a variety of literature asymmetric Strecker syntheses. Some of these procedures are described in *Org. Letters*, 2000, 2, 6, 867-870; *Tetrahedron - Asymmetry* 2001, 12, 1147-1150; *J. Amer. Chem. Soc.* 2003, 125, 5634-5635; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1998, 120, 5315-5316; *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 33, 5839-5840; and *Org. Letters*, 2004, 5, 26, 5027-5029.

1.4 Acid chloride of formula (IV)

10 4-Pentafluorothiobenzoyl chloride may be prepared according to Scheme B.



15 1-Iodo-4-(pentafluorothio)benzene, the compound of formula (XIII), may be prepared by the reaction of the diazonium salt formed by the reaction of 4-(pentafluorothio)aniline with sodium nitrite in aqueous hydrochloric acid, with potassium iodide. The diazonium salt is preferably formed at 0°C; the subsequent iodination may take place at room temperature over a period of 18 – 60 hours. The alkene of formula (XIV) may be prepared by reaction of the iodo compound of formula (XIII) with tributyl(vinyl)tin using a tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) catalyst in a polar solvent, such as *N,N*-dimethyl formamide at 100°C, under nitrogen, for 1 – 5 hours, typically 1.5 hours. The acid of formula (XV) may be prepared by oxidation of the alkene, of formula (XIV) using, for example, sodium periodate in an acetonitrile/carbon tetrachloride/water solvent mix in the presence of a ruthenium (III) chloride hydrate catalyst, under an inert atmosphere, at room temperature for 1 – 20 hours. The acid chloride of formula (IV) may be prepared from the acid of formula (XV) using literature procedures well know to those skilled in the art. Typically heating with excess thionyl chloride at 65°C for 2 – 4 hours.

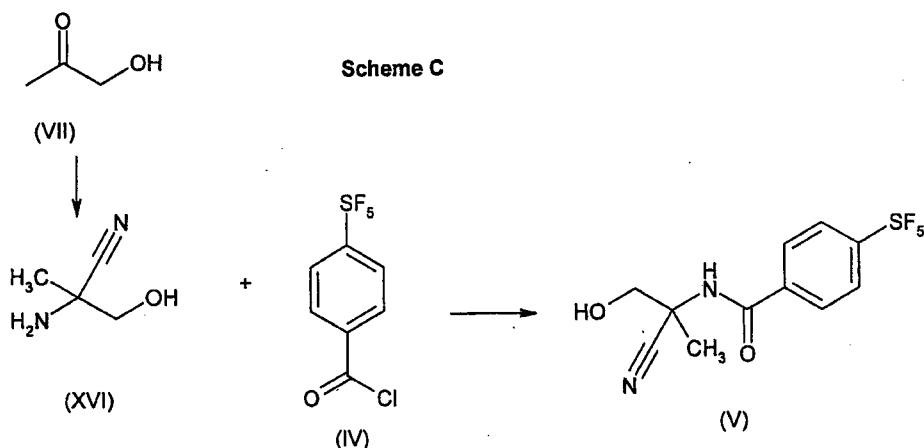
The acid of formula (XV) may be prepared directly from the compound of formula (XIII) by reaction of carbon dioxide with an organometallic species generated from (XIII); for example using isopropyl magnesium chloride in an anhydrous aprotic solvent such as tetrahydrofuran.

30

Compounds of formula (XV) and (IV) may also be obtained commercially.

1.5 Synthesis of the amido-alcohol of formula (V)

21

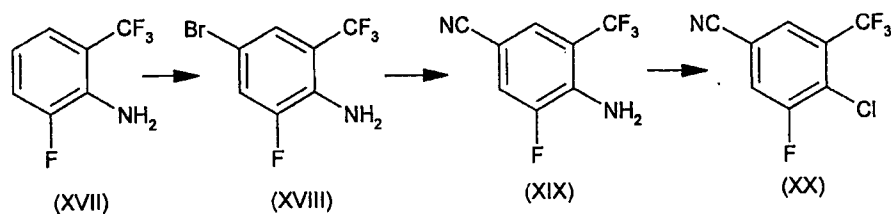


The amido-alcohol of formula (V) may be prepared as shown in Scheme C. The amino-nitrile of formula (XVI) may be prepared from hydroxylacetone of formula (VII) using standard literature Strecker synthesis conditions. For example, the hydroxyacetone may be reacted with ammonium chloride in methanolic ammonia at room temperature for 15 – 45 minutes followed by the addition of sodium cyanide and continuing the reaction at room temperature for 15 – 25 hours. The amide of formula (V) may be prepared by the reaction of the acid chloride of formula (IV), with the amino-nitrile of formula (XVI). For example, the amino-nitrile of formula (XVI) may be reacted with acid chlorides of formula (IV), wherein R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} in a dipolar aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, in the presence of a base, such as diisopropylethylamine, at reduced temperature, typically 0°C for 2 to 24 hours.

1.6 Aryl halides of formula (VI)

- Most of the aryl halides of formula (VI) are commercially available or may be prepared by standard literature procedures well known to those skilled in the art. The following examples illustrate some successful synthetic conversions and does not represent an all inclusive list.
- 20 4-cyano-2-fluorobenzamide may be prepared by the ammonolysis of 4-cyano-2-fluorobenzoic acid using aqueous ammonium hydroxide (35%) in a suitable solvent, such as acetonitrile, in the presence of 1, 1'-dicarbonyldiimidazole. 2-Fluoroterephthalonitrile may be prepared from 4-cyano-2-fluorobenzamide by reaction with palladium (II) chloride in a suitable solvent, such as acetonitrile, at temperatures ranging from 30°-60°C, typically 50°C, for 15 – 30 hours, typically 24 hours.
 - 25 Fluoroisophthalonitrile may be prepared from 2-fluoro-5-formylbenzonitrile by reaction with hydroxylamine-O-sulphonic acid in aqueous solution at 50°C for several hours, normally 5 hours.

Scheme D

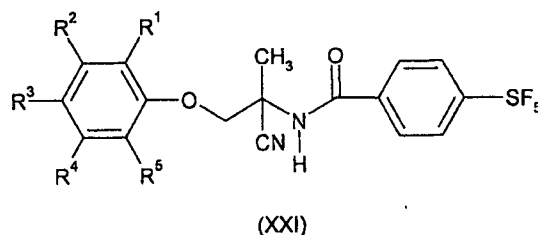


- 5 Scheme D shows the preparation of 4-chloro-3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzonitrile, compound (XX). Compound (XVIII) may be prepared by bromination of 2-amino-3-fluorobenzotrifluoride using *N*-bromosuccinimide in a suitable solvent, such as acetonitrile, in the presence of iron (III) chloride. The nitrile (XIX) may be prepared from compound (XVIII) by reaction with sodium cyanide in a suitable solvent, such as 1-methyl-2-pyrrolidinone, in the presence of nickel (II) bromide, by heating in a microwave oven (typical model CEM 300W) at 160°C for several hours, normally 6 hours. Compound (XIX) may be converted to compound (XX) by standard Sandmeyer conditions using *tert*-butyl nitrite and copper (I) chloride
- 10

- Methyl 5-cyano-2-fluorobenzoate may be prepared from 3-bromo-4-fluorobenzonitrile by heating in methanol at 60°C, under a carbon monoxide atmosphere in the presence of a base, such as triethylamine, and a suitable catalyst, typically [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II).
- 15

2 Functional group interconversions.

- 20 The substituents, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 , wherein as defined for compounds of formula (I), in compounds of formula (I) or compounds of formula (V), may be converted, where chemically feasible, to other substituents, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 as defined for compounds of formula (I).



25

Compounds of formula (I), wherein one of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 = $-C(O)NH_2$ may be prepared from the corresponding compounds of formula (XXI), wherein one of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 = $-C(O)OH$ using standard literature methods. Those skilled in the art will recognise that many standard literature reaction conditions may be used to effect such amide formation; some of these are reviewed in "Amide

bond formation and peptide coupling" C.A.G.N.Montalbetti and V.Falque, Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852.

5 Acids of formula (XXI) wherein one of $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = C(O)OH$ and the others of R^1, R^2, R^3, R^4 , and R^5 are as defined for compounds of formula (I) may be prepared from the corresponding alkyl esters by reaction with lithium hydroxide monohydrate in tetrahydrofuran : water (1:1) at room temperature overnight. Acids may be converted to methyl esters by reaction with diazomethane or (trimethylsilyl)diazomethane

10 The alkyl esters of formula (XXI), wherein one of R^1, R^2, R^3, R^4 and $R^5 = -C(O)O$ -alkyl may be obtained from the corresponding bromo compounds by the Pd-catalysed carbonylation using carbon monoxide in the presence of alcohols in a solvent such as *N, N*-dimethyl formamide. These esters may be directly converted to amides using literature procedures well known to those skilled in the art..

15 These bromo compounds may also undergo a variety of organometallic coupling reactions. For these reactions, other sensitive functional groups elsewhere in the molecule may require appropriate protection. For example, lithiation using butyl lithium in aprotic solvents, such as tetrahydrofuran, in an inert atmosphere, gives intermediate aryl lithium species which may be reacted with chloroformate esters to give compounds of formula (I) or compounds of formula (V), wherein one of R^1, R^2, R^3, R^4 and $R^5 = -COOMe$.

20 It will also be appreciated by persons skilled in the art that, within certain of the processes described, the order of the synthetic steps employed may be varied and will depend inter alia on factors such as the nature of other functional groups present in a particular substrate, the availability of key intermediates, and the protecting group strategy (if any) to be adopted. Clearly, such factors will also influence the choice of reagent for use in the said synthetic steps.

25 The skilled person will appreciate that the compounds of the invention could be made by methods other than those herein described, by adaptation of the methods herein described and/or adaptation of methods known in the art, for example the art described herein, or using standard textbooks such as "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 or later editions).

30 It is to be understood that the synthetic transformation methods mentioned herein are exemplary only and they may be carried out in various different sequences in order that the desired compounds can be efficiently assembled. The skilled chemist will exercise his judgement and skill as to the most efficient sequence of reactions for synthesis of a given target compound.

35 The compounds of formula (I) have antiparasitic activity and so are useful in the control of parasitic infestations in host animals.

40

24

The parasite may be an endoparasite, such as a helminth, or an ectoparasite, such as an arthropod.

Examples of helminths include parasites of the phylum Platyhelminthes (such as cestodes and trematodes; e.g. *Fasciola* spp.; *Fascioloides* spp.; *Paramphistomum* spp.; *Dicrocoelium* spp.;

- 5 *Eurytrema* spp.; *Ophisthorchis* spp.; *Fasciolopsis* spp.; *Echinostoma* spp.; *Paragonimus* spp.) and the phylum Nematoda (such as filarial, intestinal and tissue nematodes; e.g. *Haemonchus* spp.; *Ostertagia* spp.; *Cooperia* spp.; *Oesophagostomum* spp.; *Nematodirus* spp.; *Dictyocaulus* spp.; *Trichuris* spp.; *Toxocara* spp.; *Toxascaris* spp.; *Trichinella* spp.; *Dirofilaria* spp.; *Ancylostoma* spp.; *Necator* spp.; *Strongyloides* spp.; *Capillaria* spp.; *Ascaris* spp.; *Enterobius* spp.; and *Trichostrongylus* spp.).

10

Examples of arthropods include Acarina, including ticks (e.g. *Ixodes* spp., *Boophilus* spp. e.g. *Boophilus microplus*, *Amblyomma* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp. e.g. *Rhipicephalus appendiculatus*, *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ornithodoros* spp. (e.g. *Ornithodoros moubata*)), mites (e.g. *Damalinia* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes* spp. e.g. *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., *Eutrombicula* spp.); Diptera (e.g. *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Muscidae* spp. e.g. *Stomoxys calcitrans* and *Haematobia irritans*, *Hypoderma* spp., *Gastrophilus* spp., *Simulium* spp.); Hemiptera (e.g. *Triatoma* spp.); Phthiraptera (e.g. *Damalinia* spp., *Linognathus* spp.); Siphonaptera (e.g. *Ctenocephalides* spp.); Dictyoptera (e.g. *Periplaneta* spp., *Blattella* spp.) and Hymenoptera (e.g. *Monomorium pharaonis*).

20

The compounds of formula (I) are particularly useful for the control of helminth infestations.

The host animal may be a mammal or a non-mammal, such as a bird or a fish. Where the host animal is a mammal, it may be a human or non-human mammal. Non-human mammals include

- 25 livestock animals and companion animals, such as cattle, sheep, goats, equines, swine, dogs and cats.

The compounds of formula (I) may be administered by any suitable route. Examples of suitable routes of administration include oral, topical and parenteral administration. The choice of the route will depend on the species of the host animal and the nature of the parasitic infestation. For example,

- 30 oral administration might be preferred in the case of a human or companion animal host, or for the treatment of endoparasites, while topical administration might be more convenient for treating large numbers of livestock animals such as a herd of cattle.

- 35 The compounds of formula (I) may be administered alone or in a formulation appropriate to the specific use envisaged. Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the active components. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and
- 40 stability, and the nature of the dosage form.



The compounds of formula (I) may be administered as crystalline or amorphous products, for example, spray-dried dispersions or as produced by melt-extrusion or nano-milling. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films (for example, rapid dissolving or mucoadhesive films) by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, or spray drying, or evaporative drying.

5 Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

The methods by which the compounds of formula (I) may be administered include oral administration by capsule, bolus, tablet, powders, lozenges, chews, multi and nanoparticulates, gels, solid solution, films, sprays, or liquid formulation. Liquid forms include suspensions, solutions, syrups, drenches and
10 elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet. Oral drenches are commonly prepared by dissolving or suspending the active ingredient in a suitable medium.

15 Thus compositions useful for oral administration may be prepared by mixing the active ingredient with a suitable finely divided diluent and/or disintegrating agent and/or binder, and/or lubricant etc. Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

20 For oral dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. Examples of suitable disintegrants for use herein include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, 25 lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Examples of suitable
30 binders for use herein include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Examples of diluents include lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

35 Oral formulations may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.

40 Lubricants include magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and

mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.

- 5 Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

10

The compounds of formula (I) may be administered topically to the skin, that is dermally or transdermally. The compounds may also be administered via the mucosa or mucous membranes. Typical formulations for this purpose include pour-on, spot-on, dip, spray, mousse, shampoo, powder formulation, gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, 15 films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Pour-on or spot-on formulations may be prepared by dissolving the active ingredient in an acceptable liquid carrier vehicle 20 such as butyl digol, liquid paraffin or a non-volatile ester, optionally with the addition of a volatile component such as propan-2-ol. Alternatively, pour-on, spot-on or spray formulations can be prepared by encapsulation, to leave a residue of active agent on the surface of the animal.

- 25 Injectable formulations may be prepared in the form of a sterile solution which may contain other substances, for example enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. Acceptable liquid carriers include vegetable oils such as sesame oil, glycerides such as triacetin, esters such as benzyl benzoate, isopropyl myristate and fatty acid derivatives of propylene glycol, as well as organic solvents such as pyrrolidin-2-one and glycerol formal. The formulations are prepared by dissolving or suspending the active ingredient in the liquid carrier such that the final formulation contains from 0.01 30 to 10% by weight of the active ingredient. These formulations may be self-preserving, self-sterilising or may be non-sterile to which preservatives may be optionally added.

- Equally suitably the compounds of formula (I) can be administered parenterally, or by injection directly into the blood stream, muscle or into an internal organ. Suitable routes for parenteral administration 35 include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques. Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they 40 may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as powdered a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water. The preparation of

parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art. The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Such formulations are prepared in a conventional manner in accordance with standard medicinal or veterinary practice.

These formulations will vary with regard to the weight of active compound contained therein, depending on the species of host animal to be treated, the severity and type of infection and the body weight of the host. For parenteral, topical and oral administration, typical dose ranges of the active ingredient are 0.01 to 100 mg per kg of body weight of the animal. Preferably the range is 0.1 to 10mg per kg.

Formulations may be immediate release or be designed to have a controlled or modified release profile. Modified release formulations include those formulations which have a delayed-, sustained-, pulsed-, targeted, or programmed release. Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298. Alternatively, compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

As an alternative the compounds of formula (I) may be administered to a non-human animal with the feedstuff and for this purpose a concentrated feed additive or premix may be prepared for mixing with the normal animal feed.

The compounds of formula (I) may advantageously be used in combination with one or more further therapeutic agents, including, but not limited to, further antiparasitic agents.

Examples of antiparasitic agents that may be used in combination with the compounds of formula (I) include anthelmintic agents, fasciolicides and ectoparasiticides.

In one embodiment of the invention, the compounds of formula (I) are used in combination with a second anthelmintic agent. Such a combination may reduce the likelihood of resistance developing. Suitable further anthelmintic agents include:

- the macrocyclic lactone class of compounds (such as ivermectin, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, moxidectin, nemadectin, milbemycin and

milbemycin derivatives such as those described in EP-357460, EP-444964 and EP-594291, and semisynthetic and biosynthetic avermectin/milbemycin derivatives such as those described in US-5015630, WO-9415944 and WO-9522552);

- 5 • benzimidazoles (such as albendazole, cambendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole and parbendazole);
- imidazothiazoles and tetrahydropyrimidines (such as tetramisole, levamisole, pyrantel pamoate, oxantel or morantel);
- derivatives and analogues of the paraherquamide/marcfortine class of anthelmintic agents, particularly 2-desoxoparaherquamide;
- 10 • nitroscanate;
- antiparasitic oxazolines (such as those disclosed in US-5478855, US-4639771 and DE-19520936);
- derivatives and analogues of the general class of dioxomorpholine antiparasitic agents as described in WO-9615121; and
- 15 • cyclic depsipeptides (such as those described in WO-9611945, WO-9319053, WO-9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173, and EP-503538, and particularly emodepside).

20 In a preferred embodiment, the compounds of formula (I) are used in combination with a macrocyclic lactone anthelmintic agent selected from ivermectin, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin, selamectin, moxidectin, nemadectin and milbemycin oxime.

25 In another preferred embodiment, the compounds of formula (I) are used in combination with a benzimidazole anthelmintic agent selected from albendazole, cambendazole, fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole and parbendazole.

In another preferred embodiment, the compounds of formula (I) are used in combination with an anthelmintic agent selected from tetramisole, levamisole, pyrantel pamoate, oxantel and morantel.

30 In another preferred embodiment, the compounds of formula (I) are used in combination with derivatives and analogues of the paraherquamide/marcfortine class of anthelmintic agents, particularly 2-desoxoparaherquamide.

35 In another embodiment of the invention, the compounds of formula (I) are used in combination with a flukicide, for example a fasciolicide. Suitable agents include closantel, triclabendazole, clorsulon, rafoxanide, niclosamide, praziquantel and epsiprantel.

In another embodiment of the invention, the compounds of formula (I) are used in combination with an ectoparasiticide agent. Suitable agents include:

- 40 • aryl pyrazoles (such as fipronil, pyriprole, pyrafluprole and the like);
- pyrethroids;

ga

- organophosphates;
- insect growth regulators (such as lufenuron and the like);
- spiroketoenol insecticides (such as spiromesifen and the like);
- ecdysone agonists (such as tebufenozide and the like);
- 5 • spinosyns (such as spinosad, spinetoram and the like, especially spinetoram);
- neonicotinoids (such as imidacloprid, dinotefuran and the like) and
- other insecticides (such as metaflumizone, flubendiamide, chlorantraniliprole, indoxacarb, pyridalyl, pyrimidifen and pyrifluquinazon, especially metaflumizone, indoxacarb and flubendiamide).

10

In another preferred embodiment, the compounds of formula (I) are used in combination with an ectoparasiticide agent selected from fipronil, pyriprole, pyrafluprole, lufenuron, spiromesifen, tebufenozide, tebufenozide, spinosad, spinetoram, imidacloprid, dinotefuran, metaflumizone, flubendiamide, chlorantraniliprole, indoxacarb, pyridalyl, pyrimidifen and pyrifluquinazon.

15

When the compounds of formula (I) are used to treat a parasitic infestation in a livestock animal then they may be used in combination with any of the agents commonly known in the art to be useful as feed additives for such livestock animals, and which are described in such manuals as "2006 Feed Additive Companion" and "Handbook of Feed Additives 2006". Suitable agents include:

20

- polyether ionophores (such as lasalocid, monensin, salinomycin, narasin and laidlomycin);
- antibiotics (such as the tetracyclines, bacitracin, tylosin, tiamulin, lincomycin, virginiamycin, quinolone antibacterials and carbadox);
- steroid derivatives (such as melengesterol acetate);
- agents for the prevention or treatment of sub-acute rumen acidosis (such as sodium bicarbonate, acarbose and other amylase or glucosidase inhibitors);
- 25 • carcass quality / anabolic agents (such as beta adrenergic ligands, including ractopamine, salbutamol and almeterol); and
- other supplements (such as enzymes, minerals and vitamins).

25

- 30 The two components may be administered simultaneously, sequentially or separately. Where the two components are administered sequentially or separately then they may both be given by the same route, or they may be administered by different routes.

- 35 As used herein, simultaneous administration means the administration of both components to the host animal in a single action, which requires the two components to be incorporated into a single dosage unit, such as a single tablet or a single pour-on solution.

- 40 Sequential administration means the administration of each component is a separate action, but the two actions are linked. For example, administering a tablet comprising one component and a second tablet comprising the second component is considered to be sequential administration, even if the two tablets are given to the host animal at the same time.

25

Separate administration refers to the administration of each component independently of the other.

For convenience, simultaneous administration may be preferable.

5

The two components may be presented in kit form. Such a kit comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) and one contains a further antiparasitic agent, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack

10

used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises

15

directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

EXAMPLES

The following Examples illustrate the preparation of compounds of the formula (I).

20 In the following experimental details, nuclear magnetic resonance (N.m.r.) spectral data were obtained using Varian Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 300MHz, Bruker AM 250MHz or Varian T60 MHz spectrometers, the observed chemical shifts being consistent with the proposed structures. N.m.r. chemical shifts are quoted in p.p.m downfield from tetramethylsilane. In the following Examples, where an Example is indicated as being a mixture of

25 diastereoisomers, then the n.m.r. integrals shown refer to the relative ratio of integrals for the quoted chemical shift. Mass spectral data were obtained on a Finnigan ThermoQuest Aqa, a Waters micromass ZQ, or a Hewlett Packard GCMS System Model 5971 spectrometer. The calculated and observed ions quoted refer to the isotopic composition of lowest mass. HPLC means high performance liquid chromatography. Room temperature means 20 to 25°C. Where an Example is

30 indicated as being a mixture of regioisomers, the biological data refers to a mixture of compounds with the quoted ratios.

When the source of a simple precursor is unspecified these compounds may be obtained from commercial suppliers or according to literature procedures. The following is a list of commercial

35 suppliers for such compounds:

Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, USA

Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK13 7RY, UK

Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA, 01835, USA

40 Apollo Scientific Ltd., Whitefield Rd., Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR, UK

Fluka Chemie GmbH, Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, Switzerland

ChemPur GmbH, Rueppurrer Str. 92, Karlsruhe, D-76137, Germany

Biological assay

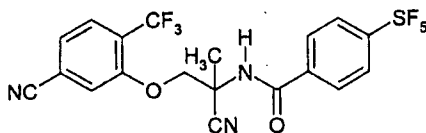
- 5 The *Haemonchus contortus* L3 (HcL3) test is used to measure the biological activities of the compounds claimed. The assay involves *in vitro* testing against *H. contortus* conducted according to the following general procedure.

- 10 HcL3 larvae were collected from infected sheep and, after cleaning, stored in water at 12°C for up to one month. Viable infective larvae were exsheathed using 10% hypochlorite in Glucose Tyrodes balanced salt solution containing antibiotics and resuspended in basal medium (20 g/l bacto-tryptone, 5 g/l yeast extract, 57 g/l glucose, 0.8 g/l di-Potassium hydrogen orthophosphate, 0.8 g/l potassium dihydrogen orthophosphate and 2 µM Hepes with antibiotics). 95 µl worm suspension was added to each well of a 96 well plate.

