



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 989**

51 Int. Cl.:  
**A01N 43/42** (2006.01)  
**A01P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08847233 .7**  
96 Fecha de presentación : **06.11.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2222164**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2010**

54 Título: **Dihidroquinolinonas como ectoparasiticidas.**

30 Prioridad: **09.11.2007 EP 07120324**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.10.2011**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Kempter, Christoph;**  
**Roos, Ulrich;**  
**Schorderet Weber, Sandra;**  
**Ebinger, Yvonne y**  
**Glaser, Silvia**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 366 989 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dihidroquinolinonas como ectoparasiticidas

La presente invención se basa en el descubrimiento de la actividad acaricida pronunciada de los derivados de dihidroquinolinona tal como se define a continuación en el presente documento en la fórmula I. La invención se refiere al uso de un derivado de dihidroquinolinona de fórmula I para combatir garrapatas en animales humanos. Se refiere además a composiciones garrapaticidas que contienen un derivado de dihidroquinolinona de este tipo, a un método para controlar garrapatas mediante el cual se administra una cantidad eficaz de al menos un derivado de dihidroquinolinona de fórmula I al hábitat del parásito, al uso del derivado de dihidroquinolinona de fórmula I para la preparación de una composición garrapaticida y a su uso para la preparación de una composición veterinaria para el tratamiento de dichos ectoparásitos en animales no humanos, y por último pero no menos importante al uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento veterinario para combatir dichos ectoparásitos.

Los derivados de dihidroquinolinona son compuestos naturales conocidos que se han publicado con diferentes nombres, tales como derivados de dihidroquinolinonas, quinolinonas, penigequinolonas, peniprequinolona, yaequinolonas, aspoquirsolonas o FKI-2140.

En lo siguiente se usará el nombre derivados de dihidroquinolinona. Pueden prepararse según los procedimientos de preparación descritos en la bibliografía. Se aislaron determinados derivados de dihidroquinolinona a partir del caldo de cultivo de *Penicillium sp.* FKI-2140 (Ryuji Uchida *et al.*, 'Yaequinolones, New Insecticidal Antibiotics Produced by *Penicillium sp.* FKI-2140', J. Antibiot. 59(10): 646-658 (2006); y el documento WO2006/059400) o por el hongo *Penicillium cf. simplicissimum* (Miyako Kusano *et al.*, 'Nematicidal Alkaloides and Related Compuestos Produced by the fungus *Penicillium cf. simplicissimum*. Biosci. Biotechnol. Biochem., 64 (12), 2559-2568 (2000)). Otros se produjeron mediante el hongo *Aspergillus nidulans* (documento DE102006006893).

Se notificó en varios artículos y en la bibliografía de patentes que éstos presentan una actividad biológica pronunciada frente a *Artemia salina*, que es el langostino de salmuera. Estas son especies de crustáceos acuáticos del género *Artemia*, el único género en la familia *Artemiidae* del orden *Anostraca* (camarón duende, no muy relacionado con el verdadero langostino). El langostino de salmuera ha existido desde el periodo triásico de la existencia de la tierra, y han evolucionado poco desde entonces. Éstos se encuentran en todo el mundo en agua salada, aunque no en océanos. Una actividad de anti proliferación/citotóxica se menciona, por ejemplo, en la patente alemana DE102006006893. Una actividad nematocida frente al nematodo *Caenorhabditis elegans* de vida independiente se ha notificado en el artículo anteriormente mencionado en Biosci. Biotechnol. Biochem. El género *Artemia* es un miembro de la familia *Artemiidae* que pertenece al orden *Anostraca*, que pertenece al enorme filum *Arthropoda*.

Los artrópodos se clasifican normalmente en cinco subfilos, de los que uno se ha extinguido:

1. *Trilobites* son un grupo de animales marinos anteriormente numerosos que murieron en la extinción masiva al final del acontecimiento de la extinción pérmico-triásica.

2. *Queliceratos* incluyen arañas, garrapatas, ácaros, escorpiones y organismos relacionados. Éstos se caracterizan por la presencia de quelíceros.

3. *Miriápodos* comprenden *millipedes* y *centipedes* y sus relativos y tienen muchos segmentos corporales, teniendo cada uno uno o dos pares de patas. Éstos, en ocasiones se agrupan con los hexápodos.

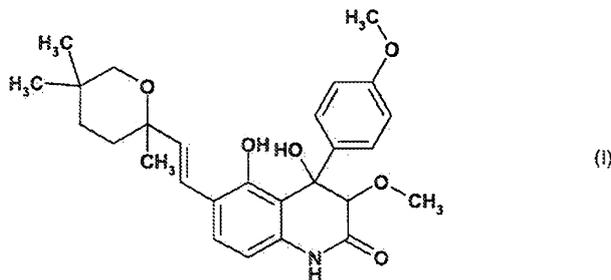
4. *Hexápodos* comprenden insectos y tres pequeños órdenes de animales de tipo insecto con seis patas torácicas. Éstos en ocasiones se agrupan con los miriápodos, en un grupo denominado *Uniramia*, aunque la evidencia genética tiende a soportar una estrecha relación entre hexápodos y crustáceos.

5. *Crustáceos* son principalmente acuáticos (una notable excepción que es oniscídeos) y se caracterizan por tener apéndices birrámeos. Éstos incluyen langostas, cangrejos, percebes, cangrejo de río, langostino y muchos otros.

Hasta la fecha no se ha verificado ninguna actividad distinta para los derivados de dihidroquinolinona que se producen de manera natural distinta de frente a langostinos y helmintos. Se desconocen derivados de dihidroquinolinona con un patrón de sustitución similar a los productos naturales descritos en el presente documento.

La solicitud PCT WO200226713 describe sustancias que se producen mediante medios químicos y pertenecen a la clase química de 1 H-quinolin-2-onas. No se muestra a modo de ejemplo ninguna actividad biológica para dichas sustancias.

La presente invención por tanto en un aspecto se refiere al uso de un derivado de dihidroquinolinona de fórmula I



en el que el compuesto está en forma libre o forma de sal, en la fabricación de composiciones veterinarias para combatir garrapatas en animales no humanos.

5 Las sales del compuesto de fórmula I pueden producirse de manera conocida. Las sales de adición de ácido, por ejemplo, pueden obtenerse a partir del compuesto I mediante tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado, y las sales con bases pueden obtenerse mediante tratamiento con una base adecuada o un reactivo de intercambio iónico adecuado.

10 Las sales de los compuestos de fórmula pueden convertirse en el compuesto libre por los medios habituales, las sales de adición de ácido por ejemplo mediante tratamiento con una composición básica adecuada o con un reactivo de intercambio iónico adecuado, y las sales con bases por ejemplo mediante tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado.

15 Las sales del compuesto de fórmula I pueden convertirse en otras sales de un compuesto I de una manera conocida; las sales de adición de ácido pueden convertirse por ejemplo en otras sales de adición de ácido, por ejemplo tratando una sal de un ácido inorgánico, tal como un clorhidrato, con una sal metálica adecuada, tal como una sal de sodio, bario, o sal de plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un disolvente adecuado, en el que una sal inorgánica resultante, por ejemplo cloruro de plata, es insoluble y por tanto precipita en la mezcla de reacción.

Dependiendo del método y/o las condiciones de reacción, puede obtenerse el compuesto de fórmula I con características de formación de sal en forma libre o en forma de sales.

20 Los compuestos de fórmula I contienen varios átomos de carbono asimétricos o centros estereogénicos. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden estar opcionalmente presentes como isómeros ópticos y/o geométricos o como una mezcla de los mismos. La invención se refiere tanto a los isómeros puros como a todos las posibles mezclas isoméricas, y se entiende anteriormente y a continuación en el presente documento como que lo hace, incluso si los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente.

25 Las mezclas diastereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, que pueden obtenerse, pueden separarse de manera conocida, sobre la base de las diferencias fisicoquímicas en sus componentes, en los diastereoisómeros puros, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

30 La separación de mezclas de enantiómeros, que pueden obtenerse por consiguiente en los isómeros puros, pueden lograrse mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos apropiados, mediante escisión con enzimas inmovilizadas específicas, a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo usando éteres corona quirales, mediante los cuales sólo se compleja un enantiómero.

35 Según la invención, aparte de la preparación de correspondientes mezclas de isómeros, pueden aplicarse también métodos generalmente conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva para obtener enantiómeros o diastereoisómeros puros, por ejemplo llevando a cabo el método de la invención usando eductos con la estereoquímica adecuada de manera correspondiente.