- 15 Test compounds were dissolved in dimethylsulfoxide to give a working stock solution of 20mg/ml. The stock concentration was diluted 1:10 in Basal media to give 2.0 mg/ml (10% DMSO). 5 µl of the stock compound solution was added to the worm suspension to give a final concentration of 100 µg/ml. Plates were sealed with pressure sensitive film and incubated at 37°C. Observations were made 2 hrs, 24 hrs, 48 hrs, 72 hrs and 4 days post-treatment using an inverted microscope. Activity was recorded
- 20 if a significant proportion of the worms were dead or adversely affected by the compound when compared to the control well containing 1% DMSO. Compounds were initially tested at 100 µg/ml, wherefrom relevant dose responses (100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 µg/ml) were conducted in duplicate experiments to generate n=2. Data was recorded as minimum effective dose.

25 Example 1

N-(1-Cyano-2-[5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl)-4-(pentafluorothio)benzamide



Example 1a (Racemate)

- 30 To a solution of the compound of Preparation 1 (2.2 g, 8.2 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (1.7 ml, 9.9 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), at 0°C, was added the compound of Preparation 2 (2.7 g, 8.2 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h, before addition of water (10 ml). To the mixture was added ethyl acetate (25 ml) and the two layers were separated. The organic phase was washed with aqueous potassium carbonate solution
- 35 (10%, 20 ml), saturated aqueous ammonium chloride solution (20 ml) and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with *tert*-butyl methyl ether and the resulting precipitate was collected by filtration and dried *in vacuo* to give the compound of Example 1a (2.0 g). Experimental MH⁺ 500.0; expected 500.1

32

¹H-NMR (CDCl₃): 1.99 - 2.01 (3H), 4.45 - 4.48 (1H), 4.70 - 4.74 (1H), 6.47 - 6.50 (1H), 7.28 - 7.30 (1H), 7.42 - 7.45 (1H), 7.71 - 7.75 (1H), 7.84 - 7.88 (4H)
in vitro H.c. (L3) MED = 3 µg/ml

5 Alternative Synthesis

To a solution of the compound of Preparation 1 (228 mg, 0.8 mmol) and Preparation 3 (210 mg, 0.8 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 ml), at 0°C, was added *O*-((ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU, 278 mg, 0.8 mmol). The reaction vessel was purged with nitrogen, before the dropwise addition of *N,N*-diisopropylethylamine (0.3 ml, 1.7 mmol), and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h. The mixture was poured into water (50 ml) and extracted with ethyl acetate (40 ml). The combined extracts were washed successively with water (20 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (20 ml), water (20 ml), aqueous citric acid solution (5%, 20 ml) and brine (20 ml). The solution was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the compound of Example 1a (395 mg).
Experimental (M-H⁺) 498.1; expected 498.1

Example 1b (First-eluting enantiomer) and Example 1c (Second-eluting enantiomer)

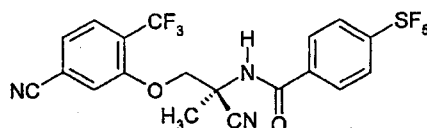
The compound of Example 1a (240 mg, 0.5 mmol) was dissolved in ethanol (8 ml) and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 x 20 mm ID Chiralcel AD-H, 5 µm column, 12 ml/min) using methanol : ethanol : hexane [10:10:80] as the mobile phase. The appropriate fractions were combined and concentrated to give two enantiomerically pure products, the compound of Example 1b and the compound of Example 1c.

Example 1b: Retention time = 14.50 min (250 x 4.6 mm Chiralcel AD-H, 5 µm column, methanol : ethanol : hexane [10:10:80], 1ml/min)
Experimental MH⁺ 500.1; expected 500.1

¹H-NMR (CDCl₃): 2.00 - 2.02 (3H), 4.41 - 4.44 (1H), 4.70 - 4.73 (1H), 6.42 - 6.45 (1H), 7.27 - 7.28 (1H), 7.40 - 7.42 (1H), 7.72 - 7.74 (1H), 7.81 - 7.84 (4H)
in vitro H.c. (L3) MED = 1 µg/ml

Example 1c: Retention time = 19.51 min (250 x 4.6 mm Chiralcel AD-H, 5 µm column, methanol : ethanol : hexane [10:10:80], 1ml/min)
Experimental MH⁺ 500.1; expected 500.1

¹H-NMR (CDCl₃): 1.99 - 2.01 (3H), 4.42 - 4.45 (1H), 4.70 - 4.73 (1H), 6.41 - 6.44 (1H), 7.25 - 7.26 (1H), 7.40 - 7.42 (1H), 7.72 - 7.74 (1H), 7.81 - 7.84 (4H)
in vitro H.c. (L3) MED > 30 µg/ml

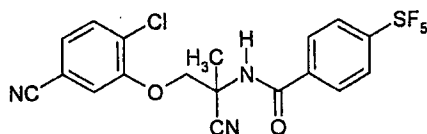


3

Example 1c – absolute stereochemistry as determined by single crystal X-ray analysis

Example 2

5 N-[2-(2-Chloro-5-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide



- To a mixture of the compound of Preparation 9 (150 mg, 0.5 mmol) and 4-chloro-3-fluorobenzonitrile (71 mg, 0.5 mmol), under nitrogen, was added tetrahydrofuran (2 ml). The mixture was cooled to 0°C, before the dropwise addition of potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 0.8 ml, 0.8 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 19 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous ammonium chloride solution (x2), water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (2 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10µm column, 120 ml/min) using an acetonitrile : water gradient [60:40 (for 15 min) to 98:2 (for 3 min) to 60:40 (for 1 min)]. The appropriate fractions were concentrated *in vacuo* to give the title compound (72 mg) as a racemic mixture.

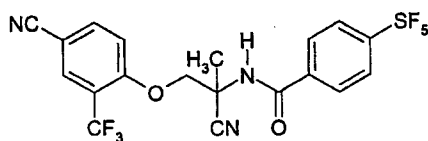
Experimental MH⁺ 466.0; expected 466.0

¹H-NMR (d₆-Acetone): 2.00 - 2.03 (3H), 4.65 - 4.69 (1H), 4.78 - 4.82 (1H), 7.40 - 7.43 (1H), 7.63 - 7.67 (2H), 8.00 - 8.03 (2H), 8.10 - 8.14 (2H), 8.56 - 8.60 (1H)

- 20 *in vitro* H.c. (L3) MED = 1 µg/ml

Example 3

N-(1-Cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl)-4-(pentafluorothio)benzamide



25

Example 3a (Racemate)

- To a mixture of the compound of Preparation 9 (150 mg, 0.5 mmol) and 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzonitrile (86 mg, 0.5 mmol), under nitrogen, was added tetrahydrofuran (2 ml). The mixture was cooled to 0°C, before the dropwise addition of potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 0.8 ml, 0.8 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 19 h. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous ammonium chloride solution (x2), water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (2 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10µm column, 120 ml/min) using an acetonitrile : water gradient [55:45 (for 15 min) to 98:2 (for 3 min) to 55:45 (for 1 min)]. The appropriate fractions

34

were concentrated *in vacuo* to give the compound of Example 3a (73 mg) as a racemic mixture.

Experimental MH⁺ 499.9; expected 500.1

¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.98 - 2.00 (3H), 4.78 - 4.80 (1H), 4.84 - 4.86 (1H), 7.58 - 7.60 (1H), 8.00 - 8.03 (2H), 8.08 - 8.12 (4H)

5 *in vitro* H.c. (L3) MED = 1 µg/ml

Example 3b (Single enantiomer)

To a solution of the compound of Preparation 20 (2.5 g, 7.6 mmol) and 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)-benzonitrile (2.2 g, 11.4 mmol) in tetrahydrofuran (25 ml), at -10°C, was added dropwise potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 15.1 ml, 15.1 mmol). The reaction mixture was stirred at -10°C for 2 h and then quenched by addition of saturated aqueous ammonium chloride solution (80 ml). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 40 ml) and the combined extracts were washed with water (50 ml) and brine (40 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™, 65i silica cartridge) with gradient elution, ethyl acetate : cyclohexane [0:100 to 50:50]. The appropriate fractions were combined and concentrated and to the residue was added ethyl acetate (50 ml). The solution was washed with water (40 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was re-dissolved in diethyl ether and re-concentrated *in vacuo* to give the compound of Example 3b (1.6 g) as a single enantiomer.

Experimental MH⁺ 499.9; expected 500.1

20 ¹H-NMR (CDCl₃): 1.98 - 2.00 (3H), 4.46 - 4.48 (1H), 4.79 - 4.81 (1H), 7.12 - 7.14 (1H), 7.81 - 7.86 (5H), 7.89 - 7.90 (1H)

in vitro H.c. (L3) MED = 1 µg/ml

Example 3c (Single enantiomer)

25 To a solution of the compound of Preparation 21 (2.5 g, 7.6 mmol) and 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)-benzonitrile (2.2 g, 11.4 mmol) in tetrahydrofuran (25 ml), at -10°C, was added dropwise potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 15.1 ml, 15.1 mmol). The reaction mixture was stirred at -10°C for 2 h and then quenched by addition of saturated aqueous ammonium chloride solution (80 ml). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 40 ml) and the combined extracts were washed with water (50 ml) and brine (40 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™, 65M silica cartridge) with gradient elution, ethyl acetate : cyclohexane [0:100 to 50:50]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (3.1 g) as a single enantiomer.

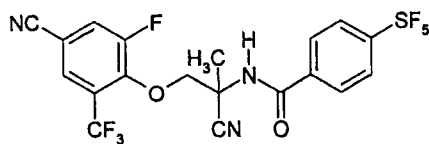
Experimental MH⁺ 499.9; expected 500.1

35 ¹H-NMR (CDCl₃): 1.98 - 2.00 (3H), 4.48 - 4.50 (1H), 4.79 - 4.81 (1H), 7.13 - 7.15 (1H), 7.82 - 7.87 (5H), 7.88 - 7.90 (1H)

in vitro H.c. (L3) MED > 30 µg/ml

Example 4

40 N-[1-Cyano-2-[4-cyano-2-fluoro-6-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)-benzamide



To a solution of the compound of Preparation 9 (500 mg, 1.5 mmol) and 3,4-difluoro-5-(trifluoromethyl)benzonitrile (376 mg, 1.8 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), at 0°C, was added dropwise potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 1.8 ml, 1.8 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h under nitrogen. The mixture was diluted with ethyl acetate (50 ml) and washed with saturated aqueous ammonium chloride solution (20 ml), water (20 ml) and brine (20 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (2 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10µm column, 120 ml/min) using an acetonitrile : water gradient [60:40 (for 13 min) to 98:2 (for 3 min) to 60:40 (for 1 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (123 mg) as a racemic mixture.

Experimental MH⁺ 517.9; expected 518.1

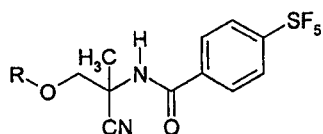
¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.99 - 2.01 (3H), 4.90 - 4.92 (1H), 5.01 - 5.03 (1H), 7.99 - 8.03 (3H), 8.09 - 8.12

(3H)

in vitro H.c. (L3) MED = 3 µg/ml

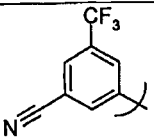
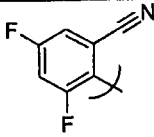
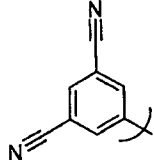
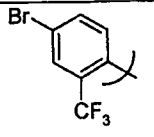
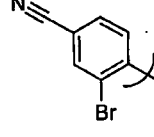
20

Similarly prepared were:



Example No.	R	Precursor (all commercially available)	MH ⁺ Found / Expected	H.c. (L3) MED µg/ml
5		3-Chloro-4-fluorobenzonitrile	465.9 / 466.0	3
6		2-Chloro-4-fluorobenzonitrile	(M-H ⁺) ⁻ 464.0 / 464.0	3

36

7		3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)- benzonitrile	(M-H) ⁺ 498.0 / 30 498.1
8		2,3,5-Trifluorobenzonitrile	(M-H) ⁺ 465.5 / 30 466.0
9		5-Fluoroisophthalonitrile	(M-H) ⁺ 455.0 / 3 455.1
10		4-Bromo-1-fluoro-2- (trifluoromethyl)benzene	552.9 / 10 553.0
11		3-Bromo-4-fluorobenzonitrile	509.9 / 3 510.0

37

Example 5**N-[2-(2-Chloro-4-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

¹H-NMR (d₆-Acetone): 2.00 - 2.06 (3H), 4.72 - 4.76 (1H), 4.80 - 4.84 (1H), 7.40 - 7.42 (1H), 7.78 - 7.80 (1H), 7.87 - 7.89 (1H), 8.00 - 8.05 (2H), 8.08 - 8.12 (2H), 8.56 - 8.59 (1H)

5

Example 6**N-[2-(3-Chloro-4-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.97 - 1.99 (3H), 4.60 - 4.63 (1H), 4.76 - 4.79 (1H), 7.20 - 7.22 (1H), 7.38 - 7.39 (1H), 7.80 - 7.82 (1H), 8.00 - 8.03 (2H), 8.08 - 8.11 (2H)

10

Example 7**N-[1-Cyano-2-[3-cyano-5-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.99 - 2.01 (3H), 4.65 - 4.68 (1H), 4.80 - 4.83 (1H), 7.75 - 7.77 (1H), 7.79 - 7.82 (2H), 7.99 - 8.02 (2H), 8.10 - 8.13 (2H)

15

Example 8**N-[1-Cyano-2-(2-cyano-4,6-difluorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

¹H-NMR (d₆-Acetone): 2.01 - 2.04 (3H), 4.82 - 4.84 (2H), 7.47 - 7.50 (1H), 7.57 - 7.60 (1H), 7.99 - 8.03 (2H), 8.09 - 8.12 (2H)

20

Example 9**N-[1-Cyano-2-(3,5-dicyanophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.98 - 2.00 (3H), 4.63 - 4.65 (1H), 4.78 - 4.81 (1H), 7.82 - 7.84 (2H), 7.89 - 7.90 (1H), 8.00 - 8.03 (2H), 8.09 - 8.12 (2H)

25

Example 10**N-[2-[4-Bromo-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.98 - 2.01 (3H), 4.61 - 4.63 (1H), 4.74 - 4.77 (1H), 7.35 - 7.38 (1H), 7.78 - 7.82 (2H), 8.00 - 8.03 (2H), 8.06 - 8.09 (2H)

30

Example 11**N-[2-(2-Bromo-4-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

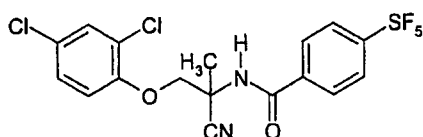
¹H-NMR (CD₃OD): 1.95 - 1.98 (3H), 4.57 - 4.60 (1H), 4.65 - 4.68 (1H), 7.21 - 7.23 (1H), 7.70 - 7.72 (1H), 7.94 - 8.01 (5H)

35

Example 12**N-[1-Cyano-2-(2,4-dichlorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

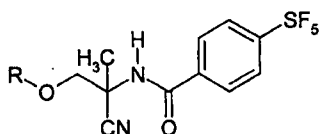
40

36



- To a solution of the compound of Preparation 9 (120 mg, 0.4 mmol) in dimethyl sulphoxide (0.8 ml) was added 2,4-dichloro-1-fluorobenzene (90 mg, 0.5 mmol), followed by potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 0.5 ml, 0.5 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 22.4 mm Gemini C18(2) 5 μ m column, 20 ml/min) using an acetonitrile : water gradient [50:50 (for 2 min) to 98:2 (for 13 min) to 50:50 (for 2 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated *in vacuo* to give the title compound (55 mg).
- 5 Experimental MH⁺ 474.9; expected 475.0
- ¹H-NMR (d₆-Acetone): 2.00 - 2.02 (3H), 4.59 - 4.61 (1H), 4.68 - 4.70 (1H), 7.20 - 7.22 (1H), 7.34 - 7.36 (1H), 8.00 - 8.02 (2H), 8.09 - 8.11 (2H)
- in vitro* H.c. (L3) MED = 3

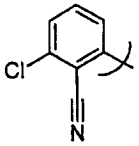
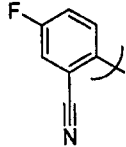
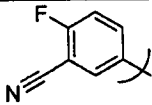
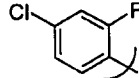
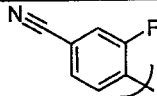
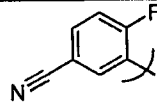
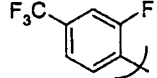
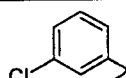
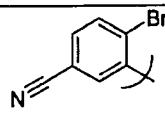
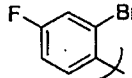
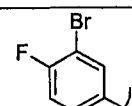
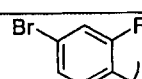
- 15 Similarly prepared were:

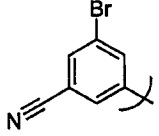
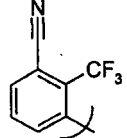
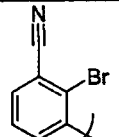
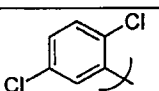
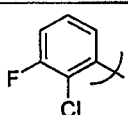
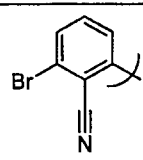
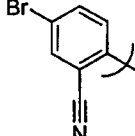
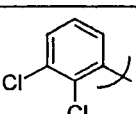


Example No.	R	Precursor (commercially available unless stated)	MH ⁺ Found / Expected	H.c. (L3) MED μ g/ml
13a		2-chloro-1,4-difluorobenzene*	N/A	1
13b		2-chloro-1,4-difluorobenzene*	N/A	1
14		3-Chloro-5-fluorobenzonitrile	(M-H ⁺) 463.9 / 464.0	3
15		1-Chloro-4-fluorobenzene	440.9 / 441.0	30

39

16		4-Bromo-2-fluorobenzonitrile	510.0 510.0	/	10
17		5-Chloro-2-fluorobenzonitrile	465.9 466.0	/	3
18		2,6-Difluorobenzonitrile	449.9 450.1	/	10
19		2-Fluorobenzonitrile	432.0 432.1	/	10
20		1-Fluoro-4-iodobenzene	(M-H ⁺) 531.0 531.0	/	3
21		1-Fluoro-2-(trifluoromethyl)benzene	474.9 475.1	/	30
22		4-Fluorobenzonitrile	(M-H ⁺) 430.1 430.1	/	10
23		1-Chloro-3,5-difluorobenzene	459.0 459.0	/	30
24		4-Chloro-2-fluorobenzonitrile	465.9 466.0	/	3
25		1-Chloro-2-fluorobenzene	440.9 441.0	/	10

26		2-Chloro-6-fluorobenzonitrile	465.9 466.0	/	10
27a		2,5-Difluorobenzonitrile*	449.9 450.1	/	3
27b		2,5-Difluorobenzonitrile*	449.9 450.1	/	3
28		4-Chloro-1,2-difluorobenzene	459.0 459.0	/	3
29a		3,4-Difluorobenzonitrile*	449.9 450.1	/	10
29b		3,4-Difluorobenzonitrile*	449.9 450.1	/	10
30		1,2-Difluoro-4-(trifluoromethyl)benzene	493.0 493.1	/	10
31		1-Chloro-3-fluorobenzene	441.0 441.0	/	10
32		4-Bromo-3-fluorobenzonitrile	509.8 510.0	/	3
33a		2-Bromo-1,4-difluorobenzene*	(M-H ⁺) 500.9 501.0	/	10
33b		2-Bromo-1,4-difluorobenzene*	(M-H ⁺) 500.9 501.0	/	10
34		4-Bromo-1,2-difluorobenzene	502.9 503.0	/	10

35		3-Bromo-5-fluorobenzonitrile	509.9 510.0	/	3
36		3-Fluoro-2-(trifluoromethyl)benzonitrile	500.1 500.1	/	10
37		2-Bromo-3-fluorobenzonitrile	509.9 510.0	/	3
38		1,4-Dichloro-2-fluorobenzene	474.9 475.0	/	10
39		2-Chloro-1,3-difluorobenzene	459.0 459.0	/	30
40		2-Bromo-6-fluorobenzonitrile	509.8 510.0	/	10
41		5-Bromo-2-fluorobenzonitrile	509.9 510.0	/	10
42		1,2-Dichloro-3-fluorobenzene	475.0 / 475.0		30

*Mixtures of regioisomers were obtained from these starting materials

Example 13

5 Example 13a

N-[2-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

and Example 13b

N-[2-(3-Chloro-4-fluorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (*d*₆-Acetone): 1.97 - 2.01 (3H), 4.58 - 4.61 (1H), 4.62 - 4.65 (1H), 7.09 - 7.12 (1H), 7.22 - 7.28 (2H), 7.99 - 8.02 (2H), 8.07 - 8.10 (2H) (for major component)
3:1 mixture of regioisomers

5 **Example 14**

N-[2-(3-Chloro-5-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (*d*₆-Acetone): 1.99 - 2.02 (3H), 4.58 - 4.61 (1H), 4.69 - 4.72 (1H), 7.43 - 7.47 (3H), 7.99 - 8.02 (2H), 8.08 - 8.11 (2H)

10 **Example 15**

N-[2-(4-Chlorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (*d*₆-Acetone): 1.97 - 1.99 (3H), 4.42 - 4.44 (1H), 4.59 - 4.61 (1H), 7.02 - 7.05 (2H), 7.30 - 7.33 (2H), 7.99 - 8.01 (2H), 8.09 - 8.11 (2H)

15 **Example 16**

N-[2-(5-Bromo-2-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (CD₃OD): 1.90 - 1.93 (3H), 4.61 - 4.63 (2H), 7.30 - 7.33 (1H), 7.50 - 7.59 (2H), 7.95 - 7.98 (2H), 7.98 - 8.01 (2H)

20 **Example 17**

N-[2-(4-Chloro-2-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (*d*₆-Acetone): 2.00 - 2.02 (3H), 4.76 - 4.79 (2H), 7.38 - 7.41 (1H), 7.67 - 7.70 (1H), 7.74 - 7.77 (1H), 7.99 - 8.02 (2H), 8.09 - 8.11 (2H)

25 **Example 18**

N-[1-Cyano-2-(2-cyano-3-fluorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (*d*₆-Acetone): 1.50 - 1.51 and 1.79 - 1.80 (3H), 4.79 - 4.80 (2H), 7.00 - 7.03 (1H), 7.19 - 7.21 (1H), 7.70 - 7.76 (1H), 8.00 - 8.04 (2H), 8.08 - 8.10 (1H), 8.17 - 8.19 (1H)

30 **Example 19**

N-[1-Cyano-2-(2-cyanophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (*d*₆-Acetone): 2.00 - 2.02 (3H), 4.76 - 4.78 (2H), 7.15 - 7.17 (1H), 7.36 - 7.38 (1H), 7.63 - 7.66 (2H), 7.99 - 8.01 (2H), 8.10 - 8.12 (2H)

35 **Example 20**

N-[1-Cyano-2-(4-iodophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (CDCl₃): 1.98 - 2.00 (3H), 4.26 - 4.28 (1H), 4.40 - 4.42 (1H), 6.71 - 6.73 (2H), 7.59 - 7.61 (2H), 7.81 - 7.83 (4H)

40 **Example 21**

N-[1-Cyano-1-methyl-2-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (CDCl₃): 1.98 - 2.00 (3H), 4.30 - 4.32 (1H), 4.63 - 4.65 (1H), 7.00 - 7.02 (1H), 7.11 - 7.13 (1H), 7.55 - 7.58 (1H), 7.60 - 7.62 (1H), 7.81 - 7.83 (4H)

Example 22

N-[1-Cyano-2-(4-cyanophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

- 5 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.97 - 2.00 (3H), 4.56 - 4.60 (1H), 4.68 - 4.72 (1H), 7.20 - 7.24 (2H), 7.75 - 7.79 (2H), 8.00 - 8.04 (2H), 8.07 - 8.11 (2H)

Example 23

N-[2-(3-Chloro-5-fluorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

- 10 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.97 - 1.99 (3H), 4.50 - 4.52 (1H), 4.62 - 4.64 (1H), 6.82 - 6.85 (2H), 6.98 - 6.99 (1H), 8.00 - 8.02 (2H), 8.08 - 8.10 (2H)

Example 24

N-[2-(5-Chloro-2-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

- 15 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.45 - 1.49 (3H), 4.79 - 4.82 (2H), 7.20 - 7.23 (1H), 7.45 - 7.47 (1H), 7.70 - 7.73 (1H), 8.00 - 8.03 (2H), 8.10 - 8.13 (2H)