Es ventajoso aislar o sintetizar el isómero biológicamente más activo, por ejemplo enantiómero, siempre que los componentes individuales tengan eficacia biológica diferente.

40 Sorprendentemente se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula (I) y los representantes individuales tal como se definió anteriormente presentan una actividad pronunciada frente a garrapatas en animales no humanos.

En el contexto de la presente invención, las garrapatas se entienden como miembros del orden *Acarina*. Representantes bien conocidos son, por ejemplo, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Anocentor*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Rhipicentor*, *Margaropus*, *Rhipicephalus*, *Argas*, *Otobius* y *Ornithodoros* y similares, que preferiblemente infestan animales de sangre caliente incluyendo animales de granja, tales como ganado, caballos, cerdos, ovejas y cabras, aves de corral tal como pollos, pavos y gansos, animales de peletería tales como visón, zorros, chinchillas, conejos y similares, así como mascotas tales como gatos y perros, pero también pueden infestar seres humanos.

Las garrapatas pueden dividirse en garrapatas blandas y duras. Las garrapatas blandas tienen cinco etapas inmaduras y pueden infestar varios animales. Éstas se alimentan de sangre en un corto tiempo y las hembras tienen varias ingestas de sangre después de las que ponen cada vez unos cuantos cientos de huevos. Las garrapatas duras se caracterizan por infestar uno, dos o tres animales huésped. Éstas se unen en sí mismas a un animal huésped de paso y succionan la sangre o fluidos corporales. Las garrapatas hembras completamente hinchadas dejan el animal huésped y ponen grandes cantidades de huevos (de 2000 a 3000) en una grieta adecuada en el suelo o en cualquier otro sitio protegido en el que incubar las larvas. Éstas a su vez buscan un animal huésped, con el fin de succionarle sangre. Las larvas de garrapatas que sólo infestan un animal huésped cambian de piel dos veces y por tanto se vuelven ninfas y finalmente garrapatas adultas sin dejar el huésped que han seleccionado. Las larvas de garrapatas que infestan dos o tres animales huésped dejan el animal tras alimentarse de la sangre, cambian de piel en el entorno local y buscan un segundo o tercer huésped como ninfas o como garrapatas adultas, con el fin de succionar su sangre.

Las garrapatas son responsables en todo el mundo de la transmisión y propagación de muchas enfermedades humanas y animales. Debido a su influencia económica, las garrapatas más importantes son *Boophilus*, *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Hyalomma*, *Amblyomma* y *Dermacentor*. Éstas son portadoras de enfermedades bacterianas, virales, rickettsias y protozoarias y causan parálisis por garrapata y toxicosis por garrapata.

Incluso una única garrapata puede provocar parálisis penetrando su saliva en el animal huésped durante la ingestión. Además de provocar enfermedades directamente, las garrapatas también pueden transmitir una amplia gama de las denominadas ETG (enfermedades transmitidas por garrapatas). Tales enfermedades, por ejemplo babesiosis, anaplasmosis, teileriosis y enfermedad cowdriosis, son responsables de la muerte o deterioro de un gran número de animales de granja y domésticos en el mundo entero. En muchos países de clima templado, las garrapatas *Ixodes* transmiten el agente de la enfermedad de Lyme crónicamente nociva desde animales salvajes hasta seres humanos. Aparte de la transmisión de enfermedades, las garrapatas son responsables de elevadas pérdidas económicas en la producción de animales de cría. Las pérdidas no se limitan a la muerte de los animales huésped, sino también incluyen el daño a las pieles, pérdida de crecimiento, una reducción en la producción de leche y valor reducido de la carne. Aunque los efectos nocivos de una infestación de garrapatas en animales se han sabido durante años, y se ha realizado un enorme progreso usando programas de control de garrapata, hasta ahora no se han encontrado métodos completamente satisfactorios para controlar o eliminar estos parásitos. Además, las garrapatas tienen a menudo la resistencia desarrollada frente componentes químicamente activos.

La buena acción garrapaticida de los compuestos de fórmula I según la invención corresponde a una tasa de muerte (mortalidad) de al menos el 50-60%. En particular, los compuestos individualmente enumerados de fórmula I se caracterizan por una larga duración de acción y se toleran bien por el animal huésped si se aplican en una cantidad eficaz de manera garrapaticida.

La buena actividad pesticida de los compuestos de fórmula I según la invención corresponde a una tasa de mortalidad de al menos el 50-60% de las plagas mencionadas, más preferiblemente a una tasa de mortalidad por encima del 90%, lo más preferiblemente hasta el 95-100%. Los compuestos de fórmula I se emplean preferiblemente interna y externamente en forma no modificada o preferiblemente junto con los adyuvantes convencionalmente usados en la técnica de formulación y pueden por tanto ser procesados de una manera conocida para dar, por ejemplo, formulaciones líquidas (por ejemplo para salpicar, para verter, para pulverizar, emulsiones, suspensiones, disoluciones, concentrados emulsionables, concentrados para disolución), formulaciones semisólidas (por ejemplo cremas, pomadas, pastas, geles, preparaciones liposómicas) y preparaciones sólidas (por ejemplo comprimidos de aditivos alimentarios incluyendo por ejemplo cápsulas, polvos incluyendo polvos solubles, gránulos, incrustaciones del principio activo en sustancias poliméricas, como implantes y micropartículas). Al igual que con las composiciones, los métodos de aplicación se seleccionan según los objetivos pretendidos y las circunstancias imperantes.

La formulación, es decir preparaciones que contienen el principio activo de fórmula I, o combinaciones de estos principios activos con otros principios activos, y opcionalmente se produce un adyuvante sólido, semisólido o líquido, de una manera conocida *per se*, por ejemplo mezclando estrechamente, amasando o dispersando los principios activos con composiciones de excipientes, debiendo tenerse en cuenta la compatibilidad fisiológica de los excipientes de la formulación.

Los disolventes en cuestión pueden ser, por ejemplo: alcoholes (alifáticos y aromáticos), tal como alcohol bencílico, etanol, propanol, isopropanol o butanol, alcoholes grasos, tales como alcohol oleílico y glicoles y sus éteres y ésteres, tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol éter, etilenglicol, etilenglicol monometil o etil éter y butil dioxitol, cetonas, tales como carbonato de propileno, ciclohexanona, isoforona o diacetanol-alcohol y polietilenglicoles, tales como PEG 300. Además, las composiciones pueden comprender disolventes polares fuertes, tales como N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, o agua, ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o palmitato de isopropilo, aceites vegetales, tales como aceite de nabina, de ricino, de coco, o aceite de soja, mono-, di-, triglicéridos sintéticos, como por ejemplo monoestearato de glicerilo y triglicéridos de cadena media y también, si es apropiado, aceites de silicona. Los componentes mencionados también pueden servir como vehículo para formas de aplicación particuladas.

Como componentes constituyentes de la estructura respectiva de base de pomada pueden usarse los siguientes excipientes: sustancias a base de en petróleo, tales como vaselina o parafinas, bases preparadas a partir de grasa de lana, como por ejemplo lanolina o alcoholes de lanolina, polietilenglicoles como por ejemplo macrogoles y bases de lípidos como por ejemplo fosfolípidos o triglicéridos, tales como aceites vegetales hidrogenados.

También puede requerirse el uso de emulsionantes, agentes humectantes y agentes de extensión, en general, lecitinas como lecitina de soja, sales de ácidos grasos con metales alcalinos y alcalinotérreos, sulfatos de alquilo como cetilestearyl sulfato de sodio, colatos, alcoholes grasos como alcohol cetílico, esteroides como colesterol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano como polisorbato 20, ésteres de ácidos grasos de sorbitano como monolaureato de sorbitano, ésteres de ácidos grasos y éteres de alcohol graso de polioxietileno como polioxiloleil éter, copolímeros de bloque de polioxipropileno - polioxietileno como por ejemplo Pluronic™, ésteres de sacarosa como diestearato de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de poliglicerilo como oleato de poliglicerol y ésteres de ácidos grasos como por ejemplo oleato de etilo o miristato de isopropilo.

Las formulaciones también pueden incluir agentes de gelificación y de rigidez, como por ejemplo derivados de poli(ácido acrílico), éteres de celulosa, poli(alcoholes vinílicos), polivinilpirrolidonas y dióxido de silicio fino disperso.

Como agentes poliméricos con propiedades de liberación controlada, pueden aplicarse derivados preparados mediante por ejemplo poli(ácido láctico), ácido coglicólico, polioctoéster, poli(carbonato de etileno), polianhídridos y almidón y matrices a base de PVC.