Example 25

N-[2-(2-Chlorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

- 20 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 2.00 - 2.02 (3H), 4.59 - 4.61 (1H), 4.63 - 4.65 (1H), 7.00 - 7.02 (1H), 7.20 - 7.22 (1H), 7.30 - 7.32 (1H), 7.41 - 7.43 (1H), 8.00 - 8.02 (2H), 8.10 - 8.13 (2H)

Example 26

N-[2-(3-Chloro-2-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

- 25 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 2.00 - 2.02 (3H), 4.79 - 4.82 (2H), 7.24 - 7.29 (2H), 7.65 - 7.68 (1H), 8.00 - 8.03 (2H), 8.08 - 8.10 (2H)

Example 27

Example 27a

- 30 **N-[1-Cyano-2-(2-cyano-4-fluorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

and Example 27b

N-[1-Cyano-2-(3-cyano-4-fluorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

- 35 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 2.00 - 2.02 (3H), 4.70 - 4.74 (2H), 7.39 - 7.42 (1H), 7.49 - 7.55 (1H), 7.57 - 7.60 (1H), 7.99 - 8.03 (2H), 8.10 - 8.14 (2H) (for major component)
4:1 mixture of regioisomers

Example 28

N-[2-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

- 40 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.97 - 1.99 (3H), 4.60 - 4.62 (1H), 4.69 - 4.71 (1H), 7.01 - 7.03 (1H), 7.19 - 7.22 (1H), 7.35 - 7.37 (1H), 7.99 - 8.01 (2H), 8.08 - 8.11 (2H)

Example 29**Example 29a**

N-[1-Cyano-2-(4-cyano-2-fluorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

5

and Example 29b

N-[1-Cyano-2-(5-cyano-2-fluorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (CDCl₃): 2.00 - 2.03 (3H), 4.45 - 4.48 (1H), 4.51 - 4.53 (1H), 7.07 - 7.11 (1H), 7.39 - 7.45 (2H), 7.80 - 7.84 (2H), 8.02 - 8.06 (2H)

10 1:1 mixture of regioisomers

Example 30

N-[1-Cyano-2-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

15 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.99 - 2.02 (3H), 4.70 - 4.73 (1H), 4.77 - 4.80 (1H), 7.45 - 7.49 (1H), 7.52 - 7.57 (2H), 7.99 - 8.03 (2H), 8.03 - 8.06 (2H)**Example 31**

N-[2-(3-Chlorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

20 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.96 - 1.99 (3H), 4.45 - 4.48 (1H), 4.60 - 4.63 (1H), 7.00 - 7.03 (2H), 7.09 - 7.11 (1H), 7.30 - 7.33 (1H), 8.00 - 8.03 (2H), 8.05 - 8.08 (2H)**Example 32**

N-[2-(2-Bromo-5-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

25 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.96 - 2.00 (3H), 4.54 - 4.57 (1H), 4.60 - 4.63 (1H), 7.25 - 7.28 (1H), 7.44 - 7.46 (1H), 7.77 - 7.80 (1H), 7.95 - 8.05 (4H)**Example 33****Example 33a**

N-[2-(2-Bromo-4-fluorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

30

and Example 33b

N-[2-(3-Bromo-4-fluorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

35 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.96 - 1.98 (3H), 4.46 - 4.48 (1H), 4.53 - 4.55 (1H), 7.09 - 7.13 (2H), 7.38 - 7.40 (1H), 7.92 - 8.00 (4H) (for major component)

3:1 mixture of regioisomers

Example 34

N-[2-(4-Bromo-2-fluorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

40 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.90 - 1.92 (3H), 4.50 - 4.52 (1H), 4.52 - 4.54 (1H), 7.07 - 7.10 (1H), 7.11 - 7.13 (1H), 7.36 - 7.38 (1H), 7.95 - 7.98 (4H)

45

Example 35**N-[2-(3-Bromo-5-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 5 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.95 - 1.97 (3H), 4.40 - 4.42 (1H), 4.58 - 4.60 (1H), 7.40 - 7.41 (1H), 7.56 - 7.58 (2H), 7.95 - 8.00 (4H)

Example 36**N-[1-Cyano-2-[3-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 10 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.90 - 1.95 (3H), 4.57 - 4.61 (1H), 4.67 - 4.71 (1H), 7.55 - 7.58 (1H), 7.58 - 7.61 (1H), 7.72 - 7.76 (1H), 7.92 - 8.00 (4H)

Example 37**N-[2-(2-Bromo-3-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 15 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 2.01 - 2.03 (3H), 4.73 - 4.75 (1H), 4.77 - 4.79 (1H), 7.45 - 7.47 (1H), 7.53 - 7.60 (2H), 8.00 - 8.02 (2H), 8.09 - 8.11 (2H)

Example 38**N-[1-Cyano-2-(2,5-dichlorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 20 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.96 - 1.97 (3H), 4.50 - 4.52 (1H), 4.57 - 4.59 (1H), 6.99 - 7.01 (1H), 7.19 - 7.20 (1H), 7.37 - 7.39 (1H), 7.92 - 8.00 (4H)

Example 39**N-[2-(2-Chloro-3-fluorophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 25 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.95 - 1.99 (3H), 4.50 - 4.54 (1H), 4.59 - 4.63 (1H), 6.85 - 6.89 (1H), 6.95 - 6.98 (1H), 7.22 - 7.27 (1H), 7.92 - 8.00 (4H)

Example 40**N-[2-(3-Bromo-2-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 30 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 2.00 - 2.02 (3H), 4.78 - 4.80 (2H), 7.38 - 7.41 (1H), 7.41 - 7.43 (1H), 7.60 - 7.63 (1H), 8.00 - 8.02 (2H), 8.10 - 8.12 (2H)

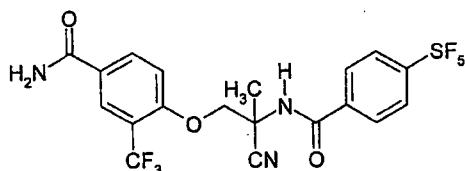
Example 41**N-[2-(4-Bromo-2-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 35 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.96 - 1.98 (3H), 4.61 - 4.63 (2H), 7.20 - 7.22 (1H), 7.75 - 7.78 (1H), 7.81 - 7.82 (1H), 7.90 - 7.93 (2H), 7.98 - 8.00 (2H)

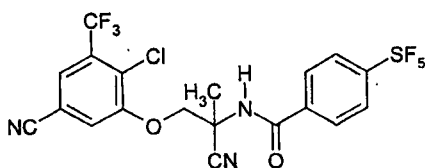
Example 42**N-[1-Cyano-2-(2,3-dichlorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 40 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.96 - 1.99 (3H), 4.50 - 4.53 (1H), 4.56 - 4.59 (1H), 7.08 - 7.10 (1H), 7.15 - 7.17 (1H), 7.20 - 7.23 (1H), 7.90 - 8.00 (4H)

yb

Example 43**4-(2-Cyano-2-[4-(pentafluorothio)benzoylamino]propoxy)-3-(trifluoromethyl)benzamide**

- 5 To a solution of the compound of Preparation 9 (200 mg, 0.6 mmol) in anhydrous dimethyl sulphoxide (3 ml) was added dropwise potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 1.2 ml, 1.2 mmol). After stirring for 15 min, 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzamide (251 mg, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. Additional potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 1.2 ml, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for a further 18 h.
- 10 The mixture was quenched by addition of aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by automated flash chromatography (Biotage™, 25+S silica cartridge) with gradient elution, ethyl acetate : cyclohexane [12:88 to 100:0]. The appropriate fractions were combined and concentrated give the title compound (290 mg) as a racemic mixture.
- 15 Experimental MH⁺ 518.0; expected 518.1
¹H-NMR (CD₃OD): 1.95 - 1.98 (3H), 4.59 - 4.62 (1H), 4.69 - 4.72 (1H), 7.30 - 7.32 (1H), 7.92 - 8.00 (4H), 8.10 - 8.12 (1H), 8.12 - 8.13 (1H)
in vitro H.c. (L3) MED = 1
- 20

Example 44**N-(2-[2-Chloro-5-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-cyano-1-methylethyl)-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 25 To a solution of the compound of Preparation 9 (110 mg, 0.3 mmol) and the compound of Preparation 14 (112 mg, 0.5 mmol) in anhydrous dimethyl sulphoxide (4 ml) was added dropwise potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 0.7 ml, 0.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and then quenched by addition of saturated aqueous ammonium chloride solution (15 ml). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 5 ml) and the combined extracts were
- 30 washed with water (5 ml) and brine (5 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile : water (9:1, 2 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 250 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10µm column, 120 ml/min) using an acetonitrile : water gradient [65:35 (for 12 min) to 95:5 (for 3 min) to 65:35 (for 1 min)]. The

appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (28 mg) as a racemic mixture.

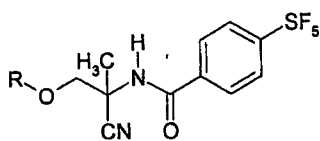
Experimental (M-H⁺)⁻ 532.0; expected 532.0

¹H-NMR (CD₃OD): 1.96 - 1.98 (3H), 4.60 - 4.62 (1H), 4.72 - 4.74 (1H), 7.80 - 7.81 (1H), 7.87 - 7.88 (1H), 7.92 - 8.00 (4H)

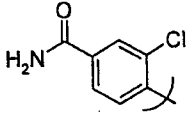
in vitro H.c. (L3) MED = 10

Similarly prepared were:

10



Example No.	R	Precursor (commercially available unless stated)	MH ⁺ Found / Expected	H.c. (L3) MED µg/ml
45		Preparation 11	475.0 / 475.1	30
46		Preparation 12	456.9 / 457.1	10
47		Preparation 13	(M-H ⁺) ⁻ 455.0 / 455.1	10
48		3,5-Difluorobenzonitrile	450.2 / 450.1	3

49		3-Chloro-4-fluorobenzamide	483.9 484.1	/	10
----	---	----------------------------	----------------	---	----

Example 45**4-Cyano-2-(2-cyano-2-[4-(pentafluorothio)benzoyl]amino)propoxy)benzamide**

¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.99 - 2.01 (3H), 4.78 - 4.81 (2H), 7.54 - 7.55 (1H), 7.69 - 7.70 (1H), 7.98 - 8.01 (3H), 8.12 - 8.14 (2H)

Example 46**N-[1-Cyano-2-(2,5-dicyanophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

¹H-NMR (CD₃OD): 1.96 - 1.98 (3H), 4.65 - 4.67 (1H), 4.70 - 4.72 (1H), 7.48 - 7.50 (1H), 7.69 - 7.70 (1H), 7.82 - 7.84 (1H), 7.95 - 7.97 (2H), 8.00 - 8.02 (2H)

Example 47**N-[1-Cyano-2-(2,4-dicyanophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

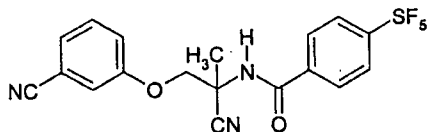
¹H-NMR (CDCl₃): 1.60 - 1.61 (3H), 4.50 - 4.52 (1H), 4.86 - 4.88 (1H), 7.15 - 7.17 (1H), 7.82 - 7.91 (6H)

Example 48**N-[1-Cyano-2-(3-cyano-5-fluorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

¹H-NMR (CDCl₃): 1.97 - 1.99 (3H), 4.40 - 4.42 (1H), 4.44 - 4.46 (1H), 6.92 - 6.94 (1H), 7.00 - 7.02 (2H), 7.92 - 7.94 (4H)

Example 49**3-Chloro-4-(2-cyano-2-[4-(pentafluorothio)benzoyl]amino)propoxy)benzamide**

¹H-NMR (CDCl₃): 2.00 - 2.02 (3H), 4.39 - 4.41 (1H), 4.62 - 4.64 (1H), 7.00 - 7.02 (1H), 7.66 - 7.68 (1H), 7.83 - 7.88 (5H)

Example 50**N-[1-Cyano-2-(3-cyanophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide**

- 30 To a solution of the compound of Preparation 9 (200 mg, 0.6 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (2 ml) was added sodium hydride (60% in oil, 32 mg, 1.3 mmol) and the mixture was stirred for 15 min. To the mixture was added 3-fluorobenzonitrile (81 mg, 0.7 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. Additional sodium hydride (60% in oil, 64 mg, 2.7 mmol) was added and the mixture was stirred for a further 4 days. The mixture was
- 35 quenched by addition of water and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed

29

with water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dimethyl sulfoxide (2.8 ml) and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10µm column, 120 ml/min) using an acetonitrile : water gradient [55:45 (for 15 min) to 98:2 (for 3 min) to 55:45 (for 1 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (46 mg) as a racemic mixture.

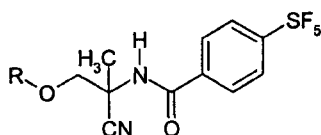
Experimental MH⁺ 431.9; expected 432.1

¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.98 - 2.00 (3H), 4.56 - 4.58 (1H), 4.67 - 4.69 (1H), 7.39 - 7.41 (2H), 7.43 - 7.44 (1H), 7.54 - 7.56 (1H), 8.00 - 8.02 (2H), 8.09 - 8.11 (2H)

in vitro H.c. (L3) MED = 3

10

Similarly prepared were:



Example No.	R	Precursor (commercially available unless stated)	MH ⁺ Found / Expected	H.c. (L3) MED µg/ml
51		3,4,5-Trifluorobenzonitrile	(M-H ⁺) 465.6 / 466.0	3
52		1-Chloro-3-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzene	508.7 / 509.0	10

15

Example 51

N-[1-Cyano-2-(4-cyano-2,6-difluorophenoxy)-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

¹H-NMR (d₆-Acetone): 1.98 - 2.00 (3H), 4.81 - 4.83 (1H), 4.85 - 4.87 (1H), 7.61 - 7.63 (2H), 8.00 - 8.03 (2H), 8.06 - 8.09 (2H)

20

Example 52

N-[2-[3-Chloro-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-cyano-1-methylethyl]-4-(pentafluorothio)benzamide

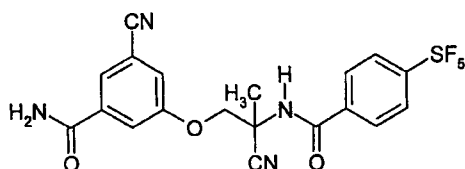
¹H-NMR (CD₃OD): 1.90 - 1.92 (3H), 4.50 - 4.52 (1H), 4.61 - 4.63 (1H), 7.18 - 7.20 (2H), 7.49 - 7.52 (1H), 7.95 - 8.00 (4H)

25

Example 53

3-Cyano-5-[2-cyano-2-[4-(pentafluorothio)benzoylamino]propoxy]benzamide

50



- To a solution of the compound of Preparation 17 (194 mg, 0.4 mmol) in acetonitrile (4 ml) was added 1,1'-carbonyldiimidazole (99 mg, 0.6 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature, under nitrogen, for 1.5 h. Additional 1,1'-carbonyldiimidazole (99 mg, 0.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for a further 1 h. To the mixture was added aqueous ammonium hydroxide solution (35%, 5 ml) and the reaction mixture was stirred for 1 h. The mixture was quenched with water and diluted with ethyl acetate. The two layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (1.5 ml), containing a few drops of dimethyl sulphoxide, and purified by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10µm column, 40 ml/min) using an acetonitrile : water gradient [45:55 (for 14 min) to 98:2 (for 3 min) to 45:55 (for 1 min)]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (71 mg) as a racemic mixture.
- Experimental (M-H)⁺ 473.0; expected 473.1
¹H-NMR (CD₃OD): 1.89 - 1.93 (3H), 4.45 - 4.48 (1H), 4.60 - 4.63 (1H), 7.56 - 7.58 (1H), 7.79 - 7.84 (2H), 7.90 - 8.00 (4H)
in vitro H.c. (L3) MED = 30

20

PREPARATIONS

The following Preparations illustrate the synthesis of certain intermediates used in the preparation of the preceding Examples.

25 Preparation 1

3-(2-Amino-2-cyanopropoxy)-4-(trifluoromethyl)benzonitrile

- A mixture of the compound of Preparation 6 (3.5 g, 14.4 mmol), ammonium chloride (1.2 g, 22.3 mmol) and ammonia (7N in methanol, 41.1 ml, 288.0 mmol) was stirred at room temperature for 20 min, before addition of sodium cyanide (921 mg, 18.4 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 65 h and then quenched by addition of aqueous sodium hydroxide solution (2M, 100 ml). The mixture was extracted with toluene (3 x 75 ml) and the combined extracts were washed with brine (100 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. To the residue was added dichloromethane (380 ml) and Amberlyst® 15 ion-exchange resin (prepared according to J. Org. Chem., 1998, 63, 3471). The solution was shaken gently for 17 h and the resin was removed and washed with cyclohexane, followed by tetrahydrofuran and methanol. To the resin was added ammonia (2M in methanol, 380 ml) and the solution was shaken for 1 h. To the solution was added tetrahydrofuran (380 ml) and the resin was removed. The solution was then concentrated *in vacuo* to give the title

51

compound (3.2 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.61 - 1.62 (3H), 3.97 - 4.00 (1H), 4.18 - 4.20 (1H), 7.20 - 7.22 (1H), 7.40 - 7.42 (1H), 7.73 - 7.75 (1H)

5 Preparation 2

4-(Pentafluorothio)benzoyl chloride

A solution of the compound of Preparation 3 (8.5 g, 34.3 mmol) in thionyl chloride (50 ml) was heated at 65°C for 4 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with toluene to give the title compound (7.6 g).

10 ¹H-NMR (CDCl₃): 7.95 - 8.00 (2H), 8.21 - 8.26 (2H)

Preparation 3

4-(Pentafluorothio)benzoic acid

15 A mixture of the compound of Preparation 4 (8.0 g, 34.8 mmol) and sodium periodate (30.5 g, 142.0 mmol) in acetonitrile (60 ml), carbon tetrachloride (60 ml) and water (60 ml) was de-gassed and treated with ruthenium (III) chloride hydrate (157 mg, 0.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and then partitioned between diethyl ether and water. The two layers were separated and the organic phase was washed with aqueous sodium hydroxide solution (1N). The aqueous phase was adjusted to pH 1 by addition of hydrochloric acid and then extracted with diethyl ether. The combined extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (2.8 g).

20 Experimental (M-H⁺)⁺ 247.1; expected 247.0

Preparation 4

1-(Pentafluorothio)-4-vinylbenzene

25 A mixture of the compound of Preparation 5 (16.6 g, 50.4 mmol), tributyl(vinyl)tin (22.1 ml, 24.0 g, 75.6 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.1 g, 1.8 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (170 ml) was purged with nitrogen and heated at 100°C for 1.5 h. The mixture was partitioned between diethyl ether and water and the organic phase was separated, washed with aqueous potassium fluoride solution (2 x 50 ml) and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica, 800 g), eluting with pentane. The residue was further purified by distillation to give the title compound (18.0 g).

30 ¹H-NMR (CDCl₃): 5.39 - 5.43 (1H), 5.80 - 5.84 (1H), 6.65 - 6.70 (1H), 7.41 - 7.44 (2H), 7.68 - 7.72 (2H)

Preparation 5

1-Iodo-4-(pentafluorothio)benzene

35 To a solution of 4-(pentafluorothio)aniline (15.0 g, 68.4 mmol) and ice (40.0 g) in hydrochloric acid (12M, 30 ml) was added a solution of sodium nitrite (5.0 g, 72.5 mmol) in water (120 ml) at 0°C. After stirring for 2 min, the mixture was added to potassium iodide (13.0 g, 78.3 mmol) in water (120 ml), ensuring the temperature did not rise above 10°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 10 min and then at room temperature for 60 h. The mixture was extracted with diethyl ether (2 x 100 ml) and the combined extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The

40

32

residue was purified by column chromatography (silica, 300 g), eluting with diethyl ether : cyclohexane [1:10]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (16.6 g).
¹H-NMR (CDCl₃): 7.90 - 7.95 (2H), 8.20 - 8.25 (2H)

5 **Preparation 6**

3-(2-Oxopropoxy)-4-(trifluoromethyl)benzonitrile

A solution of the compound of Preparation 7 (7.0 g, 24.5 mmol) in acetone (122 ml) and hydrochloric acid (2M, 61.1 ml) was heated at reflux for 19 h. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added ethyl acetate (150 ml). The solution was washed
10 with saturated aqueous sodium carbonate solution and water, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was re-crystallised from cyclohexane : *tert*-butyl ether [95:5] to give the title compound (3.5 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 2.37 - 2.39 (3H), 4.60 - 4.62 (2H), 7.07 - 7.09 (1H), 7.39 - 7.41 (1H), 7.75 - 7.78 (1H)

15 **Preparation 7**

3-[(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methoxy]-4-(trifluoromethyl)benzonitrile

To a mixture of 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzonitrile (12.1 g, 63.9 mmol) and the compound of Preparation 8 (21.0 g, 160.0 mmol) in tetrahydrofuran (345 ml), at 0°C and under nitrogen, was added dropwise potassium *tert*-butoxide (1M in tetrahydrofuran, 70.3 ml, 70.3 mmol). The reaction mixture
20 was stirred at 0°C for 1 h and then allowed to warm to room temperature. To the mixture was added ethyl acetate (200 ml) and saturated aqueous ammonium chloride solution (250 ml) and the two layers were separated. The organic phase was washed with saturated aqueous ammonium chloride solution, water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. To the residue was added cyclohexane (100 ml) and the mixture was allowed to stand for 1 h. The solid residue was collected
25 by filtration and dried to give the title compound (16.3 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.45 - 1.47 (3H), 4.00 - 4.06 (6H), 7.20 - 7.21 (1H), 7.32 - 7.34 (1H), 7.63 - 7.65 (1H)

Preparation 8

(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)methanol

30 To a solution of 1,2-bis(trimethylsilyloxy)ethane (41.2 g, 200.0 mmol) and 1-hydroxyacetone (15.2 ml, 200.0 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (35 ml) was added dropwise trimethylsilyl trifluoromethanesulphonate (2.0 ml, 11.1 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h, before addition of pyridine (32.3 ml). The mixture was poured into aqueous sodium hydrogen carbonate solution (100 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 150 ml). The
35 combined extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with toluene (x 2) to give the title compound (16.6 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.35 - 1.37 (3H), 3.51 - 3.53 (2H), 3.98 - 4.00 (4H)

Preparation 9

40 **N-(1-Cyano-2-hydroxy-1-methylethyl)-4-(pentafluorothio)benzamide**

To a solution of the compound of Preparation 10 (563 mg, 5.6 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine

33

- (1.1 ml, 6.4 mmol) in tetrahydrofuran (9 ml), at -10°C, was added dropwise the compound of Preparation 2 (1.5 g, 5.6 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml). After stirring for 1 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and to the residue was added ethyl acetate (200 ml). This solution was washed with hydrochloric acid (0.1M, 80 ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (100 ml) and brine (50 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (1.6 g) Experimental (M-H⁺) 329.1; expected 329.0

Preparation 10

2-Amino-3-hydroxy-2-methylpropanenitrile

- 10 A mixture of sodium cyanide (13.0 g, 259.0 mmol), ammonium chloride (16.8 g, 314.0 mmol) and ammonia (7M in methanol, 579 ml, 4.1 mol) was stirred at room temperature for 10 min, before addition of 1-hydroxyacetone (14 ml, 202.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature, under nitrogen, for 23 h and then concentrated *in vacuo*. To the residue was added ethyl acetate (200 ml) and the mixture was filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and to the residue was added dichloromethane. The solution was cooled to -20°C and allowed to stand for 60 h. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with cold dichloromethane and dried *in vacuo* to give the title compound (8.3 g).
15 ¹H-NMR (CD₃OD): 1.40 - 1.43 (3H), 3.45 - 3.55 (2H)

20 Preparation 11

4-Cyano-2-fluorobenzamide

- To a solution of 4-cyano-2-fluorobenzoic acid (500 mg, 3.0 mmol) in acetonitrile (20 ml) was added 1,1'-carbonyldiimidazole (736 mg, 4.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 45 min, before addition of aqueous ammonium hydroxide solution (35%, 10 ml). The reaction mixture was stirred for 45 min and ice cold water (15 ml) was added. The precipitate was collected by filtration and dried in a vacuum oven at 60°C for 18 h to give the title compound (292 mg).
25 ¹H-NMR (d₆-Acetone): 7.70 - 7.78 (2H), 7.98 - 8.02 (1H)

Preparation 12

30 2-Fluoroterephthalonitrile

- To a solution of the compound of Preparation 11 (138 mg, 0.8 mmol) in acetonitrile (6 ml) and water (2 ml) was added palladium (II) chloride (15 mg) and the reaction mixture was heated at 50°C for 24 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was extracted with ethyl acetate (2 x 10 ml). The combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (113 mg).
35 ¹H-NMR (CD₃OD): 7.80 - 7.84 (2H), 7.84 - 7.87 (1H)

Preparation 13

4-Fluoroisophthalonitrile

- 40 To a solution of 2-fluoro-5-formylbenzonitrile (5.1 g, 33.9 mmol) in water (75 ml) was added hydroxylamine-O-sulphonic acid (4.6 g, 40.7 mmol) and the reaction mixture was heated at 50°C for 5

h. The mixture was filtered and the solid material was washed with water and dried *in vacuo* for 18 h to give the title compound (4.3 g)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.38 - 7.41 (1H), 7.91 - 7.94 (1H), 7.94 - 7.97 (1H)

5 **Preparation 14**

4-Chloro-3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzonitrile

A mixture of the compound of Preparation 15 (200 mg, 1.0 mmol), *tert*-butyl nitrite (0.2 ml, 1.5 mmol) and copper (II) chloride (209 mg, 1.2 mmol) in acetonitrile (10 ml) was heated at 70°C for 2 h. The mixture was cooled and added to hydrochloric acid (20%, 10 ml), before addition of water (10 ml). The

10 mixture was extracted with dichloromethane (2 x 10 ml) and the combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (180 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.63 - 7.67 (1H), 7.80 - 7.82 (1H)

Preparation 15

15 **4-Amino-3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzonitrile**

A mixture of the compound of Preparation 16 (1.1 g, 4.3 mmol), sodium cyanide (418 mg, 8.5 mmol) and nickel (II) bromide (932 mg, 4.3 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (12 ml) was heated at 160°C in a microwave oven (CEM 300W) for 6 h. To the mixture was added water (60 ml) and dichloromethane

20 (50 ml) and the solution was filtered through Arbocel®, washing through with dichloromethane (50 ml). The two layers were separated and the organic phase was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was combined with other crude batches (approximately 4 g in total) and purified by automated flash chromatography (Biotage™ 60si cartridge) with gradient elution, ethyl acetate : cyclohexane [0:1 to 2:3]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (1.7 g).