La adición de potenciadores de la penetración como cetonas, sulfóxidos, amidas, ésteres de ácidos grasos y alcoholes grasos puede ser necesaria.

También pueden añadirse conservantes como ácido sórbico, alcohol bencílico y parabenos, y antioxidantes como por ejemplo alfa-tocoferol.

También puede aplicarse el principio activo o combinaciones del principio activo en cápsulas, como cápsulas de gelatina dura o cápsulas blandas.

Los aglutinantes para comprimidos e inyecciones en bolo pueden ser sustancias naturales poliméricas modificadas químicamente que son solubles en agua o en alcohol, tales como derivados de almidón, celulosa o proteína (por ejemplo metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, proteínas tales como zeína, gelatina y similares), así como polímeros sintéticos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona etc. Los comprimidos también contienen cargas (por ejemplo almidón, celulosa microcristalina, azúcar, lactosa etc.), deslizantes (por ejemplo estearato de magnesio) y disgregantes (por ejemplo derivados de celulosa) y recubrimientos resistente a ácido, como por ejemplo ésteres de ácido acrílico.

Los compuestos de fórmula I según la invención pueden usarse solos o en combinación con otros biocidas. Éstos pueden combinarse con pesticidas que tienen la misma esfera de actividad por ejemplo para aumentar la actividad, o con sustancias que tienen otra esfera de actividad por ejemplo para ampliar el rango de actividad. También puede ser sensible a la adición de los denominados repelentes. Combinando los compuestos de fórmula I con otros parasiticidas adecuados puede potenciarse no sólo la actividad parasiticida sino se cubrirá la mayor parte de los parásitos que producen grandes daños económicos. Además, esta acción contribuirá sustancialmente a evitar la formación de resistencia. Muchas combinaciones también pueden llevar a efectos sinérgicos, es decir puede reducirse la cantidad total de principio activo, lo que es deseable desde un punto de vista ecológico. Se nombran los grupos preferidos de componentes en combinación y componentes de combinación especialmente preferidos en lo siguiente, pudiendo contener las combinaciones uno o más de estos componentes además de un compuesto de fórmula I.

Los componentes adecuados en la mezcla pueden ser biocidas, por ejemplo los insecticidas y acaricidas con un mecanismo variable de actividad, que se nombran en lo siguiente y se han conocido por el experto en la técnica desde hace mucho tiempo, por ejemplo inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores del crecimiento; principios

activos que actúan como hormonas juveniles; principios activos que actúan como adulticidas; insecticidas de amplio espectro, nematocidas y acaricidas de amplio espectro; y también los bien conocidos antihelmínticos, sustancias que alejan a acáridos y/o insectos, dichos repelentes o desprendedores.

Ejemplos no limitativos de insecticidas y acaricidas adecuados son:

1. Abamectina	96. Dioxation	191. Ometoato
2. Acefato	97. Disulfotón	192. Oxamilo
3. Acequinocilo	98. DNOC	193. Oxidemetón M
4. Acetamiprida	99. Doramectina	194. Oxidoprofos
5. Acetoprol	100. DPX-HGW86	195. Paratión
6. Acrinatrina	101. Edifenfos	196. Paratión-metilo
7. AKD-1022	102. Emamectina	197. Permetrina
8. Alanicarb	103. Empentrina	198. Fenotrina
9. Aldicarb	104. Endosulfán	199. Fentoato
10. Aldoxicarb	105. Esfenvalerat	200. Forato
11. Aletrina	106. Etiofencarb	201. Fosadona
12. Alfa-cipermetrina	107. Etion	202. Fosmet
13. Alfamectina	108. Etiprol	203. Fosfamidona
14. Amidoflumet	109. Etoprofos	204. Foxim
15. Amitraz	110. Etofenprox	205. Pirmicarb
16. Anabasina	111. Etoxazol	206. Pirmifos A
17. Avermectina B1	112. Etrinofos	207. Pirmifos M
18. Azadiractina	113. Fenamifos	208. Polinactinas
19. Azametifos	114. Fenazaquina	209. Praletrina
20. Azinfos-etilo	115. Óxido de fenbutatina	210. Profenofos
21. Azinfos-metilo	116. Fenitrotion	211. Proflutrina
22. Azociclotina	117. Fenobucarb	212. Promecarb
23. Toxina de <i>Bacillus subtil.</i>	118. Fenotiocarb	213. Propafos
24. <i>Bacillus thuringiensis</i>	119. Fenoxicarb	214. Propargita
25. Benclotiaz	120. Fenpropatrina	215. Propoxur
26. Bendiocarb	121. Fenpiroximato	216. Protiofos

(continuación)

27. Benfuracarb	122. Fention	217. Protoato
28. Bensultap	123. Fenvalerato	218. Protrifenbuto
29. Benzoximato	124. Fipronilo	219. Pimetrozina
30. Beta-ciflutrina	125. Flonicamida	220. Piraclófos
31. Beta-cipermetrina	126. Fluaciripim	221. Pirafluprol
32. Bifenazato	127. Fluazinam	222. Piresmetrina
33. Bifentrina	128. Fluazurón	223. Piretrina
34. Bioaletrina	129. Flubendiamida	224. Piretro
35. Bioresmetrina	130. Flucicloxurón	225. Piridabeno
36. Bistriflurón	131. Flucitrinato	226. Piridalilo
37. BPMC	132. Flufenerim	227. Piridafentión
38. Brofenprox	133. Flufenoxurón	228. Pirifluquinazón
39. Bromofos A	134. Flufenprox	229. Pirimidifeno
40. Bromopropilato	135. Flumetrina	230. Piriprol
41. Bufencarb	136. Fonofos	231. Piriproxifeno
42. Buprofezina	137. Formotiona	232. Quinalfos
43. Butocarboxim	138. Fostiazato	233. Resmetrina
44. Cadusafos	139. Fubfenprox	234. Rotenona
45. Carbarilo	140. Furatiocarb	235. RU 15525
46. Carbofurano	141. Gama-cialotrina	236. Sabadila
47. Carbofenotión	142. Halfenprox	237. Salitión
48. Carbosulfano	143. Halofenozida	238. Selamectina
49. Cartap	144. HCH	239. Silafluofeno
50. Cloetocarb	145. Heptenofos	240. Espinetoram
51. Clorantraniliprol	146. Hexaflumurón	241. Espinosad
52. Cloretoxifos	147. Hexitiazox	242. Espirodiclofeno
53. Clorfenapir	148. Hidrametilnona	243. Espiromesifeno
54. Clorfenvinfos	149. Hidropreno	244. Espirotetramato

(continuación)

55. Clorfluazurón	150. Imidacloprid	245. Sulcofuron-sodio
56. Clormefos	151. Imiprotrina	246. Sulfluramida
57. Clorpirifos	152. Indoxacarb	247. Sulfotep
58. Clorpirifos-metilo	153. hongos activos en insecto	248. Azufre
59. Cromafenozida	154. nematodos activos en insecto	249. Sulprofos
60. Cis-Resmetrina	155. virus activos en insecto	250. Tau-fluvalinato
61. Clofentezina	156. Iprobenfos	251. Tebufenozida
62. Clotianidina	157. Isofenfos	252. Tebufenpirad
63. Coumafos	158. Isoprocarb	253. Tebupirimfos
64. Cianofos	159. Isoxation	254. Teflubenzuron
65. Cicloprotrina	160. Ivermectina	255. Teflutrina
66. Cienopirafeno	161. Karanjina	256. Temefos
67. Cyflumetofeno	162. Kinopreno	257. Terbufos
68. Ciflutrina	163. Lamba-Cialotrina	258. Tetraclorvinfos
69. Cialotrina	164. Lepimectina	259. Tetradifón
70. Cihexatina	165. Lufenurón	260. Tetrametrina
71. Cimiazol	166. Malatión	261. Tiacloprid
72. Cipermetrina	167. Mecarbam	262. Tiametoxam
73. Cifenotrina	168. Mesulfenfos	263. Tiociclam
74. Ciromazina	169. Metaflumizona	264. Tiodicarb
75. Deltametrina	170. Metaldehído	265. Tiofanox
76. Demeton M	171. Metamidofos	266. Tionazina
77. Demetón S	172. Metidatión	267. Tiosultap
78. Demetón-S-metilo	173. Metiocarb	268. Turingiensina
79. Diafentiurón	174. Metomilo	269. Tolfenpirad
80. Diazinón	175. Metopreno	270. Tralometrina
81. Diclofentión	176. Metotrina	271. Transflutrina
82. Diclorvos	177. Metoxifenoazida	272. Triaratenó

(continuación)