25 ¹H-NMR (CDCl₃): 4.75 - 4.90 (2H), 7.39 - 7.43 (1H), 7.56 - 7.58 (1H)

Preparation 16

4-Bromo-2-fluoro-6-(trifluoromethyl)aniline

30 To a solution of 2-amino-3-fluorobenzotrifluoride (0.7 ml, 5.6 mmol) in acetonitrile (2 ml) was added *N*-bromosuccinimide (994 mg, 5.6 mmol), followed by iron (III) chloride (90.1 mg, 0.6 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 90 min, before addition of water (20 ml). The mixture was extracted with *tert*-butyl methyl ether (2 x 15 ml) and the combined extracts were washed with brine (20 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (1.4 g), which was used directly.

35

Preparation 17

3-Cyano-5-(2-cyano-2-[(4-(pentafluorothio)benzoyl)amino]propoxy)benzoic acid

40 To a solution of the compound of Preparation 18 (257 mg, 0.5 mmol) in tetrahydrofuran and water (1:1, 6 ml) was added lithium hydroxide monohydrate (44 mg, 1.0 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was adjusted to pH 4 by addition of hydrochloric acid (2M) and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried



(MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give the title compound (202 mg).

Experimental MH⁺ 475.8; expected 476.1

Preparation 18

5 Methyl-3-cyano-5-(2-cyano-2-([4-(pentafluorothio)benzoyl]amino)propoxy)benzoate

To a solution of the compound of Preparation 9 (200 mg, 0.6 mmol) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (3 ml), at 0°C and under nitrogen, was added sodium hydride (60% in oil, 48 mg, 1.2 mmol). After stirring for 15 min, a solution of the compound of Preparation 19 (217 mg, 1.2 mmol) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (1 ml) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. The mixture was quenched by addition of water (10 ml) and additional water (10 ml) and ethyl acetate (20 ml) were added. The two layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined extracts were washed with water and brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane and purified by automated flash chromatography (Biotage™ 25+M cartridge) with gradient elution, ethyl acetate : cyclohexane [6:94 to 50:50]. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the title compound (61 mg).

¹H-NMR (CD₃OD): 1.96 - 1.98 (3H), 3.92 - 3.94 (3H), 4.50 - 4.52 (1H), 4.61 - 4.63 (1H), 7.63 - 7.64 (1H), 7.89 - 7.90 (1H), 7.94 - 7.97 (3H), 7.97 - 8.00 (2H)

20 Preparation 19

Methyl 3-cyano-5-fluorobenzoate

To a solution of 3-cyano-5-fluorobenzoic acid (1.0 g, 6.1 mmol) in dichloromethane (5 ml) and methanol (0.5 ml), at 0°C, was added dropwise (trimethylsilyl)diazomethane (2M in hexanes, 3.6 ml, 7.3 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature, under nitrogen, for 18 h and then concentrated *in vacuo* to give the title compound (1.1 g).

¹H-NMR (CDCl₃): 3.98 - 4.00 (3H), 7.56 - 7.58 (1H), 7.97 - 7.99 (1H), 8.15 - 8.17 (1H)

Preparation 20

N-(1-Cyano-2-hydroxy-1-methylethyl)-4-(pentafluorothio)benzamide (First-eluting enantiomer)

30 The compound of Preparation 9 (12.1 g, 36.8 mmol) was dissolved in ethanol (4.5 ml) in batches of 605 mg and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 500 x 50 mm ID Chiralcel AD-H, 5 µm column, 50 ml/min) using methanol : ethanol : hexane [10:10:80] as the mobile phase. The fractions containing the first eluting enantiomer were combined and concentrated to give the title compound (5.9 g).

35 Retention time = 7.55 min 250 x 4.6 mm Chiralpak AD-H, 5 µm column, methanol : ethanol : hexane [10:10:80], 1 ml/min

Experimental MH⁺ 331.0; expected 331.1

Preparation 21

40 *N*-(1-Cyano-2-hydroxy-1-methylethyl)-4-(pentafluorothio)benzamide (Second-eluting enantiomer)

56

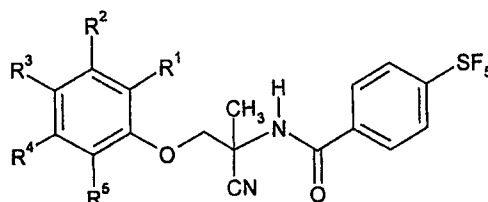
47

- The compound of Preparation 9 (12.1 g, 36.8 mmol) was dissolved in ethanol (4.5 ml) in batches of 605 mg and the enantiomers were separated by automated preparative liquid chromatography (Gilson system, 500 x 50 mm ID Chiralcel AD-H, 5 μ m column, 50 ml/min) using methanol : ethanol : hexane [10:10:80] as the mobile phase. The fractions containing the second eluting enantiomer were
- 5 combined and concentrated to give the title compound (5.7 g).
- Retention time = 10.40 min 250 x 4.6 mm Chiralpak AD-H, 5 μ m column, methanol : ethanol : hexane [10:10:80], 1ml/min
- Experimental MH^+ 331.0; expected 331.1

10

CLAIMS

1. A compound of the formula



(I)

or a tautomer or prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, tautomer or prodrug, wherein:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are each independently selected from H, halo, CN, CF_3 and $CONH_2$.

2. A compound according to claim 1 wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are each independently selected from H, F, Cl, Br, CN and CF_3 .
3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein at least one of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is CN and at least two of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are H.
4. A compound according to any preceding claim wherein R^1 and R^4 are H, one of R^2 and R^3 is H and the other is CN, and R^5 is selected from F, Cl, Br and CF_3 .
5. A compound according to any preceding claim wherein R^3 is CN and R^5 is CF_3 .
6. A compound according to any preceding claim selected from:
N-{1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl}-4-pentafluorothiobenzamide,
N-{(1*R*)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl}-4-pentafluorothiobenzamide,
N-{(1*S*)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl}-4-pentafluorothiobenzamide,
N-[2-(2-chloro-5-cyanophenoxy)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
N-[2-(2-chloro-5-cyanophenoxy)-(1*R*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
N-[2-(2-chloro-5-cyanophenoxy)-(1*S*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
N-{1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl}-4-pentafluorothiobenzamide,
N-{(1*R*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl}-4-pentafluorothiobenzamide,

- N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-pentafluorothio-
 benzamide,
N-{2-[2-chloro-5-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothio-
 benzamide,
 5 *N*-{2-[2-chloro-5-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-(1*R*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-
 pentafluorothiobenzamide,
N-{2-[2-chloro-5-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-(1*S*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-
 pentafluorothiobenzamide,
 10 *N*-{2-[2-chloro-4,5-dicyanophenoxy]-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
N-{2-[2-chloro-4,5-dicyanophenoxy]-(1*R*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
N-{2-[2-chloro-4,5-dicyanophenoxy]-(1*S*)-1-cyano-1-methylethyl]-4-pentafluorothiobenzamide,
N-(1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-
 pentafluorothiobenzamide,
 15 *N*-{(1*R*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-pentafluorothio-
 benzamide, and
N-{(1*S*)-1-cyano-2-[4-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-pentafluorothio-
 benzamide,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 7. A pharmaceutical composition including a compound of formula (I) as defined in any one of
 claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically
 acceptable carrier.
- 25 8. The pharmaceutical composition according to claim 7 further including a second therapeutic
 agent.
9. The pharmaceutical composition according to claim 8 wherein the second therapeutic agent is
 selected from ivermectin, avermectin, abamectin, emamectin, eprinomectin, doramectin,
 selamectin, moxidectin, nemadectin, milbemycin oxime, albendazole, cambendazole,
 30 fenbendazole, flubendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole, parbendazole,
 tetramisole, levamisole, pyrantel pamoate, oxfantel, morantel, closantel, triclabendazole,
 clorsulon, rafoxanide, niclosamide, praziquantel, epsiprantel, 2-desoxoparaherquamide,
 fipronil, pyriprole, pyrafluprole, lufenuron, spiromesifen, tebufenozide, tebufenozide, spinosad,
 spinetoram, imidacloprid, dinotefuran, metaflumizone, flubendiamide, chlorantraniliprole,
 35 indoxacarb, pyridalyl, pyrimidifen and pyrifluquinazon.
10. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any
 one of claims 1 to 6, for use as a medicament.

5A

11. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof, as defined in any one of claims 1 to 6 and 7 to 9 respectively, for the manufacture of a medicament for the treatment of a parasitic infestation in a host animal.
- 5 12. A method of treatment of a parasitic infestation in a host animal, comprising treating said host animal with an effective amount of a compound of formula (I), or with a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof, as defined in any one of claims 1 to 6 and 7 to 9 respectively.
- 10 13. The use or method according to claim 11 or 12 wherein the host animal is a non-human animal.
14. The use or method according to claim 11 or 12 wherein the parasite is a nematode.

60

AGENTES ANTIPARASITARIOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de pentafluorotiobenzamidoacetonitrilo. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a su uso en infestaciones por parásitos.

Sigue siendo necesario proporcionar nuevos agentes para controlar las infestaciones por parásitos que presentan una amenaza para la salud humana y animal. En particular, se necesitan nuevos agentes para gestionar las infestaciones por endoparásitos en animales de ganadería debido a la prevalencia creciente de parásitos, y en particular nemátodos, que son resistentes a muchos de los agentes actualmente aprobados para esta indicación.

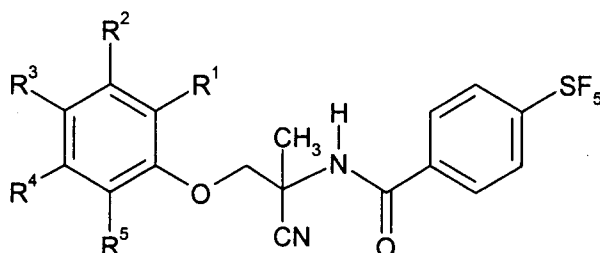
La solicitud de patente europea EP-0953565-A2 (Nihon Nohyaku Co. Ltd.) describe un género de derivados de amidoacetonitrilo y publica que estos compuestos tienen propiedades insecticidas. La solicitud de patente internacional WO-2002/060257-A1 (Novartis AG) apunta que el mismo género es activo frente a endoparásitos tales como helmintos. Se discuten géneros y subgéneros relacionados en los documentos WO-2002/049641-A2 (Novartis), WO-2002/050052-A1 (Syngenta), WO-2005/044784-A1 (Novartis), WO-2005/121075-A1 (Novartis) y WO-2006/043654 (Nihon). Todavía no se ha elucidado completamente el mecanismo por el que actúan estos agentes.

Siguen siendo necesarios más compuestos como agentes terapéuticos alternativos o mejorados. Los compuestos preferidos deben ser agentes parasitocidas potentes que no presenten o presenten poca toxicidad para el animal huésped, y deben existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y que se formule fácilmente. Deben tener una biodisponibilidad alta, ser metabólicamente estables y tener propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando están dirigidos al uso en

animales de ganadería, los compuestos deben ser eliminados de forma que se minimicen los tiempos de retención sin presentar un riesgo en la cadena alimentaria.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula



(I)

o un tautómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco, en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se selecciona cada uno independientemente de H, halógeno, CN, CF_3 y $CONH_2$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco, para usar como medicamento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infestación por parásitos en un animal huésped.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una infestación por parásitos en un animal huésped, que comprende tratar el animal huésped con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición

62

farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

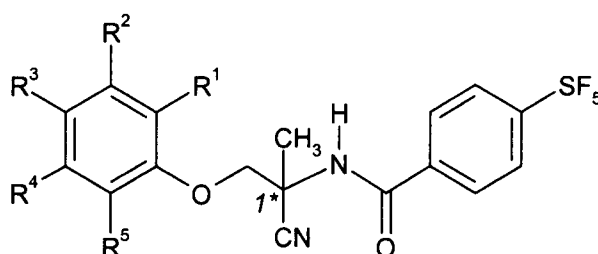
Descripción detallada de la invención

5 Para el propósito del presente documento, se aplican las siguientes definiciones:

“Halógeno” incluye flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en esta memoria descriptiva, por ejemplo con referencia a las sales y solvatos, incluye “aceptable en
10 veterinaria” y “aceptable en agricultura”.

Los compuestos de fórmula (I) tienen un átomo de carbono asimétrico (centro quiral), marcado como 1* en la siguiente fórmula estructural. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como isómeros ópticos. La presente invención incluye enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y
15 mezclas de los mismos, incluyendo racematos.



Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención abarca dichos compuestos en la configuración *cis* (Z-) y *trans* (E-), así como mezclas de dichos isómeros geométricos.

20 Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautómera. La presente invención abarca todos dichos tautómeros, así como mezclas de los mismos.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I), en los que uno o más átomos se

reemplazann por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para incluir en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O y azufre, tales como ^{35}S .

Algunos compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

Los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos se pueden preparar en general por técnicas convencionales conocidas para el experto en la materia, o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones que acompañan usando un reactivo marcado con isótopo adecuado en lugar del reactivo no marcado usado previamente.

Algunos compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo funcional básico pueden formar sales de adición con ácidos. Algunos compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo funcional ácido pueden formar sales con bases adecuadas. Dichas

64

sales están incluidas dentro del alcance de la presente invención en la medida en que son aceptables para uso veterinario o farmacéutico.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, 5 aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, 10 oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-fosfato/dihidrógeno-fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinafoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, 15 colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar las hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical 20 Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por uno o más de tres procedimientos.

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseados;

25 (ii) retirando un grupo protector lábil frente a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I), o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con



un ácido o base adecuados o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones normalmente se llevan a cabo en solución. La sal resultante se puede hacer precipitar y recoger por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir en una sucesión de estados sólidos que van desde completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular, y dependiendo de la temperatura puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente dichos materiales no dan
- 10 patrones de difracción de rayos X distintivos, y aunque presentan las propiedades de un sólido se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de las propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura
- 15 interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales cuando se calienten suficientemente también presentarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ("punto de fusión").

- 20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" en el presente documento se usa para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando dicho disolvente es agua.

- 25 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, hidratos de canal o hidratos coordinados con ion metálico, véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los

que las moléculas de agua están aislados del contacto directo entre ellas por interposición de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua están en canales de retícula donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con ion metálico, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente unidos, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En dichos casos, la norma será la no estequiometría.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, p. ej., D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

También están incluídoa en el alcance de la invención los complejos multicomponente (distintos de las sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y cocristales. Los últimos se definen normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí por interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes, o por molienda física de los componentes juntos, véase *Chem. Commun.*, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos multicomponente, véase *J. Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto 1975).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y

29

el verdadero estado líquido (sea fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como "anfifílicos" y están sustituidos por moléculas que tienen un grupo de cabeza polar iónico (tales como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tales como $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edition (Edward Arnold, 1970).

10 En lo sucesivo todas las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a las sales, solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de sales de los mismos.

15 En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se selecciona cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, CN y CF_3 . Más preferiblemente al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es CN y al menos dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son H. Todavía más preferiblemente, R^1 y R^4 son H, uno de R^2 y R^3 es H y el otro es CN, y R^5 se selecciona de F, Cl, Br y CF_3 .

20 En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^4 y R^5 se selecciona cada uno independientemente de H, halógeno y CF_3 y uno de R^2 y R^3 es CN y el otro se selecciona de H y CN.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R^1 y R^4 son cada uno H, y R^5 se selecciona de Cl, Br y CF_3 .

25 En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se selecciona cada uno independientemente de H, CN y CF_3 .

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^2 y R^4 son cada uno H.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R^3 es CN.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R⁵ es CF₃.

Los compuestos preferidos en particular de acuerdo con la fórmula (I) incluyen:

- N*-{1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,
- 5 *N*-{(1*R*)-1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,
- N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,
- N*-[2-(2-cloro-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,
- 10 *N*-[2-(2-cloro-5-cianofenoxi)-(1*R*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,
- N*-[2-(2-cloro-5-cianofenoxi)-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,
- N*-{1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,
- 15 *N*-{(1*R*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,
- N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,
- N*-{2-[2-cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,
- 20 *N*-{2-[2-cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-(1*R*)-1-ciano-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,
- N*-{2-[2-cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,
- 25 *N*-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,
- N*-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-(1*R*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,
- N*-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-

69

pentafluorotiobenzamida,

N-{(1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-4-

pentafluorotiobenzamida,

N-{(1*R*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-4-pentafluorotio-

5 benzamida, y

N-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-4-pentafluorotio-

benzamida, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro compuesto preferido de acuerdo con la fórmula (I) es:

N-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-4-pentafluorotio-

10 benzamida y sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo aceptable en farmacia, veterinaria o agricultura, o un solvato (incluyendo hidrato) aceptable en farmacia, veterinaria o agricultura de cualquier entidad, como se ilustra a continuación.

15 Será evidente para el experto en la materia que puede ser necesario proteger y desproteger grupos funcionales sensibles durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto se puede lograr por procedimientos convencionales, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" de TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), y referencias citadas en el mismo.

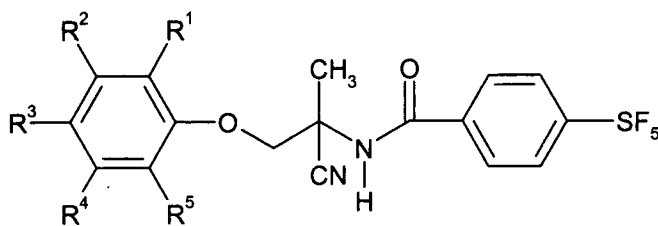
20 Los siguientes procedimientos ilustran los procedimientos sintéticos generales que se pueden adoptar con el fin de obtener los compuestos de la invención.

Cuando uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 contienen grupos funcionales reactivos, entonces se puede proporcionar protección adicional de acuerdo con procedimientos estándar durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I). En los
25 procedimientos descritos a continuación, para todos los precursores sintéticos usados en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido para la fórmula (I), se pretende que incluyan opcionalmente variantes adecuadamente protegidas, P^1 , P^2 P^3 ,

20

P⁴ y P⁵. Dichos grupos protectores adecuados para estos grupos funcionales se describen en las referencias listadas en el presente documento, y el uso de estos grupos protectores cuando sean necesarios, va específicamente dirigido a estar en el alcance de los procedimientos descritos en la presente invención para producir 5 compuestos de fórmula (I) y sus precursores. Cuando se usan grupos protectores adecuados, será necesario eliminarlos después para dar los compuestos de fórmula (I). La desprotección se puede realizar de acuerdo con procedimientos estándar que incluyen los descritos en las referencias listadas en el presente documento.

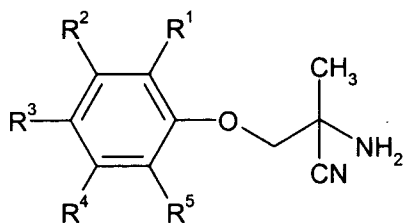
1. Síntesis de compuestos de fórmula (I)



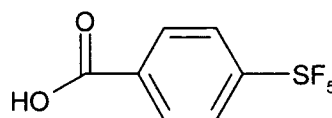
(I)

1.1. Formación del enlace amida

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, son como se definen para la fórmula (I), se pueden sintetizar por el acoplamiento de aminonitrilos de fórmula (II), en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para la fórmula (I), con 15 el ácido de fórmula (III), o derivados de ácido activados de forma adecuada tales como haluros de acilo, ésteres o anhídridos.



(II)



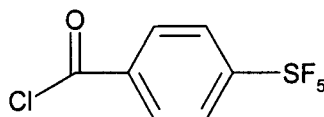
(III)

Los expertos en la materia reconocerán que se pueden usar muchas condiciones de reacción estándar de la bibliografía para realizar dicha formación de

Handwritten mark resembling a stylized 'A' or '2'.

amida, algunas se revisan en "Amide bond formation and peptide coupling" C.A.G.N.

Montalbetti y V. Falque, *Tetrahedron*, 2005, 61, 10827-10852.

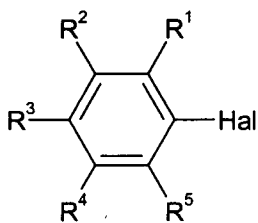


(IV)

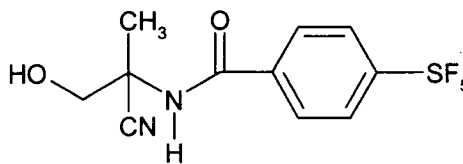
Por ejemplo, los aminonitrilos de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con el
 5 cloruro de ácido de fórmula (IV) en un disolvente aprótico dipolar, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, a temperatura reducida, normalmente a 0°C de 2 a 24 horas. Alternativamente, el ácido de fórmula (III) se puede hacer reaccionar con aminonitrilos de fórmula (II), en un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida en presencia de tetrafluoroborato de
 10 O-(etoxicarbonil)cianometilenamino-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, y en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, a temperatura reducida, normalmente 0°C durante 2 a 24 horas, en una atmósfera inerte.

1.2. Desplazamiento nucleófilo de haluros de arilo

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se
 15 definen para la fórmula (I), también se pueden sintetizar por reacción del alcohol de fórmula (V) con haluros de arilo de fórmula (VI) en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para la fórmula (I) y Hal = flúor o cloro, preferiblemente flúor.