83. Dicofol	178. Metoflutrina	273. Triazamato
84. Dicrotofos	179. Metolcarb	274. Triazofos
85. Diciclanilo	180. Metoxadiazona	275. Triclorfon
86. Dietión	181. Mevinfos	276. Triflumurón
87. Diflovidazina	182. Milbemectina	277. Trimetacarb
88. Diflubenzurón	183. Milbemicina oxima	278. Vamidotión
89. Dimeflutrina	184. Monocrotofos	279. Vaniliprol
90. Dimetoato	185. Moxidectina	280. XMC (3,5,- Xililmetilcarbamato)
91. Dimetilvinfos	186. Naled	281. Xililcarb
92. Dinobutón	187. Nicotina	282. Zeta- cipermetrina
93. Dinocap	188. Nitenpiram	283. Zetametrina
94. Dinotefurano	189. Novalurón	284. ZXI 8901 95
95. Diofenolano	190. Noviflumurón	

5 Ejemplos no limitativos de antihelmínticos adecuados se nombran en lo siguiente, algunos representantes tienen actividad antihelmíntica además de la actividad insecticida y acaricida. Algunos de éstos se han enumerado ya anteriormente.

(A1) Abamectina	(A2) Albendazol	(A3) Cambendazol
(A4) Closantel	(A5) Dietilcarbamazina	(A6) Doramectina
(A7) Emodepsida	(A8) Eprinomectina	(A9) Febantel
(A10) Fendendazol	(A11) Flubendazol	(A12) Ivermectina
(A13) Levamisol	(A14) Mebendazol	(A15) Milbemectina
(A16) Milbemicima Oxima	(A17) Morantel	(A18) Moxidectina
(A19) Nitroscanato	(A20) Omfalotina	(A21) Oxantel
(A22) Oxfendazol	(A23) Oxibendazol	(A24) Fenotiazina
(A25) Piperazina	(A26) PNU-97333	(A27) PNU-141962
(A28) Praziquantel	(A29) Pirantel	(A30) Tiabendazol
(A31) Triclabendazol	derivados de aminoacetonitrilo nombrados en el documento WO2005044784	

Ejemplos no limitativos de repelentes y desprendedores adecuados son:

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

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

(R3) Cimiazol = N,-2,3-dihidro-3-metil-1,3-tiazol-2-iliden-2,4-xilideno

5 Ejemplos no limitativos de sinergistas adecuados son:

(S1) Butóxido de piperonilo

(S4) Piprotal

(S7) Sesamolina

(S2) Ácido etilendiaminetetraacético

(S5) Propilisoma

(S8) Sulfóxido

(S2) Ciclodextrina

(S6) Sesamex

(S9) Tribufos

Los sinergistas S1 a S9 se conocen bien o pueden encontrarse en Internet, por ejemplo, en el compendio de nombres comunes de pesticidas. Los sinergistas son compuestos que aumentan la acción de los compuestos activos sin que sea necesario que el sinergista añadido se active activarse por sí mismo.

10 Los especialistas en este campo conocen mejor los componentes de combinación especificados anteriormente. La mayoría se describen en varias ediciones del Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, y otros en las varias ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, EE.UU. o en la bibliografía de patentes. Por tanto, el siguiente listado se limita a algunos sitios en los que pueden encontrarse a modo de ejemplo.

15 Los compuestos disponibles comercialmente descritos en la tabla anterior pueden encontrarse en The Pesticide Manual, 14<sup>a</sup> Ed. (2006), The British Crop Protection Council, Londres excepto para 99, 160, 183, 185, 238, A2, A6, A8, A9, A10, A12, A13, A16, A17, A18, A22, A23, A25, A28, A29, A30, que se describen en el Compendium of Veterinary Products, 9<sup>a</sup> Ed. (2006), North American Compendiums, Inc. Los compuestos n.<sup>os</sup> 5, 7, 14, 66, 67, 100, 132, 163, 218, 221, 228, 230, 240, 244, 268, y 279 pueden encontrarse en Internet, por ejemplo, en Merck Veterinary Manual online y Compendium of Pesticide Common Names. 154: una preparación que contiene nematodos activos en insecto, preferiblemente *Heterorhabditis bacteriophora* y *Heterorhabditis megidis*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 671; *Steinernema feltiae*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1115 y *Steinernema scapterisci*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1116; 153: una preparación que contiene hongos activos en insecto, preferiblemente *Verticillium lecanii*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1266; *Beauveria brogniartii*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 85 y *Beauveria bassiana*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 83; 155: una preparación que contiene virus activos en insecto, preferiblemente *Neodiprion Sertifer* NPV, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1342; *Mamestra brassicae* NPV, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 759 y el virus *Cydia pomonella granulosis*, de The Pesticide Manual, 11<sup>a</sup> Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 291.