(VI)



(V)

Por ejemplo, se añade *terc*-butóxido de potasio a temperatura reducida,
 20 normalmente 0°C, a una solución del compuesto de fórmula (V) y compuestos de

RN

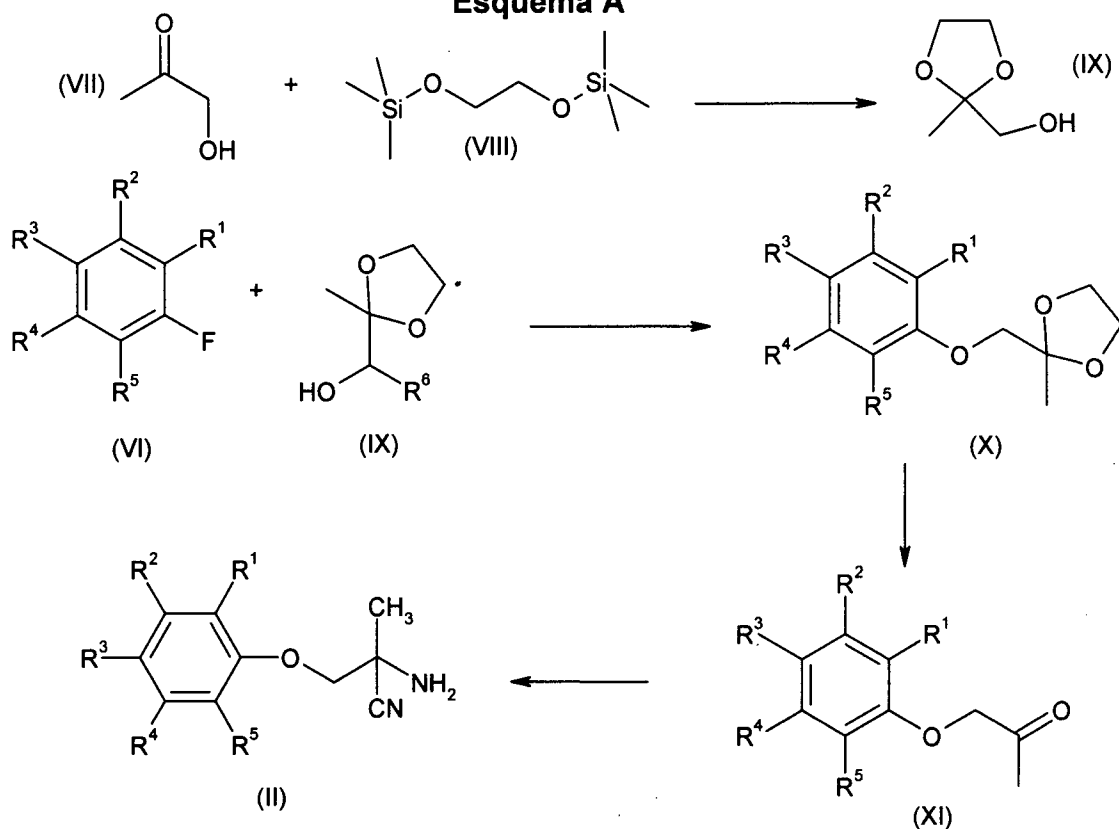
fórmula (VI) en un disolvente dipolar aprótico, tal como tetrahidrofurano, seguido de reacción a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado, normalmente 16 - 24 horas, opcionalmente en atmósfera de nitrógeno. Alternativamente, se añade *terc*-butóxido de potasio a temperatura ambiente a una
5 solución de compuestos de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VI) en un disolvente dipolar aprótico, tal como tetrahidrofurano, seguido de reacción a temperaturas en el intervalo de 55°C - 75°C, normalmente 65°C durante un periodo de tiempo prolongado, normalmente 16 - 24 horas, opcionalmente en atmósfera de nitrógeno. Se pueden usar otras bases tales como hidruro de sodio en disolventes adecuados, normalmente N,N-
10 dimetilformamida, opcionalmente en una atmósfera inerte. Alternativamente, se añade *terc*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano a una solución del compuesto de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VI) en dimetilsulfóxido seguido por reacción a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado, normalmente 16 - 24 horas, opcionalmente en atmósfera de nitrógeno. Cuando se usan algunos fluoruros
15 de arilo de fórmula (VI), en la que Hal = fluor, se requiere dimetilsulfóxido anhidro para esta reacción.

Los enantiómeros individuales del alcohol de fórmula (V) se pueden obtener a partir del racemato por HPLC quiral usando condiciones cromatográficas estándar de la bibliografía. Por ejemplo, usando mezclas de metanol/etanol/hexano como
20 eluyentes en una columna de 500 mm x 50 mm DI Chiralcel AD-H 5 µm con un caudal de 50 ml/min. Estos enantiómeros de fórmula (V) también se pueden usar en la reacción de desplazamiento nucleófilo para dar enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (I).

Para esta reacción, cuando se usan los compuestos de fórmula (VI), en la que
25 Hal = flúor y uno o más de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ también son flúor, entonces cada átomo de flúor individual es susceptible de sustitución dando mezclas de regioisómeros.

1.3. Síntesis de aminonitrilos de fórmula (II)

Esquema A



Los compuestos de fórmula (II) en la que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ y R^5 son como se definen para la fórmula (I) se pueden sintetizar como se muestra en el esquema A.

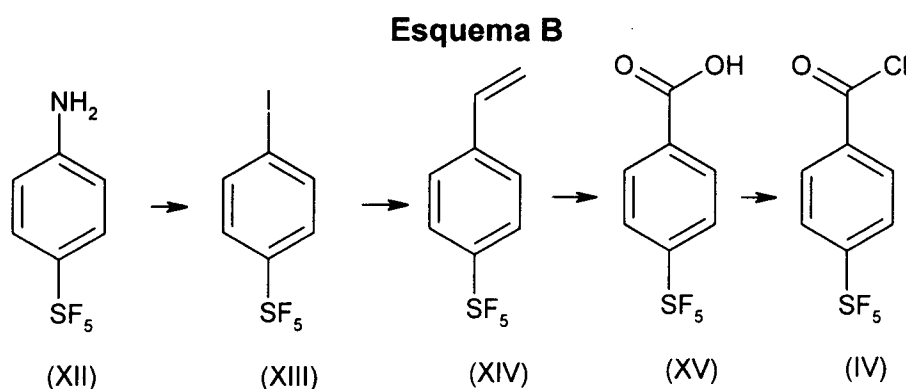
La hidroxiacetona de fórmula (VII) se puede proteger en forma del etilencetal de fórmula (IX) por reacción con 1,2-bis(trimetilsililo)etano, el compuesto de fórmula (VIII) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en un disolvente dipolar aprótico anhidro, tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 10 - 30 horas, normalmente 18 horas. Los compuestos de fórmula (X), en la que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ y R^5 son como se definen para la fórmula (I), se pueden sintetizar por reacción del etilencetal de fórmula (IX) con los fluoruros de arilo de fórmula (VI). Por ejemplo, se añade *tert*-butóxido de potasio a temperatura reducida, normalmente 0°C , a una solución de compuestos de fórmula (IX) y compuestos de fórmula (VI) en un disolvente dipolar aprótico, tal como tetrahidrofurano, seguido de reacción a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado, normalmente 16 - 24 horas,

opcionalmente en atmósfera de nitrógeno. Los cetales de fórmula (X) se pueden desproteger para dar las fenoxicetonas de fórmula (XI) por calentamiento a reflujo en acetona en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido clorhídrico 2 M, durante periodos que van de 15 - 30 horas, normalmente 20 horas. Los aminonitrilos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de las cetonas de fórmula (XI) usando las condiciones estándar de la síntesis de Strecker de la bibliografía. Por ejemplo, las cetonas de fórmula (XI) se pueden hacer reaccionar con cloruro amónico en amoniaco metanólico a temperatura ambiente durante 15 - 45 minutos seguido de la adición de cianuro de sodio y continuación de la reacción a temperatura ambiente durante 15 - 70 horas.

Los aminonitrilos de fórmula (II) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula (I) tienen un solo estereocentro en alfa al nitrilo, siempre que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 no tengan estereocentros. Dichos compuestos se pueden preparar estereoquímicamente puros usando una variedad de síntesis asimétricas de Strecker de la bibliografía. Algunos de estos procedimientos se describen en *Org. Letters*, 2000, 2, 6, 867-870; *Tetrahedron – Asymmetry* 2001, 12, 1147-1150; *J. Amer. Chem. Soc.* 2003, 125, 5634-5635; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1998, 120, 5315-5316; *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 33, 5839-5840; y *Org. Letters*, 2004, 5, 26, 5027-5029.

1.4. Cloruro de ácido de fórmula (IV)

El cloruro de 4-pentafluorotiobenzóilo se puede preparar de acuerdo con el esquema B.



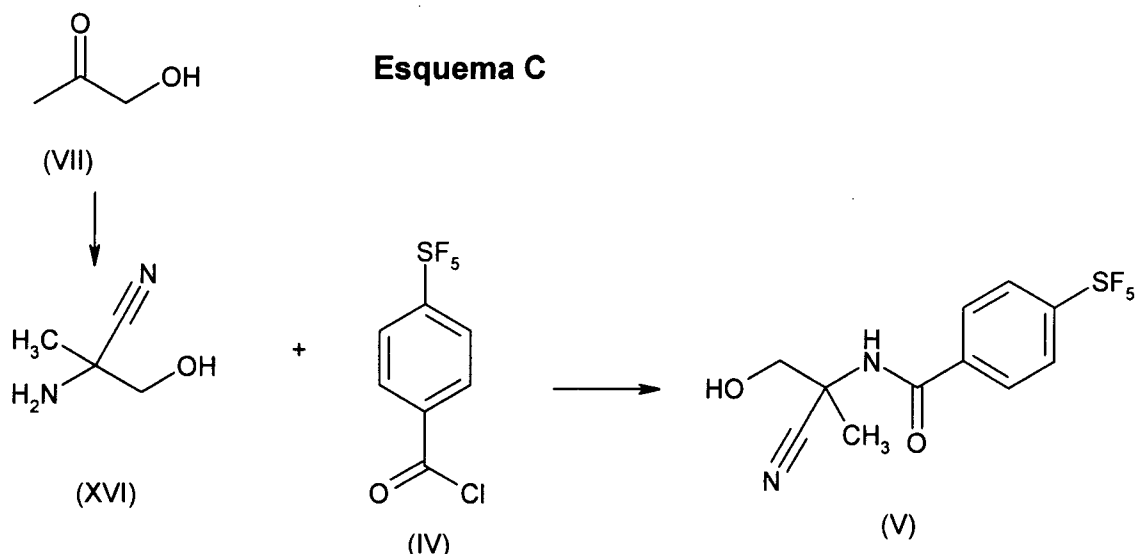
El 1-yodo-4-(pentafluorotio)benzeno, el compuesto de fórmula (XIII), se puede preparar por reacción de la sal de diazonio formada por reacción de la 4-(pentafluorotio)anilina con nitrito sódico en ácido clorhídrico acuoso, con yoduro de potasio. La sal de diazonio se forma preferiblemente a 0°C; la posterior yodación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante un periodo de 18 - 60 horas. El alqueno de fórmula (XIV) se puede preparar por reacción del compuesto de yodo de fórmula (XIII) con tributil(vinil)estaño usando un catalizador de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida a 100°C, en atmósfera de nitrógeno, durante 1 - 5 horas, normalmente 1,5 horas. El ácido de fórmula (XV) se puede preparar por oxidación del alqueno de fórmula (XIV) usando, por ejemplo, peryodato de sodio en una mezcla de disolventes de acetonitrilo/tetracloruro de carbono/agua en presencia de un catalizador de hidrato de cloruro de rutenio (III), en una atmósfera inerte, a temperatura ambiente durante 1 - 20 horas. El cloruro de ácido de fórmula (IV) se puede preparar a partir del ácido de fórmula (XV) usando los procedimientos de la bibliografía bien conocidas para los expertos en la materia. Normalmente, calentando con exceso de cloruro de tionilo a 65°C durante 2 - 4 horas.

El ácido de fórmula (XV) se puede preparar directamente a partir del compuesto de fórmula (XIII) por reacción de dióxido de carbono con una especie organometálica generada a partir de (XIII); por ejemplo usando cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente aprótico anhidro tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (XV) y (IV) también se pueden obtener en el comercio.

1.5. Síntesis del amidoalcohol de fórmula (V)

26



El amidoalcohol de fórmula (V) se puede preparar como se muestra en el esquema C. El aminonitrilo de fórmula (XVI) se puede preparar a partir de la hidroxiacetona de fórmula (VII) usando condiciones estándar de síntesis de Strecker de la bibliografía. Por ejemplo, la hidroxiacetona se puede hacer reaccionar con

5 cloruro amónico en amoniaco metanólico a temperatura ambiente durante 15 - 45 minutos seguido de la adición de cianuro de sodio y continuando la reacción a temperatura ambiente durante 15 - 25 horas. La amida de fórmula (V) se puede preparar por la reacción del cloruro de ácido de fórmula (IV), con el aminonitrilo de

10 fórmula (XVI). Por ejemplo, el aminonitrilo de fórmula (XVI) se puede hacer reaccionar con cloruros de ácido de fórmula (IV), en la que R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} , en un disolvente dipolar aprótico, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, a temperatura reducida, normalmente 0°C durante 2 a 24 horas.

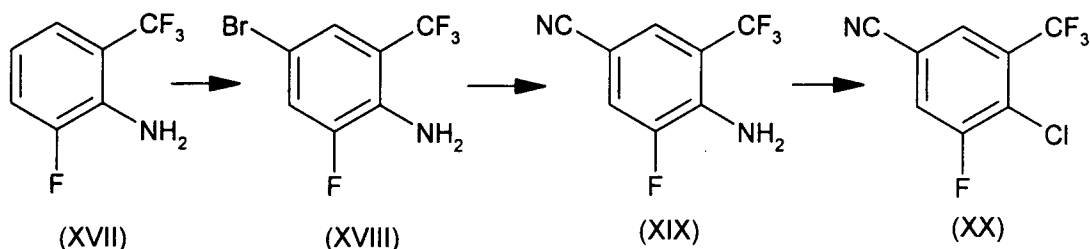
1.6. Haluros de arilo de fórmula (VI)

15 La mayoría de los haluros de arilo de fórmula (VI) están disponibles en el comercio o se pueden preparar por procedimientos estándar de la bibliografía que conocen bien los expertos en la materia. Los siguientes ejemplos ilustran algunas conversiones sintéticas satisfactorias y no representan una lista exhaustiva.

La 4-ciano-2-fluorobenzamida se puede preparar por amonólisis del ácido 4-

ciano-2-fluorobenzoico usando hidróxido amónico acuoso (35%) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de 1,1'-dicarbonildiimidazol. El 2-fluorotereftalonitrilo se puede preparar a partir de 4-ciano-2-fluorobenzamida por reacción con cloruro de paladio (II) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a temperaturas en el intervalo de 30-60°C, normalmente 50°C, durante 15 - 30 horas, normalmente 24 horas. El 4-fluoroisoftalonitrilo se puede preparar a partir de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo por reacción con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en solución acuosa a 50°C durante varias horas, normalmente 5 horas.

Esquema D



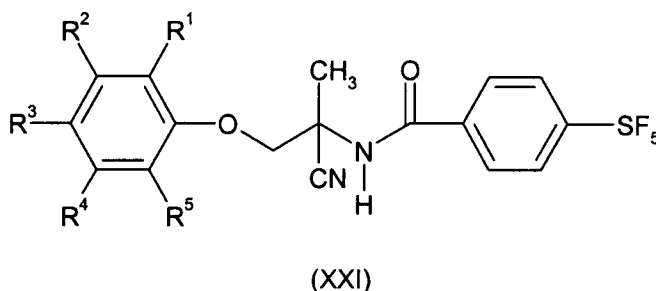
El esquema D muestra la preparación de 4-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo, compuesto (XX). El compuesto (XVIII) se puede preparar por bromación del 2-amino-3-fluorobenzotrifluoruro usando N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de cloruro de hierro (III). El nitrilo (XIX) se puede preparar a partir del compuesto (XVIII) por reacción con cianuro de sodio en un disolvente adecuado, tal como 1-metil-2-pirrolidinona, en presencia de bromuro de níquel (II), por calentamiento en un horno microondas (modelo normal CEM 300 W) a 160°C durante varias horas, normalmente 6 horas. El compuesto (XIX) se puede convertir en el compuesto (XX) por condiciones de Sandmeyer estándar usando nitrito de *tert*-butilo y cloruro de cobre (I).

El 5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo se puede preparar a partir del 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo por calentamiento en metanol a 60°C, en atmósfera de monóxido de carbono, en presencia de una base, tal como trietilamina, y un catalizador adecuado,

normalmente [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II).

2. Interconversiones de grupos funcionales

Los sustituyentes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , que son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), en los compuestos de fórmula (I) o compuestos de fórmula (V), se pueden convertir, cuando sea químicamente posible, en otros sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 como se han definido para los compuestos de fórmula (I).



Los compuestos de fórmula (I), en la que uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $R^5 = -C(O)NH_2$ se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (XXI), en la que uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $R^5 = -C(O)OH$ usando procedimientos estándar de la bibliografía. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden usar muchas condiciones de reacción estándar de la bibliografía para realizar dicha formación de amida; algunos de ellos se revisan en "Amide bond formation and peptide coupling" C.A.G.N. Montalbetti y V. Falque, *Tetrahedron*, 2005, 61, 10827-10852.

Los ácidos de fórmula (XXI) en la que uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^5 = C(O)OH$ y los otros de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar a partir de los correspondientes ésteres alquílicos por reacción con monohidrato de hidróxido de litio en tetrahidrofurano:agua (1:1) a temperatura ambiente durante toda una noche. Los ácidos se pueden convertir en ésteres metílicos por reacción con diazometano o (trimetilsilil)diazometano.

Los ésteres de alquilo de fórmula (XXI) en la que uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^5 = -C(O)O$ -alquilo, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de bromo por carbonilación catalizada por Pd usando monóxido de carbono en presencia

2

de alcoholes en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. Estos ésteres se pueden convertir directamente en amidas usando procedimientos de la bibliografía conocidos para los expertos en la materia.

Estos compuestos de bromo también pueden experimentar una variedad de reacciones de acoplamiento con organometálicas. Para estas reacciones, otros grupos funcionales sensibles en cualquier otra parte de la molécula pueden necesitar protección adecuada. Por ejemplo, la litiación usando butil-litio en disolventes apróticos, tales como tetrahidrofurano, en una atmósfera inerte, da especies de aril-litio intermedias que se pueden hacer reaccionar con ésteres cloroformiato para dar compuestos de fórmula (I) o compuestos de fórmula (V), en los que uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 = -COOMe.

Los expertos en la materia también observarán que, en algunos de los procedimientos descritos, se puede variar el orden de las etapas sintéticas usadas y dependerá, entre otros, de factores tales como la naturaleza de los otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de los productos intermedios clave, y la estrategia de grupos protectores (si la hay) que se va a adoptar. Claramente, dichos factores también influirán en la elección del reactivo a usar en dichas etapas sintéticas.

El experto en la materia observará que los compuestos de la invención se podrían hacer por otros procedimientos distintos a los descritos en el presente documento, adaptando los procedimientos descritos en el presente documento y/o adaptando los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo la técnica descrita en el presente documento, o usando libros de texto estándar, tales como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores).

Hay que entender que los procedimientos de transformaciones sintéticas mencionados en el presente documento son sólo ilustrativos y que se pueden llevar a cabo en diferentes secuencias con el fin de que los compuestos deseados se puedan

unir de forma eficaz. El químico experto aplicará su criterio y experiencia para dar con la secuencia de reacciones más eficaz para la síntesis de un compuesto objetivo dado.

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad antiparasitaria y por lo tanto son útiles en el control de infestaciones por parásitos en animales huésped.

- 5 El parásito puede ser un endoparásito, tal como un helminto, o un ectoparásito, tal como un artrópodo.

- Los ejemplos de helmintos incluyen parásitos del filo platelmintos (tales como cestodos y trematodos; p. ej. *Fasciola* spp.; *Fascioloides* spp.; *Paramphistomum* spp.; *Dicrocoelium* spp.; *Eurytrema* spp.; *Ophisthorchis* spp.; *Fasciolopsis* spp.; *Echinostoma* spp.; *Paragonimus* spp.) y el filo Nematodos (tales como nematodos filariales, nematodos intestinales y tisulares; p. ej. *Haemonchus* spp.; *Ostertagia* spp.; *Cooperia* spp.; *Oesphagastomum* spp.; *Nematodirus* spp.; *Dictyocaulus* spp.; *Trichuris* spp.; *Toxocara* spp.; *Toxascaris* spp.; *Trichinella* spp.; *Dirofilaria* spp.; *Ancylostoma* spp.; *Necator* spp.; *Strongyloides* spp.; *Capillaria* spp.; *Ascaris* spp.; *Enterobius* spp.; y *Trichostrongylus* spp.).
- 10
- 15

- Los ejemplos de artrópodos incluyen acarina, incluyendo garrapatas (p. ej. *Ixodes* spp., *Boophilus* spp. p. ej. *Boophilus microplus*, *Amblyomma* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp. p. ej. *Rhipicephalus appendiculatus*, *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ornithodoros* spp. (p. ej. *Ornithodoros moubata*)), ácaros (p. ej. *Damalinia* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes* spp. p. ej. *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., *Eutrombicula* spp.); dípteros (p. ej. *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Muscidae* spp. p. ej. *Stomoxys calcitrans* y *Haematobia irritans*, *Hypoderma* spp., *Gastrophilus* spp., *Simulium* spp.); hemípteros (p. ej. *Triatoma* spp.); fitrípteros (p. ej. *Damalinia* spp., *Linognathus* spp.); sifonápteros (p. ej. *Ctenocephalides* spp.); dictiópteros (p. ej. *Periplaneta* spp., *Blatella* spp.) y hemenópteros (p. ej. *Monomorium pharaonis*).
- 20
- 25

Los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles para el control de las infestaciones por helmintos.

41

El animal huésped puede ser un mamífero o no mamífero, tal como un pájaro o un pez. Cuando el animal huésped es un mamífero, puede ser un ser humano o un mamífero no humano. Los mamíferos no humanos incluyen animales de ganadería y animales de compañía, tales como ganado, ovejas, cabras, equinos, cerdos, perros y
5 gatos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier vía adecuada. Los ejemplos de vías de administración adecuadas incluyen la administración oral, tópica y parenteral. La elección de la vía dependerá de la especie del animal huésped y de la naturaleza de la infestación por parásitos. Por ejemplo, se
10 puede preferir la administración oral en el caso de un huésped humano o animal de compañía, o para el tratamiento de endoparásitos, mientras que puede ser más conveniente la administración tópica para el tratamiento de un número grande de animales de ganadería tales como rebaños de ganado.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar solos o en una
15 formulación adecuada para el uso específico previsto. En general, se administrarán como una formulación asociados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto de los componentes activos. La elección del excipiente en gran medida dependerá de factores tales como el modo de administración
20 particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos, por ejemplo, de dispersiones secadas por atomización o producidas extrusión en estado fundido- o nanomolienda. Se pueden obtener, por
25 ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas (por ejemplo, películas de disolución rápida o mucoadhesivas) por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización o secado por atomización, o secado por evaporación. El secado por microondas o radiofrecuencia se puede usar para este propósito.

52

Los procedimientos mediante los cuales se pueden administrar los compuestos de fórmula (I) incluyen la administración oral mediante cápsula, bolo, comprimido, polvos, pastillas, chicles, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, películas, pulverizadores o formulación líquida. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, pociones y elixires. Dichas formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas blandas o duras y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre. Las pociones orales se preparan normalmente por disolución o suspensión del principio activo en un medio adecuado.

Por lo tanto, las composiciones útiles para administración oral se pueden preparar mediante mezcla del principio activo con un diluyente finamente dividido y/o agente disgregante y/o aglutinante, y/o lubricante etc. adecuados. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Para las formas de dosificación oral, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde un 1% en peso hasta un 80% en peso de la forma de dosificación, más habitualmente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Los ejemplos de disgregantes adecuados para usar en el presente documento incluyen almidón-glicolato sódico, carboximetil-celulosa de sodio, carboximetil-celulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes en general se usan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los ejemplos de aglutinantes adecuados para usar en el

g

presente documento incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa. Los ejemplos de diluyentes incluyen lactosa (monohidrato, monohidrato secado por atomización, 5 anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

Las formulaciones orales también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril-sulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes 10 tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los agentes deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil-fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril- 15 sulfato de sodio. Los lubricantes en general comprenden de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Los comprimidos de ejemplo contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de 20 diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

La formulación de los comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 25 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía tópica en la piel, es decir por vía dérmica o transdérmica. Los compuestos también se pueden administrar por la mucosa o membranas mucosas. Las formulaciones típicas para este

fu

- propósito incluyen formulaciones de vestido, formulaciones aplicadas con cuentagotas, formulaciones de inmersión, de pulverización, espuma, champú, polvo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos pulverulentos, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y
- 5 microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración, véase por ejemplo, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958 de Finnin y Morgan (octubre 1999). Las formulaciones vestido o de aplicación con cuentagotas se pueden preparar
- 10 disolviendo el principio activo en un vehículo transportador líquido aceptable tal como butildigol, parafina líquida o un éster no volátil, opcionalmente con adición de un componente volátil tal como propan-2-ol. Alternativamente, las formulaciones de vertido, de aplicación con cuentagotas o de pulverización se pueden preparar por encapsulación, para dejar un residuo del agente activo en la superficie del animal.
- 15 Las formulaciones inyectables se pueden preparar en forma de una solución estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados
- 20 de ácidos grasos de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y glicerol formal. Las formulaciones se preparan por disolución o suspensión del principio activo en el vehículo líquido de modo que la formulación final contenga de 0,01 a 10% en peso del principio activo. Estas formulaciones pueden ser autoconservantes, autoesterilizantes o pueden ser no estériles a las que se les pueden
- 25 añadir opcionalmente conservantes.

De forma igualmente adecuada los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía parenteral, o por inyección directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Las vías adecuadas para administración

parenteral incluyen la intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea.

Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyector de aguja (incluyendo microaguja), inyector sin aguja y técnicas de infusión.

- 5 formulaciones parenterales normalmente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tampón (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, se pueden formular de forma más adecuada en forma de una solución no acuosa estéril o como una forma en polvo seco para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua
- 10 estéril sin pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar que conocen bien los expertos en la materia. La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar usando técnicas de formulación adecuadas, tales
- 15 como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Dichas formulaciones se preparan de una forma convencional de acuerdo con la práctica médica o veterinaria estándar.

- Estas formulaciones variarán con respecto al peso del compuesto activo contenido en las mismas, dependiendo de la especie del animal huésped que se va a
- 20 tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped. Para la administración parenteral, tópica y oral, los intervalos de dosis típicos del principio activo son de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente el intervalo es de 0,1 a 10 mg por kg.

- Las formulaciones pueden ser de liberación inmediata o estar diseñadas para
- 25 tener un perfil de liberación controlada o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen las formulaciones que tienen una liberación retardada, sostenida, pulsada, dirigida o programada. Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de EE.UU.

nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se pueden encontrar en Verma y col. *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). El uso de chicle para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

- 5 Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administrar como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas de fármacos y microesferas de PGLA.

- 10 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar a un animal no humano junto con la alimentación y para este propósito se puede preparar un aditivo alimentario concentrado o una premezcla para mezclar con el alimento normal del animal.

- Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar ventajosamente combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, pero sin limitar, agentes antiparasitarios adicionales.
- 15

Los ejemplos de agentes antiparasitarios que se pueden usar combinados con los compuestos de fórmula (I) incluyen agentes antihelmínticos, fasciolicidas y ectoparasitocidas.

- 20 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan combinados con un segundo agente antihelmíntico. Dicha combinación puede reducir la probabilidad de desarrollo de resistencia. Otros agentes antihelmínticos adecuados incluyen:

- compuestos de tipo lactonas macrocíclicas (tales como ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina, milbemicina y derivados de milbemicina tales como los descritos en los documentos EP-357460, EP-444964 y EP-594291, y derivados de avermectina/milbemicina semisintéticos y biosintéticos tales como los descritos en los
- 25

62

documentos US-5015630, WO-9415944 y WO-9522552);

- bencimidazoles (tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol y parbendazol);

- imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas (tales como tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel o morantel);

- derivados y análogos de agentes antihelmínticos de tipo paraherquamida/marcfortina, en particular 2-desoxoparaherquamida;

- nitroscanato;

- oxazolinas antiparasitarias (tales como las descritas en los documentos US- 5478855, US-4639771 y DE-19520936);

- derivados y análogos de la clase general de los agentes antiparasitarios de dioxomorfolina como se describe en el documento WO-9615121; y

- depsipéptidos cíclicos (tales como los descritos en los documentos WO-9611945, WO-9319053, WO-9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP- 382173 y EP-503538, y en particular emodepsido).

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se usan combinados con un agente antihelmíntico de tipo lactona macrocíclica seleccionado de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemicina oxima.

En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se usan combinados con un agente antihelmíntico de tipo bencimidazol seleccionado de albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol y parbendazol.

En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se usan combinados con un agente antihelmíntico seleccionado de tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel y morantel.

En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se usan combinados con derivados y análogos de agentes antihelmínticos de la clase

48

paraherquamida/marcfortina, en particular 2-desoxoparaherquamida.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan combinados con un antiplatelmíntico, por ejemplo, un fasciolicida. Los agentes adecuados incluyen closantel, triclabendazol, clorsulón, rafoxanida, niclosamida, 5 praziquantel y epsiprantel.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan combinados con un agente ectoparasitícida. Los agentes adecuados incluyen:

- arilpirazoles (tales como fipronil, piriprol, pirafluprol y similares);
- piretroides;
- 10 - organofosfatos;
- reguladores del crecimiento de insectos (tales como lufenurón y similares);
- insecticidas de tipo espirocetoenol (tales como espiromesifen y similares);
- agonistas de ecdisona (tales como tebufenozida y similares);
- espinosinas (tales como espinosad, espinetoram y similares, en especial 15 espinetoram);
- neonicotinoides (tales como imidacloprid, dinotefuran y similares) y
- otros insecticidas (tales como metaflumizona, flubendiamida, clorantraniliprol, indoxacarb, piridalilo, pirimidifen y pirifluquinazon, en especial metaflumizona, indoxacarb y flubendiamida).

20 En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se usan combinados con un agente ectoparasitícida seleccionado de fipronil, piriprol, pirafluprol, lufenurón, espiromesifen, tebufenozida, tebufenozida, espinosad, espinetoram, imidacloprid, dinotefuran, metaflumizona, flubendiamida, clorantraniliprol, indoxacarb, piridalilo, pirimidifen y pirifluquinazón.

25 Cuando los compuestos de fórmula (I) se usan para tratar una infestación por parásitos en un animal de ganadería, entonces se pueden usar combinados con cualquiera de los agentes normalmente conocidos en la técnica por ser útiles como aditivos alimentarios para dichos animales de ganadería, y que se describen en

4d

manuales tales como "2006 Feed Additive Companion" y "Handbook of Feed Additives 2006". Los agentes adecuados incluyen:

- poliéter ionóforos (tales como lasalocid, monensina, salinomycin, narasin y laidlomycin);

5 - antibióticos (tales como tetraciclinas, bacitracina, tilosina, tiamulina, lincomycin, virginiamycin, antibacterianos de quinolona y carbadox);

- derivados de esteroides (tales como acetato de melengesterol);

- agentes para prevenir o tratar la acidosis ruminal subaguda (tales como bicarbonato de sodio, acarbosa y otros inhibidores de amilasa o glucosidasa);

10 - agentes anabólicos/calidad de la canal (tales como ligandos beta adrenérgicos, incluyendo ractopamina, salbutamol y almeterol); y

- otros complementos (tales como enzimas, minerales y vitaminas).

Los dos componentes se pueden administrar de forma simultánea, secuencial o separada. Cuando los dos componentes se administran de forma secuencial o
15 separada, entonces se pueden administrar ambos por la misma vía, o se pueden administrar por diferentes vías.

Tal como se usa en el presente documento, la administración simultánea significa la administración de ambos componentes al animal huésped en una sola acción, que requiere que los dos componentes sean incorporados en una sola unidad
20 de dosificación, tal como un solo comprimido o una sola solución de vertido.

La administración secuencial significa que la administración de cada componente es una acción separada, pero las dos acciones están ligadas. Por ejemplo, la administración de un comprimido que comprende un componente y un segundo comprimido que comprende el segundo componente se considera que es
25 administración secuencial, incluso si los dos comprimidos se administran al animal huésped al mismo tiempo.

La administración separada se refiere a la administración de cada componente independientemente de los demás.

90

Por conveniencia, puede ser preferible la administración simultánea.

Los dos componentes se pueden presentar en forma de un kit. Dicho kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) y una contiene otro agente antiparasitario más, y medios para mantener dichas composiciones por separado, tales como un recipiente, botella dividida o envase de lámina de aluminio dividida. Un ejemplo de dicho kit es el envase blister familiar usado para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones por separado a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas una frente a otras. Para ayudar al cumplimiento, normalmente el kit comprende normas para la administración y puede estar dotado de lo que se llama un recordatorio.

15 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I).

En los siguientes detalles experimentales, los datos de espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron usando espectrómetros Varian Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 20 300MHz, Bruker AM 250MHz o Varian T60 MHz, siendo los desplazamientos químicos observados coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos de RMN se mencionan en ppm a campo debajo de la señal del tetrametilsilano. En los siguientes ejemplos, cuando se indica que el ejemplo es una mezcla de diastereoisómeros, entonces las integrales de RMN mostradas se refieren a la relación 25 relativa de integrales del desplazamiento químico mencionado. Los datos de espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Finnigan ThermoQuest Aqa, un espectrómetro Waters micromass ZQ, o un espectrómetro Hewlett Packard GCMS System Modelo 5971. Los iones calculados y observados mencionados se refieren a la

composición isotópica de menor masa. HPLC significa cromatografía líquida de alto rendimiento. Temperatura ambiente significa 20 a 25°C. Cuando en un ejemplo se indica que es una mezcla de regioisómeros, los datos biológicos se refieren a una mezcla de compuestos con las relaciones indicadas.

- 5 Cuando la fuente de un simple precursor no se especifica, estos compuestos se pueden obtener a partir de proveedores comerciales o de acuerdo con procedimientos de la bibliografía. A continuación se da una lista de proveedores comerciales para dichos compuestos:

Sigma-Aldrich, P O Box 14508, St. Louis, MO, 63178, EE.UU.

- 10 Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK13 7RY, Reino Unido

Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA, 01835, EE.UU.

Apollo Scientific Ltd., Whitefield Rd., Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR, Reino Unido

- 15 Fluka Chemie GmbH, Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, Suiza

ChemPur GmbH, Rueppurrer Str. 92, Karlsruhe, D-76137, Alemania

Ensayo biológico

- 20 Se usa el ensayo de *Haemonchus contortus* L3 (HcL3) para medir las actividades biológicas de los compuestos reivindicados. El ensayo implica la realización de pruebas in vitro frente a *H. contortus* llevado a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento general.

- 25 Se recogieron larvas de HcL3 de ovejas infectadas, y después de limpiarlas se almacenaron en agua a 12°C durante hasta un mes. Las larvas infecciosas viables se exuvieron usando hipoclorito al 10% en solución salina equilibrada con Tyrodes con glucosa que contenía antibióticos y se volvieron a suspender en medio basal (bacto-triptona 20 g/l, extracto de levadura 5 g/l, glucosa 57 g/l, hidrógeno-ortofosfato de dipotasio 0,8 g/l, dihidrógeno-ortofosfato de potasio 0,8 g/l y Hepes 2 µM con

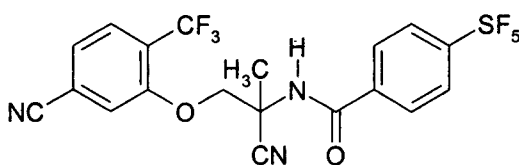
92

antibióticos). Se añadieron 95 µl de suspensión de gusano a cada pocillo de una placa de 96 pocillos.

Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido para dar una solución madre de trabajo de 20 mg/ml. La concentración de la solución madre se diluyó 1:10 en medio Basal para dar 2,0 mg/ml (DMSO al 10%). Se añadieron 5 µl de la solución madre de compuesto a la suspensión de gusano para dar una concentración final de 100 µg/ml. Las placas se sellaron con película sensible a la presión y se incubaron a 37°C. Se hicieron observaciones a las 2 h, 24 h, 48 h, 72 h y 4 días después del tratamiento usando un microscopio invertido. Se registró actividad si había muerto o había sido afectada de forma adversa una proporción significativa de los gusanos, por parte del compuesto, cuando se comparaba con el pocillo de control que contenía DMSO al 1%. Los compuestos se ensayaron inicialmente a 100 µg/ml, a partir de los cuales se obtuvieron las respuestas a la dosis relevantes (100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 µg/ml) en experimentos por duplicado para generar n=2. Los datos se registraron como dosis eficaz mínima (MED).

Ejemplo 1

N-(1-Ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-4-(pentafluorotio)benzamida



Ejemplo 1a (Racemato)

A una solución del compuesto de la preparación 1 (2,2 g, 8,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), a 0°C, se añadió el compuesto de la preparación 2 (2,7 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 2 h, antes de añadir agua (10 ml). A la mezcla se añadió acetato de etilo (25 ml) y se separaron



las dos fases. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio (al 10%, 20 ml), solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se trituró con *terc*-butil-metil-éter y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío dando el compuesto del ejemplo 1a (2,0 g)

MH^+ Experimental 500,0; esperado 500,1

RMN ^1H (CDCl_3): 1,99 - 2,01 (3H), 4,45 - 4,48 (1H), 4,70 - 4,74 (1H), 6,47 - 6,50 (1H), 7,28 - 7,30 (1H), 7,42 - 7,45 (1H), 7,71 - 7,75 (1H), 7,84 - 7,88 (4H)

MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro = 3 $\mu\text{g/ml}$

10 **Síntesis alternativa**

A una solución del compuesto de la preparación 1 (228 mg, 0,8 mmol) y la preparación 3 (210 mg, 0,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), a 0°C, se añadió tetrafluoroborato de *O*-((etoxicarbonil)cianometilenamino)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TOTU, 278 mg, 0,8 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, antes de añadir gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,7 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con agua (20 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (20 ml), agua (20 ml), solución acuosa de ácido cítrico (al 5%, 20 ml) y salmuera (20 ml). La solución se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto del ejemplo 1a (395 mg).

(M-H^+) Experimental 498,1; esperado 498,1

Ejemplo 1b (enantiómero que eluye primero) y Ejemplo 1c (enantiómero que eluye segundo)

El compuesto del ejemplo 1a (240 mg, 0,5 mmol) se disolvió en etanol (8 ml) y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 250 x 20 mm DI Chiralcel AD-H, 5 μm , 12 ml/min) usando metanol : etanol : hexano [10:10:80] como fase móvil. Las fracciones adecuadas se

combinaron y concentraron dando dos productos enantioméricamente puros, el compuesto del ejemplo 1b y el compuesto del ejemplo 1c.

Ejemplo 1b: Tiempo de retención = 14,50 min (columna 250 x 4,6 mm Chiralcel AD-H, 5 μ m, metanol : etanol : hexano [10:10:80], 1 ml/min)

5 MH⁺ Experimental 500,1; esperado 500,1

RMN ¹H (CDCl₃): 2,00 - 2,02 (3H), 4,41 - 4,44 (1H), 4,70 - 4,73 (1H), 6,42 - 6,45 (1H), 7,27 - 7,28 (1H), 7,40 - 7,42 (1H), 7,72 - 7,74 (1H), 7,81 - 7,84 (4H)

MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro = 1 μ g/ml

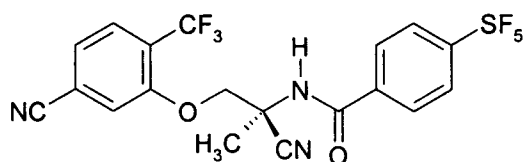
10 Ejemplo 1c: Tiempo de retención = 19,51 min (columna 250 x 4,6 mm Chiralcel AD-H MH⁺, 5 μ m, metanol : etanol : hexano [10:10:80], 1 ml/min)

Experimental 500,1; esperado 500,1

RMN ¹H (CDCl₃): 1,99 - 2,01 (3H), 4,42 - 4,45 (1H), 4,70 - 4,73 (1H), 6,41 - 6,44 (1H), 7,25 - 7,26 (1H), 7,40 - 7,42 (1H), 7,72 - 7,74 (1H), 7,81 - 7,84 (4H)

MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro > 30 μ g/ml

15

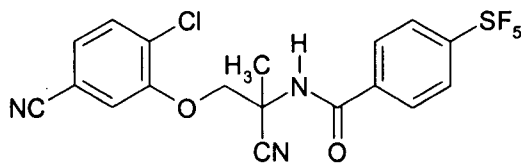


Ejemplo 1c – estereoquímica absoluta determinada por análisis de rayos X de monocristal.

Ejemplo 2

N-[2-(2-Cloro-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

20



A una mezcla del compuesto de la preparación 9 (150 mg, 0,5 mmol) y 4-cloro-3-fluorobenzonitrilo (71 mg, 0,5 mmol), en atmósfera de nitrógeno, se añadió tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se enfrió a 0°C, antes de añadir gota a gota *terc*-

95

butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano, 0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (x2), agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 5 acetonitrilo (2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 60:40 (durante 15 min) a 98:2 (durante 3 min) a 60:40 (durante 1 min)]. Las fracciones adecuadas se concentraron a vacío dando el compuesto del título (72 mg) en forma de una mezcla racémica.

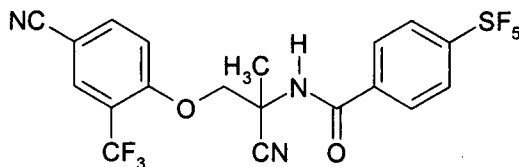
10 MH⁺ Experimental 466,0; esperado 466,0

RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,00 - 2,03 (3H), 4,65 - 4,69 (1H), 4,78 - 4,82 (1H), 7,40 - 7,43 (1H), 7,63 - 7,67 (2H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,10 - 8,14 (2H), 8,56 - 8,60 (1H)

MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro = 1 µg/ml

Ejemplo 3

15 **N-{1-Ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-(pentafluorotio)benzamida**



Ejemplo 3a (Racemato)

A una mezcla del compuesto de la preparación 9 (150 mg, 0,5 mmol) y 4-fluoro-20 3-(trifluorometil)benzonitrilo (86 mg, 0,5 mmol), en atmósfera de nitrógeno, se añadió tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se enfrió a 0°C, antes de añadir gota a gota *tert*-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano, 0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (x2), 25 agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en

metanol (2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μ m, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [55:45 (durante 15 min) a 98:2 (durante 3 min) a 55:45 (durante 1 min)]. Las fracciones adecuadas se concentraron a vacío dando el

5 compuesto del ejemplo 3a (73 mg) en forma de una mezcla racémica.

MH⁺ Experimental 499,9; esperado 500,1

RMN ¹H (*d*₆-Acetona): 1,98 - 2,00 (3H), 4,78 - 4,80 (1H), 4,84 - 4,86 (1H), 7,58 - 7,60 (1H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,08 - 8,12 (4H)

MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro = 1 μ g/ml

10 **Ejemplo 3b (un enantiómero individual)**

A una solución del compuesto de la preparación 20 (2,5 g, 7,6 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (2,2 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), a -10°C, se añadió gota a gota *tert*-butoxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano, 15,1 ml, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 2 h y después se inactivó por

15 adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (Biotage™, cartucho de sílice 65i) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [de 0:100 a 50:50]. Las

20 fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron, y al residuo se añadió acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (40 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en éter dietílico y se volvió a concentrar a vacío dando el compuesto del ejemplo 3b (1,6 g) en forma de un enantiómero individual.

MH⁺ Experimental 499,9; esperado 500,1

25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,98 - 2,00 (3H), 4,46 - 4,48 (1H), 4,79 - 4,81 (1H), 7,12 - 7,14 (1H), 7,81 - 7,86 (5H), 7,89 - 7,90 (1H)

MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro = 1 μ g/ml

Ejemplo 3c (un enantiómero individual)

A una solución del compuesto de la preparación 21 (2,5 g, 7,6 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (2,2 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), a -10°C, se añadió gota a gota *terc*-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano, 15,1 ml, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 2 h y después se inactivó por adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (Biotage™, cartucho de sílice 65M) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [de 0:100 a 50:50]. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron dando el compuesto del título (3,1 g) en forma de un enantiómero individual.

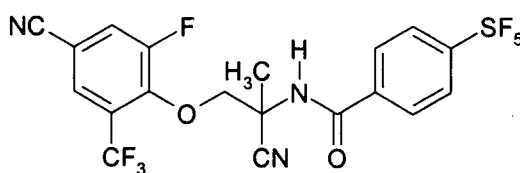
MH⁺ Experimental 499,9; esperado 500,1

RMN ¹H (CDCl₃): 1,98 - 2,00 (3H), 4,48 - 4,50 (1H), 4,79 - 4,81 (1H), 7,13 - 7,15 (1H), 7,82 - 7,87 (5H), 7,88 - 7,90 (1H)

MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro > 30 µg/ml

Ejemplo 4

N-(1-Ciano-2-[4-ciano-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-(pentafluorotio)benzamida



A una solución del compuesto de la preparación 9 (500 mg, 1,5 mmol) y 3,4-difluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (376 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), a 0°C, se añadió gota a gota *terc*-butóxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano, 1,8 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml), agua (20 ml) y

cf

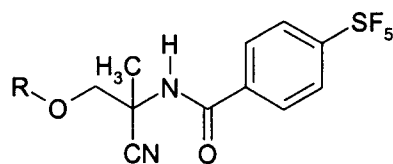
salmuera (20 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μm , 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 60:40 (durante 13 min) a 98:2 (durante 3 min) a 60:40 (durante 1 min)]. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron dando el compuesto del título (123 mg) en forma de una mezcla racémica.

MH^+ Experimental 517,9; esperado 518,1

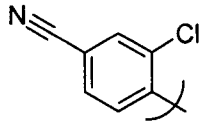
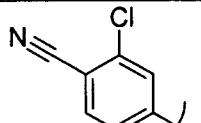
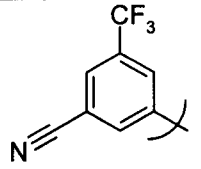
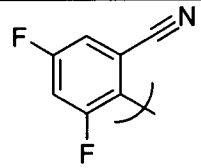
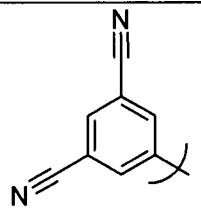
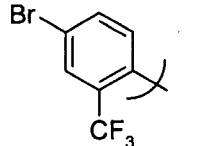
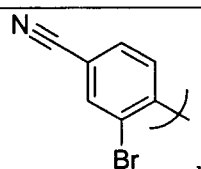
RMN ^1H (d_6 -Acetona): 1,99 - 2,01 (3H), 4,90 - 4,92 (1H), 5,01 - 5,03 (1H), 7,99 - 8,03 (3H), 8,09 - 8,12 (3H)

10 MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro = 3 $\mu\text{g/ml}$

Se prepararon de forma similar:



99

Ejemplo n°	R	Precursor (todos disponibles en el comercio)	MH ⁺ Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED µg/ml
5		3-Cloro-4- fluorobenzonitrilo	465,9 / 466,0	3
6		2-Cloro-4- fluorobenzonitrilo	(M-H ⁺) ⁻ 464,0 / 464,0	3
7		3-Fluoro-5- (trifluorometil)- benzonitrilo	(M-H ⁺) ⁻ 498,0 / 498,1	30
8		2,3,5-Trifluoro- benzonitrilo	(M-H ⁺) ⁻ 465,5 / 466,0	30
9		5-Fluoroisofaltonitrilo	(M-H ⁺) ⁻ 455,0 / 455,1	3
10		4-Bromo-1-fluoro-2- (trifluorometil)benceno	552,9 / 553,0	10
11		3-Bromo-4- fluorobenzonitrilo	509,9 / 510,0	3

100

Ejemplo 5**N-[2-(2-Cloro-4-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,00 - 2,06 (3H), 4,72 - 4,76 (1H), 4,80 - 4,84 (1H), 7,40 - 7,42 (1H), 7,78 - 7,80 (1H), 7,87 - 7,89 (1H), 8,00 - 8,05 (2H), 8,08 - 8,12 (2H), 8,56 - 8,59 (1H)

Ejemplo 6**N-[2-(3-Cloro-4-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,97 - 1,99 (3H), 4,60 - 4,63 (1H), 4,76 - 4,79 (1H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,38 - 7,39 (1H), 7,80 - 7,82 (1H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,08 - 8,11 (2H)

Ejemplo 7**N-{1-Ciano-2-[3-ciano-5-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,99 - 2,01 (3H), 4,65 - 4,68 (1H), 4,80 - 4,83 (1H), 7,75 - 7,77 (1H), 7,79 - 7,82 (2H), 7,99 - 8,02 (2H), 8,10 - 8,13 (2H)

Ejemplo 8**N-[1-Ciano-2-(2-ciano-4,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,01 - 2,04 (3H), 4,82 - 4,84 (2H), 7,47 - 7,50 (1H), 7,57 - 7,60 (1H), 7,99 - 8,03 (2H), 8,09 - 8,12 (2H)

Ejemplo 9**N-[1-Ciano-2-(3,5-dicianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,98 - 2,00 (3H), 4,63 - 4,65 (1H), 4,78 - 4,81 (1H), 7,82 - 7,84 (2H), 7,89 - 7,90 (1H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,09 - 8,12 (2H)

Ejemplo 10**N-[2-[4-Bromo-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

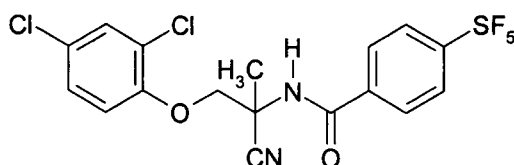
RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,98 - 2,01 (3H), 4,61 - 4,63 (1H), 4,74 - 4,77 (1H), 7,35 - 7,38 (1H), 7,78 - 7,82 (2H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,06 - 8,09 (2H)

Ejemplo 11

101

N-[2-(2-Bromo-4-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ^1H (CD_3OD): 1,95 - 1,98 (3H), 4,57 - 4,60 (1H), 4,65 - 4,68 (1H), 7,21 - 7,23 (1H), 7,70 - 7,72 (1H), 7,94 - 8,01 (5H)

Ejemplo 12**5 N-[1-Ciano-2-(2,4-diclorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

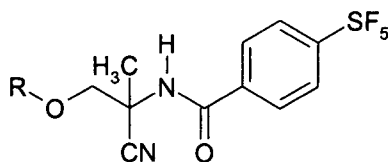
A una solución del compuesto de la preparación 9 (120 mg, 0,4 mmol) en dimetilsulfóxido (0,8 ml) se añadió 2,4-dicloro-1-fluorobenceno (90 mg, 0,5 mmol), seguido de *terc*-butóxido de potasio (1 M en tetrahydrofurano, 0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 22,4 mm Gemini C18(2) 5 μm , 20 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 50:50 (durante 2 min) a 98:2 (durante 13 min) a 50:50 (durante 2 min)]. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (55 mg).

MH^+ Experimental 474,9; esperado 475,0

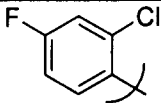
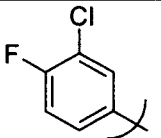
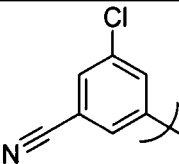
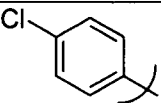
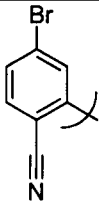
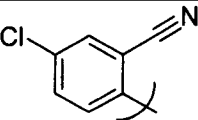
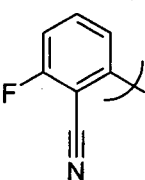
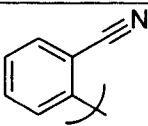
RMN ^1H (d_6 -Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,59 - 4,61 (1H), 4,68 - 4,70 (1H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,34 - 7,36 (1H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,09 - 8,11 (2H)

MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro = 3

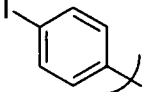
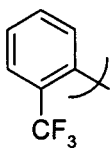
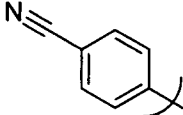
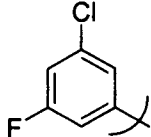
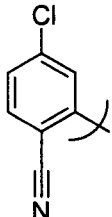
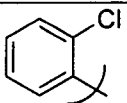
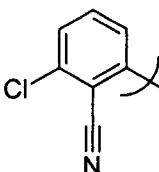
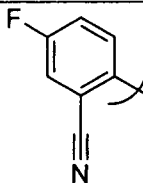
20 Se prepararon de forma similar:



102

Ejemplo n°	R	Precursor (disponible en el comercio salvo que se indique)	MH ⁺ Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED µg/ml
13a		2-cloro-1,4- difluorobenceno*	NID	1
13b		2-cloro-1,4- difluorobenceno*	NID	1
14		3-Cloro-5-fluorobenzonitrilo	(M-H ⁺) 463,9 / 3 464,0	
15		1-Cloro-4-fluorobenceno	440,9 / 441,0	30
16		4-Bromo-2- fluorobenzonitrilo	510,0 / 510,0	10
17		5-Cloro-2-fluorobenzonitrilo	465,9 / 466,0	3
18		2,6-Difluorobenzonitrilo	449,9 / 450,1	10
19		2-Fluorobenzonitrilo	432,0 / 432,1	10

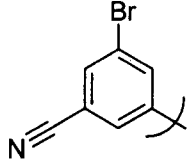
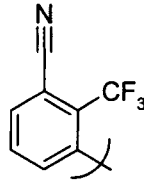
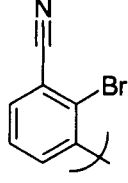
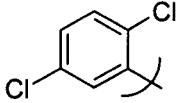
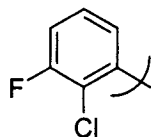
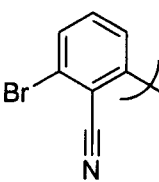
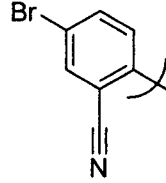
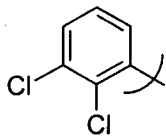
103

20		1-Fluoro-4-iodobenceno	(M-H ⁺) 531,0 / 3 531,0
21		1-Fluoro-2-(trifluorometil)benceno	474,9 / 30 475,1
22		4-Fluorobenzonitrilo	(M-H ⁺) 430,1 / 10 430,1
23		1-Cloro-3,5-difluorobenceno	459,0 / 30 459,0
24		4-Cloro-2-fluorobenzonitrilo	465,9 / 3 466,0
25		1-Cloro-2-fluorobenceno	440,9 / 10 441,0
26		2-Cloro-6-fluorobenzonitrilo	465,9 / 10 466,0
27a		2,5-Difluorobenzonitrilo*	449,9 / 3 450,1

109

27b		2,5-Difluorobenzonitrilo*	449,9 450,1	/	3
28		4-Cloro-1,2-difluorobenceno	459,0 459,0	/	3
29a		3,4-Difluorobenzonitrilo*	449,9 450,1	/	10
29b		3,4-Difluorobenzonitrilo*	449,9 450,1	/	10
30		1,2-Difluoro-4-(trifluorometil)benceno	493,0 493,1	/	10
31		1-Cloro-3-fluorobenceno	441,0 441,0	/	10
32		4-Bromo-3-fluorobenzonitrilo	509,8 510,0	/	3
33a		2-Bromo-1,4-difluorobenceno*	(M-H ⁺) ⁻ 500,9 501,0	/	10
33b		2-Bromo-1,4-difluorobenceno*	(M-H ⁺) ⁻ 500,9 501,0	/	10
34		4-Bromo-1,2-difluorobenceno	502,9 503,0	/	10

105

35		3-Bromo-5-fluorobenzonitrilo	509,9 510,0	/	3
36		3-Fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo	500,1 500,1	/	10
37		2-Bromo-3-fluorobenzonitrilo	509,9 510,0	/	3
38		1,4-Dicloro-2-fluorobenceno	474,9 475,0	/	10
39		2-Cloro-1,3-difluorobenceno	459,0 459,0	/	30
40		2-Bromo-6-fluorobenzonitrilo	509,8 510,0	/	10
41		5-Bromo-2-fluorobenzonitrilo	509,9 510,0	/	10
42		1,2-Dicloro-3-fluorobenceno	475,0 475,0	/	30

*Se obtuvieron mezclas de regioisómeros a partir de estos materiales de partida

Ejemplo 13**Ejemplo 13a****N-[2-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida
y Ejemplo 13b****5 N-[2-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,97 - 2,01 (3H), 4,58 - 4,61 (1H), 4,62 - 4,65 (1H), 7,09 - 7,12 (1H), 7,22 - 7,28 (2H), 7,99 - 8,02 (2H), 8,07 - 8,10 (2H) (para el componente mayoritario)

mezcla de regioisómeros 3:1

10 Ejemplo 14**N-[2-(3-Cloro-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,99 - 2,02 (3H), 4,58 - 4,61 (1H), 4,69 - 4,72 (1H), 7,43 - 7,47 (3H), 7,99 - 8,02 (2H), 8,08 - 8,11 (2H)

Ejemplo 15**15 N-[2-(4-Clorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,97 - 1,99 (3H), 4,42 - 4,44 (1H), 4,59 - 4,61 (1H), 7,02 - 7,05 (2H), 7,30 - 7,33 (2H), 7,99 - 8,01 (2H), 8,09 - 8,11 (2H)

Ejemplo 16**N-[2-(5-Bromo-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

20 RMN ¹H (CD₃OD): 1,90 - 1,93 (3H), 4,61 - 4,63 (2H), 7,30 - 7,33 (1H), 7,50 - 7,59 (2H), 7,95 - 7,98 (2H), 7,98 - 8,01 (2H)

Ejemplo 17**N-[2-(4-Cloro-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

25 RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,76 - 4,79 (2H), 7,38 - 7,41 (1H), 7,67 - 7,70 (1H), 7,74 - 7,77 (1H), 7,99 - 8,02 (2H), 8,09 - 8,11 (2H)

Ejemplo 18**N-[1-Ciano-2-(2-ciano-3-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,50 - 1,51 y 1,79 - 1,80 (3H), 4,79 - 4,80 (2H), 7,00 -

102

7,03 (1H), 7,19 - 7,21 (1H), 7,70 - 7,76 (1H), 8,00 - 8,04 (2H), 8,08 - 8,10 (1H), 8,17 - 8,19 (1H)

Ejemplo 19

N-[1-Ciano-2-(2-cianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

5 RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,76 - 4,78 (2H), 7,15 - 7,17 (1H), 7,36 - 7,38 (1H), 7,63 - 7,66 (2H), 7,99 - 8,01 (2H), 8,10 - 8,12 (2H)

Ejemplo 20

N-[1-Ciano-2-(4-yodofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,98 - 2,00 (3H), 4,26 - 4,28 (1H), 4,40 - 4,42 (1H), 6,71 - 6,73 (2H), 7,59 - 7,61 (2H), 7,81 - 7,83 (4H)

Ejemplo 21

N-{1-Ciano-1-metil-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CDCl₃): 1,98 - 2,00 (3H), 4,30 - 4,32 (1H), 4,63 - 4,65 (1H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,11 - 7,13 (1H), 7,55 - 7,58 (1H), 7,60 - 7,62 (1H), 7,81 - 7,83 (4H)

15 **Ejemplo 22**

N-[1-Ciano-2-(4-cianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,97 - 2,00 (3H), 4,56 - 4,60 (1H), 4,68 - 4,72 (1H), 7,20 - 7,24 (2H), 7,75 - 7,79 (2H), 8,00 - 8,04 (2H), 8,07 - 8,11 (2H)

Ejemplo 23

20 **N-[2-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,97 - 1,99 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,62 - 4,64 (1H), 6,82 - 6,85 (2H), 6,98 - 6,99 (1H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,08 - 8,10 (2H)

Ejemplo 24

N-[2-(5-Cloro-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

25 RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,45 - 1,49 (3H), 4,79 - 4,82 (2H), 7,20 - 7,23 (1H), 7,45 - 7,47 (1H), 7,70 - 7,73 (1H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,10 - 8,13 (2H)

Ejemplo 25

N-[2-(2-Clorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

108

RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,59 - 4,61 (1H), 4,63 - 4,65 (1H), 7,00 - 7,02 (1H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,30 - 7,32 (1H), 7,41 - 7,43 (1H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,10 - 8,13 (2H)

Ejemplo 26

5 **N-[2-(3-Cloro-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,79 - 4,82 (2H), 7,24 - 7,29 (2H), 7,65 - 7,68 (1H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,08 - 8,10 (2H)

Ejemplo 27

Ejemplo 27a

10 **N-[1-Ciano-2-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**
y Ejemplo 27b

N-[1-Ciano-2-(3-ciano-4-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,70 - 4,74 (2H), 7,39 - 7,42 (1H), 7,49 - 7,55 (1H), 7,57 - 7,60 (1H), 7,99 - 8,03 (2H), 8,10 - 8,14 (2H) (para el componente

15 mayoritario)

mezcla de regioisómeros 4:1

Ejemplo 28

N-[2-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,97 - 1,99 (3H), 4,60 - 4,62 (1H), 4,69 - 4,71 (1H), 7,01 -
20 7,03 (1H), 7,19 - 7,22 (1H), 7,35 - 7,37 (1H), 7,99 - 8,01 (2H), 8,08 - 8,11 (2H)

Ejemplo 29

Ejemplo 29a

N-[1-Ciano-2-(4-ciano-2-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

y Ejemplo 29b

25 **N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (CDCl₃): 2,00 - 2,03 (3H), 4,45 - 4,48 (1H), 4,51 - 4,53 (1H), 7,07 - 7,11
(1H), 7,39 - 7,45 (2H), 7,80 - 7,84 (2H), 8,02 - 8,06 (2H)

mezcla de regioisómeros 1:1

109

Ejemplo 30

N-{1-Ciano-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,99 - 2,02 (3H), 4,70 - 4,73 (1H), 4,77 - 4,80 (1H), 7,45 - 7,49 (1H), 7,52 - 7,57 (2H), 7,99 - 8,03 (2H), 8,03 - 8,06 (2H)

Ejemplo 31

N-[2-(3-Clorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,96 - 1,99 (3H), 4,45 - 4,48 (1H), 4,60 - 4,63 (1H), 7,00 - 7,03 (2H), 7,09 - 7,11 (1H), 7,30 - 7,33 (1H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,05 - 8,08 (2H)

10 **Ejemplo 32**

N-[2-(2-Bromo-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CD₃OD): 1,96 - 2,00 (3H), 4,54 - 4,57 (1H), 4,60 - 4,63 (1H), 7,25 - 7,28 (1H), 7,44 - 7,46 (1H), 7,77 - 7,80 (1H), 7,95 - 8,05 (4H)

Ejemplo 33

15 **Ejemplo 33a**

N-[2-(2-Bromo-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

y Ejemplo 33b

N-[2-(3-Bromo-4-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CD₃OD): 1,96 - 1,98 (3H), 4,46 - 4,48 (1H), 4,53 - 4,55 (1H), 7,09 - 7,13 (2H), 7,38 - 7,40 (1H), 7,92 - 8,00 (4H) (para el componente mayoritario)

mezcla de regioisómeros 3:1

Ejemplo 34

N-[2-(4-Bromo-2-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CD₃OD): 1,90 - 1,92 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,52 - 4,54 (1H), 7,07 - 7,10 (1H), 7,11 - 7,13 (1H), 7,36 - 7,38 (1H), 7,95 - 7,98 (4H)

Ejemplo 35

N-[2-(3-Bromo-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CD₃OD): 1,95 - 1,97 (3H), 4,40 - 4,42 (1H), 4,58 - 4,60 (1H), 7,40 -

7,41 (1H), 7,56 - 7,58 (2H), 7,95 - 8,00 (4H)

Ejemplo 36

N-[1-Ciano-2-[3-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

5 RMN ¹H (CD₃OD): 1,90 - 1,95 (3H), 4,57 - 4,61 (1H), 4,67 - 4,71 (1H), 7,55 - 7,58 (1H), 7,58 - 7,61 (1H), 7,72 - 7,76 (1H), 7,92 - 8,00 (4H)

Ejemplo 37

N-[2-(2-Bromo-3-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

10 RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,01 - 2,03 (3H), 4,73 - 4,75 (1H), 4,77 - 4,79 (1H), 7,45 - 7,47 (1H), 7,53 - 7,60 (2H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,09 - 8,11 (2H)

Ejemplo 38

N-[1-Ciano-2-(2,5-diclorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CD₃OD): 1,96 - 1,97 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,57 - 4,59 (1H), 6,99 - 7,01 (1H), 7,19 - 7,20 (1H), 7,37 - 7,39 (1H), 7,92 - 8,00 (4H)

15 **Ejemplo 39**

N-[2-(2-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CD₃OD): 1,95 - 1,99 (3H), 4,50 - 4,54 (1H), 4,59 - 4,63 (1H), 6,85 - 6,89 (1H), 6,95 - 6,98 (1H), 7,22 - 7,27 (1H), 7,92 - 8,00 (4H)

Ejemplo 40

20 **N-[2-(3-Bromo-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ¹H (d₆-Acetona): 2,00 - 2,02 (3H), 4,78 - 4,80 (2H), 7,38 - 7,41 (1H), 7,41 - 7,43 (1H), 7,60 - 7,63 (1H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,10 - 8,12 (2H)

Ejemplo 41

N-[2-(4-Bromo-2-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

25 RMN ¹H (CD₃OD): 1,96 - 1,98 (3H), 4,61 - 4,63 (2H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,75 - 7,78 (1H), 7,81 - 7,82 (1H), 7,90 - 7,93 (2H), 7,98 - 8,00 (2H)

Ejemplo 42

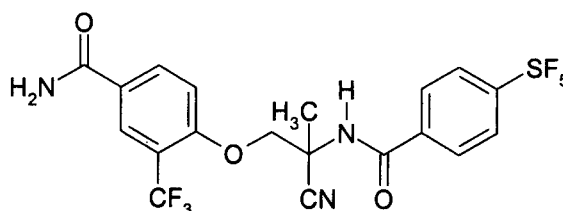
N-[1-Ciano-2-(2,3-diclorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ^1H (CD_3OD): 1,96 - 1,99 (3H), 4,50 - 4,53 (1H), 4,56 - 4,59 (1H), 7,08 - 7,10 (1H), 7,15 - 7,17 (1H), 7,20 - 7,23 (1H), 7,90 - 8,00 (4H)

Ejemplo 43

4-(2-Ciano-2-{[4-(pentafluorotio)benzoil]amino}propoxi)-3-

5 (trifluorometil)benzamida



A una solución del compuesto de la preparación 9 (200 mg, 0,6 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (3 ml) se añadió gota a gota *tert*-butóxido de potasio (1 M en tetrahydrofurano, 1,2 ml, 1,2 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (251 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió *tert*-butóxido de potasio adicional (1 M en tetrahydrofurano, 1,2 ml, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 18 h. La mezcla se inactivó por adición de solución acuosa de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (BiotageTM, cartucho de sílice 25+S) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [de 12:88 a 100:0]. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron dando el compuesto del título (290 mg) en forma de una mezcla racémica.

20 MH^+ Experimental 518,0; esperado 518,1

RMN ^1H (CD_3OD): 1,95 - 1,98 (3H), 4,59 - 4,62 (1H), 4,69 - 4,72 (1H), 7,30 - 7,32 (1H), 7,92 - 8,00 (4H), 8,10 - 8,12 (1H), 8,12 - 8,13 (1H)

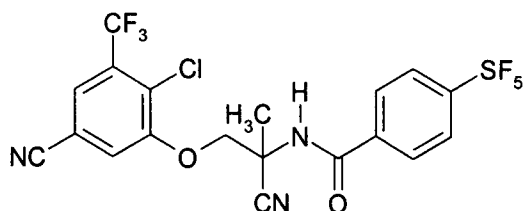
MED en ensayo de H.c. (L3) in vitro = 1

Ejemplo 44

25 N-{2-[2-Cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil}-4-

112

(pentafluorotio)benzamida



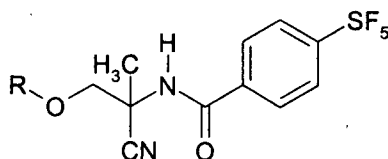
A una solución del compuesto de la preparación 9 (110 mg, 0,3 mmol) y el compuesto de la preparación 14 (112 mg, 0,5 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (4 ml) se añadió gota a gota terc-butoxido de potasio (1M en tetrahydrofurano, 0,7 ml, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó por adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo : agua (9:1, 2 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 250 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 65:35 (durante 12 min) a 95:5 (durante 3 min) a 65:35 (durante 1 min)]. Las fracciones adecuadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del título (28 mg) en forma de una mezcla racémica.

(M-H⁺)⁻ Experimental 532,0; esperado 532,0

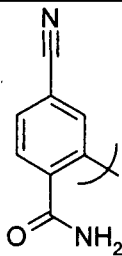
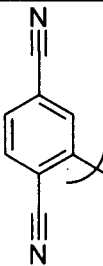
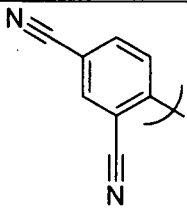
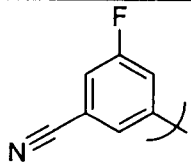
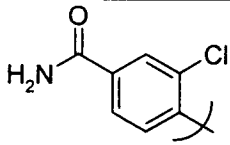
RMN ¹H (CD₃OD): 1,96 - 1,98 (3H), 4,60 - 4,62 (1H), 4,72 - 4,74 (1H), 7,80 - 7,81 (1H), 7,87 - 7,88 (1H), 7,92 - 8,00 (4H)

MED en H.c. (L3) in vitro = 10

Se prepararon de forma similar:



113

Ejemplo n°	R	Precursor (disponible en el comercio salvo que se indique)	MH ⁺ Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED µg/ml
45		Preparación 11	475,0 475,1	30
46		Preparación 12	456,9 457,1	10
47		Preparación 13	(M-H ⁺) 455,0 455,1	10
48		3,5-Difluorobenzonitrilo	450,2 450,1	3
49		3-Cloro-4-fluorobenzamida	483,9 484,1	10

Ejemplo 45**4-Ciano-2-(2-ciano-2-{[4-(pentafluorotio)benzoyl]amino}propoxi)benzamida**RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,99 - 2,01 (3H), 4,78 - 4,81 (2H), 7,54 - 7,55 (1H), 7,69 -

1149

7,70 (1H), 7,98 - 8,01 (3H), 8,12 - 8,14 (2H)

Ejemplo 46

N-[1-Ciano-2-(2,5-dicianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CD₃OD): 1,96 - 1,98 (3H), 4,65 - 4,67 (1H), 4,70 - 4,72 (1H), 7,48 -
5 7,50 (1H), 7,69 - 7,70 (1H), 7,82 - 7,84 (1H), 7,95 - 7,97 (2H), 8,00 - 8,02 (2H)

Ejemplo 47

N-[1-Ciano-2-(2,4-dicianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CDCl₃): 1,60 - 1,61 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,86 - 4,88 (1H), 7,15 - 7,17
(1H), 7,82 - 7,91 (6H)

10 **Ejemplo 48**

N-[1-Ciano-2-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ¹H (CDCl₃): 1,97 - 1,99 (3H), 4,40 - 4,42 (1H), 4,44 - 4,46 (1H), 6,92 - 6,94
(1H), 7,00 - 7,02 (2H), 7,92 - 7,94 (4H)

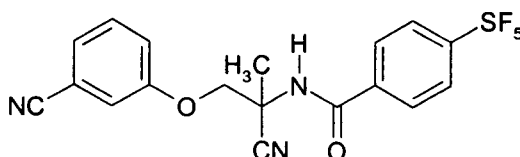
Ejemplo 49

15 **3-Cloro-4-(2-ciano-2-{[4-(pentafluorotio)benzoil]amino}propoxi)benzamida**

RMN ¹H (CDCl₃): 2,00 - 2,02 (3H), 4,39 - 4,41 (1H), 4,62 - 4,64 (1H), 7,00 - 7,02
(1H), 7,66 - 7,68 (1H), 7,83 - 7,88 (5H)

Ejemplo 50

N-[1-Ciano-2-(3-cianofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida



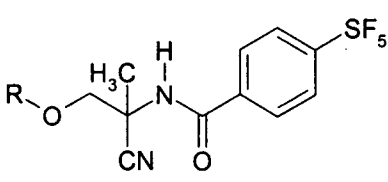
20

A una solución del compuesto de la preparación 9 (200 mg, 0,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 32 mg, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió 3-fluorobenzonitrilo (81 mg, 0,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a
25 temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió hidruro de sodio adicional (al 60% en

115

aceite, 64 mg, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 días más. La mezcla se inactivó por adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (2,8 ml) y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 55:45 (durante 15 min) a 98:2 (durante 3 min) a 55:45 (durante 1 min)]. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron dando el compuesto de título (46 mg) en forma de una mezcla racémica.

- 10 Experimental MH⁺ 431,9; esperado 432,1
 RMN ¹H (d₆-Acetona): 1,98 - 2,00 (3H), 4,56 - 4,58 (1H), 4,67 - 4,69 (1H), 7,39 - 7,41 (2H), 7,43 - 7,44 (1H), 7,54 - 7,56 (1H), 8,00 - 8,02 (2H), 8,09 - 8,11 (2H)
 MED en H.c. (L3) in vitro = 3
 Se prepararon de forma similar:



15

Ejemplo n°	R	Precursor (disponible en el comercio salvo que se indique)	MH ⁺ Encontrado / Esperado	H.c. (L3) MED μg/ml
51		3,4,5-Trifluorobenzonitrilo	(M-H ⁺) ⁻ 465,6 / 466,0	3
52		1-Cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno	508,7 / 509,0	10

Ejemplo 51

N-[1-Ciano-2-(4-ciano-2,6-difluorofenoxi)-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida

RMN ^1H (d_6 -Acetona): 1,98 - 2,00 (3H), 4,81 - 4,83 (1H), 4,85 - 4,87 (1H), 7,61 - 7,63 (2H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,06 - 8,09 (2H)

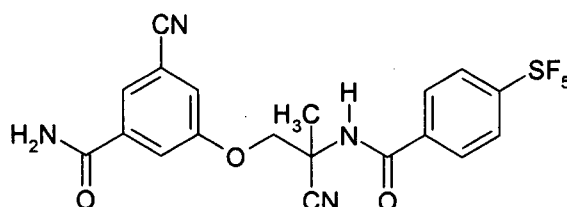
Ejemplo 52

5 **N-[2-[3-Cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil]-4-(pentafluorotio)benzamida**

RMN ^1H (CD_3OD): 1,90 - 1,92 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,61 - 4,63 (1H), 7,18 - 7,20 (2H), 7,49 - 7,52 (1H), 7,95 - 8,00 (4H)

Ejemplo 53

10 **3-Ciano-5-(2-ciano-2-[[4-(pentafluorotio)benzoil]amino]propoxi)benzamida**



A una solución del compuesto de la preparación 17 (194 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (99 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h.

- 15 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (99 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más. A la mezcla se añadió solución acuosa de hidróxido amónico (al 35%, 5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y
- 20 salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en metanol (1,5 ml) que contenía unas pocas gotas de dimetilsulfóxido, y se purificó por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 150 mm x 30 mm LUNA C18(2) 10 μm , 40 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [de 45:55 (durante 14 min) a 98:2 (durante 3 min) a 45:55 (durante 1 min)]. Las fracciones
- 25 adecuadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del título (71 mg) en

112

forma de una mezcla racémica.

(M-H⁺)⁻ Experimental 473,0; esperado 473,1

RMN ¹H (CD₃OD): 1,89 - 1,93 (3H), 4,45 - 4,48 (1H), 4,60 - 4,63 (1H), 7,56 - 7,58 (1H), 7,79 - 7,84 (2H), 7,90 - 8,00 (4H)

5 MED en H.c. (L3) in vitro = 30

PREPARACIONES

Las siguientes preparaciones ilustran la síntesis de algunos productos intermedios usados en la preparación de los ejemplos precedentes.

Preparación 1

10 3-(2-Amino-2-cianopropoxi)-4-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto de la preparación 6 (3,5 g, 14,4 mmol), cloruro amónico (1,2 g, 22,3 mmol) y amoniaco (7 N en metanol, 41,1 ml, 288,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de añadir cianuro de sodio (921 mg, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y después se inactivó por adición de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 100 ml). La mezcla se extrajo con tolueno (3 x 75 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Al residuo se añadió diclorometano (380 ml) y resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 (preparada de acuerdo con *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 3471). La solución se agitó suavemente durante 17 h y se separó la resina y se lavó con ciclohexano, seguido de tetrahidrofurano y metanol. A la resina se añadió amoniaco (2 M en metanol, 380 ml) y la solución se agitó durante 1 h. A la solución se añadió tetrahidrofurano (380 ml) y se separó la resina. Después la solución se concentró a vacío dando el compuesto del título (3,2 g).

25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,61 - 1,62 (3H), 3,97 - 4,00 (1H), 4,18 - 4,20 (1H), 7,20 - 7,22 (1H), 7,40 - 7,42 (1H), 7,73 - 7,75 (1H)

Preparación 2

Cloruro de 4-(pentafluorotio)benzoílo

Una solución del compuesto de la preparación 3 (8,5 g, 34,3 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) se calentó a 65°C durante 4 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituró con tolueno dando el compuesto del título (7,6 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,95 - 8,00 (2H), 8,21 - 8,26 (2H)

5 Preparación 3

Ácido 4-(Pentafluorotio)benzoico

Una mezcla del compuesto de la preparación 4 (8,0 g, 34,8 mmol) y peryodato de sodio (30,5 g, 142,0 mmol) en acetonitrilo (60 ml), tetracloruro de carbono (60 ml) y agua (60 ml) se desgasificó y se trató con hidrato de cloruro de rutenio (III) (157 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se repartió entre éter dietílico y agua. Se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido sódico (1 N). La fase acuosa se ajustó a pH 1 por adición de ácido clorhídrico y después se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (2,8 g).

(M-H^+) $^-$ Experimental 247,1; esperado 247,0

Preparación 4

1-(Pentafluorotio)-4-vinilbenceno

Una mezcla del compuesto de la preparación 5 (16,6 g, 50,4 mmol), tributil(vinil)estaño (22,1 ml, 24,0 g, 75,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,1 g, 1,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (170 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 1,5 h. La mezcla se repartió entre éter dietílico y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de fluoruro de potasio (2 x 50 ml) y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 800 g), eluyendo con pentano. El residuo se purificó más por destilación dando el compuesto del título (18,0 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 5,39 - 5,43 (1H), 5,80 - 5,84 (1H), 6,65 - 6,70 (1H), 7,41 - 7,44 (2H), 7,68 - 7,72 (2H)

119

Preparación 5**1-Yodo-4-(pentafluorotio)bencono**

A una solución de 4-(pentafluorotio)anilina (15,0 g, 68,4 mmol) y hielo (40,0 g) en ácido clorhídrico (12 M, 30 ml) se añadió una solución de nitrito de sodio (5,0 g, 72,5 mmol) en agua (120 ml) a 0°C. Después de agitar durante 2 min, la mezcla se añadió a yoduro de potasio (13,0 g, 78,3 mmol) en agua (120 ml) asegurándose de que la temperatura no subiera por encima de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 300 g), eluyendo con éter dietílico : ciclohexano [1:10]. Las fracciones adecuadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del título (16,6 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,90 - 7,95 (2H), 8,20 - 8,25 (2H)

Preparación 6**3-(2-Oxopropoxi)-4-(trifluorometil)benzonitrilo**

Una solución del compuesto de la preparación 7 (7,0 g, 24,5 mmol) en acetona (122 ml) y ácido clorhídrico (2 M, 61,1 ml) se calentó a reflujo durante 19 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío y al residuo se añadió acetato de etilo (150 ml). La solución se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó en ciclohexano : éter de *terc*-butilo [95:5] dando el compuesto del título (3,5 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 2,37 - 2,39 (3H), 4,60 - 4,62 (2H), 7,07 - 7,09 (1H), 7,39 - 7,41 (1H), 7,75 - 7,78 (1H)

Preparación 7**3-[(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)metoxi]-4-(trifluorometil)benzonitrilo**

A una mezcla de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (12,1 g, 63,9 mmol) y el

120

compuesto de la preparación 8 (21,0 g, 160,0 mmol) en tetrahidrofurano (345 ml), a 0°C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota terc-butoxido de potasio (1 M en tetrahidrofurano, 70,3 ml, 70,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió acetato de etilo (200 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (250 ml) y se separaron las dos fases. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Al residuo se añadió ciclohexano (100 ml) y la mezcla se dejó reposar durante 1 h. El residuo sólido se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título (16,3 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,45 - 1,47 (3H), 4,00 - 4,06 (6H), 7,20 - 7,21 (1H), 7,32 - 7,34 (1H), 7,63 - 7,65 (1H)

Preparación 8

(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)metanol

A una solución de 1,2-bis(trimetilsililo)etano (41,2 g, 200,0 mmol) y 1-hidroxiacetona (15,2 ml, 200,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,0 ml, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de añadir piridina (32,3 ml). La mezcla se vertió en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x2) dando el compuesto del título (16,6 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35 - 1,37 (3H), 3,51 - 3,53 (2H), 3,98 - 4,00 (4H)

Preparación 9

N-(1-Ciano-2-hidroxi-1-metiletil)-4-(pentafluorotio)benzamida

25 A una solución del compuesto de la preparación 10 (563 mg, 5,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml), a -10°C, se añadió gota a gota el compuesto de la preparación 2 (1,5 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío y al

residuo se añadió acetato de etilo (200 ml). Esta solución se lavó con ácido clorhídrico (0,1 M, 80 ml), solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto del título (1,6 g)

5 (M-H⁺)⁻ Experimental 329,1; esperado 329,0

Preparación 10

2-Amino-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo

Una mezcla de cianuro de sodio (13,0 g, 259,0 mmol), cloruro amónico (16,8 g, 314,0 mmol) y amoníaco (7 M en metanol, 579 ml, 4,1 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, antes de añadir 1-hidroxiacetona (14 ml, 202,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 23 h y después se concentró a vacío. Al residuo se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío y al residuo se añadió diclorometano. La solución se enfrió a -20°C y se dejó reposar durante 60 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con diclorometano frío y se secó a vacío dando el compuesto del título (8,3 g).

RMN ¹H (CD_3OD): 1,40 - 1,43 (3H), 3,45 - 3,55 (2H)

Preparación 11

4-Ciano-2-fluorobenzamida

A una solución de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (500 mg, 3,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (736 mg, 4,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, antes de añadir solución acuosa de hidróxido amónico (al 35%, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y se añadió agua helada (15 ml). El precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno a vacío a 60°C durante 18 h dando el compuesto del título (292 mg).

RMN ¹H (d_6 -Acetona): 7,70 - 7,78 (2H), 7,98 - 8,02 (1H)

Preparación 12

2-Fluorotereftalonitrilo

122

A una solución del compuesto de la preparación 11 (138 mg, 0,8 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y agua (2 ml) se añadió cloruro de paladio (II) (15 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron
5 (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (113 mg).

RMN ¹H (CD₃OD): 7,80 - 7,84 (2H), 7,84 - 7,87 (1H)

Preparación 13

4-Fluoroisofthalonitrilo

A una solución de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (5,1 g, 33,9 mmol) en agua (75
10 ml) se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (4,6 g, 40,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 h. La mezcla se filtró y el material sólido se lavó con agua y se secó a vacío durante 18 h dando el compuesto del título (4,3 g)

RMN ¹H (CDCl₃): 7,38 - 7,41 (1H), 7,91 - 7,94 (1H), 7,94 - 7,97 (1H)

Preparación 14

15 4-Cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla del compuesto de la preparación 15 (200 mg, 1,0 mmol), nitrito de *terc*-butilo (0,2 ml, 1,5 mmol) y cloruro de cobre (II) (209 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se añadió a ácido clorhídrico (al 20%, 10 ml), antes de añadir agua (10 ml). La mezcla se extrajo con
20 diclorometano (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (180 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,63 - 7,67 (1H), 7,80 - 7,82 (1H)

Preparación 15

4-Amino-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo

25 Una mezcla del compuesto de la preparación 16 (1,1 g, 4,3 mmol), cianuro de sodio (418 mg, 8,5 mmol) y bromuro de níquel (II) (932 mg, 4,3 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (12 ml) se calentó a 160°C en un horno microondas (CEM 300W) durante 6 h. A la mezcla se añadió agua (60 ml) y diclorometano (50 ml) y la solución se filtró a

123

través de Arbocel®, lavando con diclorometano (50 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se combinó con otros lotes brutos (aproximadamente 4 g en total) y se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 60si) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [0:1 a 2:3]. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron dando el compuesto del título (1,7 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 4,75 - 4,90 (2H), 7,39 - 7,43 (1H), 7,56 - 7,58 (1H)

Preparación 16

4-Bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)anilina

10 A una solución de 2-amino-3-fluorobenzotrifluoruro (0,7 ml, 5,6 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (994 mg, 5,6 mmol), seguido de cloruro de hierro (III) (90,1 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, antes de añadir agua (20 ml). La mezcla se extrajo con *tert*-butil-metil-éter (2 x 15 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (1,4 g), que se usó directamente.

Preparación 17

Ácido 3-ciano-5-(2-ciano-2-{[4-(pentafluorotio)benzoil]amino}propoxi)-benzoico

20 A una solución del compuesto de la preparación 18 (257 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano y agua (1:1, 6 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (44 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH 4 por adición de ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (202 mg).

25 MH⁺ Experimental 475,8; esperado 476,1

Preparación 18

3-Ciano-5-(2-ciano-2-{[4-(pentafluorotio)benzoil]amino}propoxi)benzoato de metilo

124

A una solución del compuesto de la preparación 9 (200 mg, 0,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml), a 0°C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite, 48 mg, 1,2 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución del compuesto de la preparación 19 (217 mg, 1,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se inactivó por adición de agua (10 ml) y se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml) adicionales. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho Biotage™ 25+M) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [6:94 a 50:50]. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron dando el compuesto del título (61 mg).

RMN ¹H (CD₃OD): 1,96 - 1,98 (3H), 3,92 - 3,94 (3H), 4,50 - 4,52 (1H), 4,61 - 4,63 (1H), 7,63 - 7,64 (1H), 7,89 - 7,90 (1H), 7,94 - 7,97 (3H), 7,97 - 8,00 (2H)

Preparación 19

3-Ciano-5-fluorobenzoato de metilo

A una solución de ácido 3-ciano-5-fluorobenzoico (1,0 g, 6,1 mmol) en diclorometano (5 ml) y metanol (0,5 ml), a 0°C, se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 3,6 ml, 7,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 18 h y después se concentró a vacío dando el compuesto del título (1,1 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 3,98 - 4,00 (3H), 7,56 - 7,58 (1H), 7,97 - 7,99 (1H), 8,15 - 8,17 (1H)

Preparación 20

N-(1-Ciano-2-hidroxi-1-metiletil)-4-(pentafluorotio)benzamida (Enantiómero que eluye primero)

El compuesto de la preparación 9 (12,1 g, 36,8 mmol) se disolvió en etanol (4,5

125

ml) en lotes de 605 mg y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 500 x 50 mm DI Chiralcel AD-H, 5 μ m, 50 ml/min) usando metanol : etanol : hexano [10:10:80] como fase móvil. Las fracciones que contenían el enantiómero que eluía primero se combinaron y

5 concentraron dando el compuesto del título (5,9 g).

Tiempo de retención = 7,55 min, columna 250 x 4,6 mm Chiralpak AD-H, 5 μ m, metanol : etanol : hexano [10:10:80], 1 ml/min

MH⁺ Experimental 331,0; esperado 331,1

Preparación 21

10 **N-(1-Ciano-2-hidroxi-1-metiletil)-4-(pentafluorotio)benzamida (Enantiómero que eluye segundo)**

El compuesto de la preparación 9 (12,1 g, 36,8 mmol) se disolvió en etanol (4,5 ml) en lotes de 605 mg y los enantiómeros se separaron por cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna 500 x 50 mm DI Chiralcel AD-H, 5 μ m, 50 ml/min) usando metanol : etanol : hexano [10:10:80] como fase móvil. Las

15 fracciones que contenían el enantiómero que eluía segundo se combinaron y concentraron dando el compuesto del título (5,7 g).

Tiempo de retención = 10,40 min, columna 250 x 4,6 mm Chiralpak AD-H, 5 μ m, metanol : etanol : hexano [10:10:80], 1 ml/min

20 MH⁺ Experimental 331,0; esperado 331,1

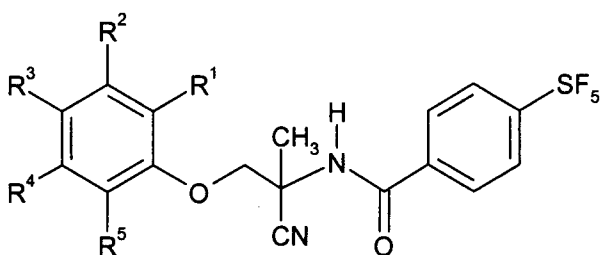
126

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula



(I)

o un tautómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco, en la que:

10

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente de H, halógeno, CN, CF₃ y CONH₂.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, CN y CF₃.

15

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ es CN y al menos dos de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son H.

20

4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R¹ y R⁴ son H, uno de R² y R³ es H y el otro es CN, y R⁵ se selecciona de F, Cl, Br y CF₃.

127

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R^3 es CN y R^5 es CF_3 .

6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente
5 seleccionado de:

N-{1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

N-{(1*R*)-1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

10 *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

N-[2-(2-cloro-5-cianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,

N-[2-(2-cloro-5-cianofenoxi)-(1*R*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,

15 *N*-[2-(2-cloro-5-cianofenoxi)-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,

N-{1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

N-{(1*R*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

20 *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

N-{2-[2-cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-1-ciano-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

25 *N*-{2-[2-cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-(1*R*)-1-ciano-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

N-{2-[2-cloro-5-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

N-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,

128

N-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-(1*R*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,

N-[2-(2-cloro-4,5-dicianofenoxi)-(1*S*)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida,

5 *N*-(1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-4-pentafluorotiobenzamida,

N-{(1*R*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida, y

10 *N*-{(1*S*)-1-ciano-2-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil}-4-pentafluorotiobenzamida,

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal del mismo
15 farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que además incluye un segundo agente terapéutico.

20 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el segundo agente terapéutico se selecciona de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina, milbemicina oxima, albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel,
25 oxantel, morantel, closantel, triclabendazol, clorsulón, rafoxanida, niclosamida, praziquantel, epsiprantel, 2-desoxoparaherquamida, fipronil, piriprol, pirafluprol, lufenurón, espiromesifen, tebufenozida, tebufenozida, espinosad, espinetoram, imidacloprid, dinotefuran, metaflumizona, flubendiamida, clorantraniliprol, indoxacarb,

129

piridalilo, pirimidifen y pirifluquinazón.

10. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente
aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para usar
5 como un medicamento.

11. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o composición del mismo
farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 6 y 7 a 9 respectivamente, para fabricar un medicamento para
10 tratar una infestación por parásitos en un animal huésped.

12. Un procedimiento de tratamiento de una infestación por parásitos en un animal
huésped, que comprende tratar dicho animal huésped con una cantidad eficaz de un
compuesto de fórmula (I), o con una sal o composición del mismo farmacéuticamente
15 aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 7 a 9,
respectivamente.

13. El uso o procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en el que el
animal huésped es un animal no humano.

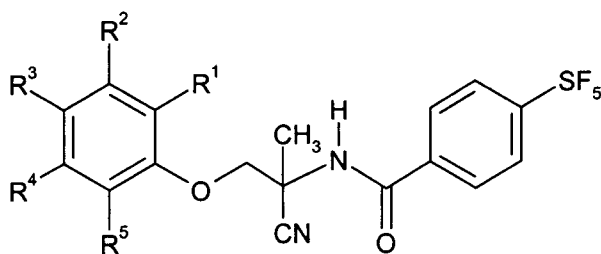
20

14. El uso o procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en el que el
parásito es un nematodo.

130

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

- 5 o un tautómero o profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco, en la que:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno independientemente de H, halógeno, CN, CF₃ y CONH₂;

- a composiciones que contienen dichos compuestos y a los usos de dichos
10 compuestos como agentes antiparasitarios.

PATENT COOPERATION TREATY

09/131

(3)

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2008/000250

International filing date (day/month/year)
29.01.2008

Priority date (day/month/year)
09.02.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C381/00 A01N41/12

Applicant
PFIZER LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

English, Russell

Telephone No. +31 70 340-2860



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **PCT/IB2008/000250**

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/000250

133

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1 (in part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1 (in part)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/B2008/000250

134

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/000250

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The scope of the claim 1, in as far as the expression "prodrug" is concerned, is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this expression. In particular, this term attempts to define the scope of the claims by reference to a desirable property, namely that the compounds covered by the term can be converted *in vivo* to active compounds. Thus, the limits of the definition are not clearly defined and put an undue burden on others seeking to establish the scope of protection. The International Search Report and this opinion do not cover compounds which may be prodrugs of the claimed compounds.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2005/044784 A (Novartis) 19 May 2005
D2: WO 2006/134466 A (Pfizer) 21 December 2006

2. Subject-matter

The present application concerns 4-(pentafluorothio)benzamide derivatives and their use in the treatment of parasitic infestations, particularly from nematodes (claim 14).

3. Method of treatment by therapy

Claims 12-14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rules 39.1(iv) and 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

4. Novelty

Document D1 discloses certain benzamide derivatives (claim 1) which possess a Y-CF₃ group (where Y is O, S, SO, SO₂) in place of the SF₅ group of the compounds

136

of the present invention.

The subject-matter of present claims 1-14 is therefore new (Article 33(2) PCT).

5. Inventive step

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-14, and discloses benzamide derivatives similar to those of the present application which are useful in the control of parasites including plant nematodes (claims 1,21,26-29; page 9, paragraphs 5-6). In particular these compounds of D1 may possess a trifluoromethylthio group (cf. compounds 3.1, 3.7, 3.10 and 3.16) in place of the pentafluorothio group of the compounds of the present invention.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative compounds suitable for the treatment of a parasitic infestation in a host animal. The applicant solves this problem by means of the pentafluorothio-benzamide compounds of present claim 1 (cf. examples 1-53).

Document D2 discloses compounds with a 4-(pentafluorothio)phenyl group and their use as parasitocidal agents. There is no suggestion in D1 or D2, individually or taken together, that the compounds of the present application would be useful in the treatment of parasitic infestations.

The subject-matter of the present claims 1-14 therefore involves an inventive step (Article 33(3) PCT).

137

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/000250A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C381/00 A01N41/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/044784 A (NOVARTIS) 19 May 2005 (2005-05-19) cited in the application page 9, paragraphs 5,6; claims 1,21,26-29; compounds 3.1,3.7,3.10,3.16	1-14
A	WO 2006/134466 A (PFIZER) 21 December 2006 (2006-12-21) page 25, lines 5-31; examples 1,6,7,11,30	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 May 2008

Date of mailing of the international search report

04/06/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, Russell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2008/000250

139

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 12-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/000250

140

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005044784	A	19-05-2005	AU 2004287611 A1	19-05-2005
			BR PI0416294 A	23-01-2007
			CA 2544741 A1	19-05-2005
			JP 2007510632 T	26-04-2007
			KR 20060088122 A	03-08-2006
			MX PA06005036 A	06-07-2006
			US 2007072944 A1	29-03-2007
WO 2006134466	A	21-12-2006	AR 057071 A1	14-11-2007
			AU 2006257645 A1	21-12-2006
			CA 2612286 A1	21-12-2006
			EP 1901608 A1	26-03-2008
			JP 2007008930 A	18-01-2007
			KR 20080016646 A	21-02-2008



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-081894- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:24:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 81894
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/000250
	Fecha inicio fase nacional	09/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10799

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

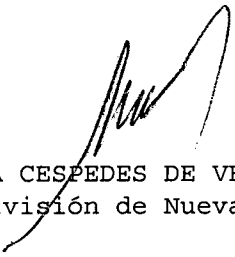
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 81894



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 SET. 2009
adpall