35 Como consecuencia de los detalles anteriores, un aspecto esencial adicional de la presente invención se refiere a preparaciones de combinación para el control de parásitos en animales de sangre caliente, caracterizados porque contienen, además de un compuesto de fórmula I, al menos un principio activo adicional que tiene la misma o diferente esfera de actividad y al menos un vehículo fisiológicamente aceptable. La presente invención no se limita a combinaciones de dos veces.

40 Como norma, las composiciones insecticidas y acaricidas según la invención contienen del 0,1 al 99% en peso, especialmente del 0,1 al 95% en peso de principio activo de fórmula I, o mezclas de los mismos, del 99,9 al 1% en peso, especialmente del 99,8 al 5% en peso de una mezcla sólida o líquida, incluyendo del 0 al 25% en peso, especialmente del 0,1 al 25 % en peso de un tensioactivo.

La aplicación de las composiciones según la invención en los animales que van a tratarse pueden tener lugar por vía tópica, por vía oral, por vía parenteral o por vía subcutánea, estando presente la composición en forma de disoluciones, emulsiones, suspensiones, (dosificaciones), polvos, comprimidos, inyecciones en bolo, cápsulas, collares, marcas orejeras y formulaciones para verter.

Formulaciones tópicas preferidas se entiende que se refiere a una disolución lista para usar en forma de una formulación para salpicar, verter o pulverizar que consiste a menudo en una dispersión o suspoemulsión o una combinación de principio activo y adyuvantes de propagación. La expresión método de salpicado o vertido se entiende que se refiere a un concentrado listo para usar que se pretende aplicar por vía tópica y por vía local en el animal. Este tipo de formulación que se pretende aplicar directamente a un área relativamente pequeña del animal, preferiblemente en la espalda y nalgas del animal o en uno o varios puntos a lo largo de la línea de la espalda y nalgas. Se aplica como un bajo volumen de aproximadamente de 0,05 a 1 ml por kg, preferiblemente aproximadamente de 0,1 ml por kg, con un volumen total desde 1 hasta 100 ml por animal, preferiblemente limitado a un máximo de aproximadamente 50 ml. Sin embargo, esto sin decir que el volumen ha de adaptarse al animal que necesita del tratamiento y será claramente diferente, por ejemplo, en gatos jóvenes y en ganado. Estas formulaciones para verter y salpicar están diseñadas para extenderse por todo el animal proporcionando protección o tratamiento en casi cualquier parte del animal. Incluso se lleva a cabo la administración aplicando un hisopo o pulverizador de la formulación para verter o salpicar a un área relativamente pequeño del pelaje, se observa que desde la sustancia activa se dispersa casi automáticamente sobre amplias zonas del propio pelo en la naturaleza de extensión de los componentes en la formulación y se ayuda mediante los movimientos del animal.

Las formulaciones para verter o salpicar contienen adecuadamente vehículos, que promueven rápida distribución sobre la superficie de la o en el pelaje del animal huésped, y se consideran generalmente como aceite de extensión. Los vehículos adecuados son por ejemplo disoluciones aceitosas; disoluciones alcohólicas y isopropanólicas tales como disoluciones de 2-octildodecanol o alcohol oleílico; disoluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oxalato de ácido láurico, éster oleílico del ácido oleico, éster decílico del ácido oleico, laurato de hexilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, ésteres del ácido cáprico de alcoholes grasos saturados de C12-C18 de longitud de cadena; disoluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tales como ftalato de dibutilo, isoftalato de diisopropilo, éster diisopropílico del ácido adípico, adipato de di-n-butilo o también disoluciones de ésteres de ácidos alifáticos, por ejemplo glicoles. Puede ser ventajoso que adicionalmente esté presente un agente de dispersión, tal como uno conocido en la industria farmacéutica o cosmética. Ejemplos son 2-pirrolidona, 2-(N-alquil)pirrolidona, acetona, polietilenglicol y los éteres y ésteres de los mismos, propilenglicol o triglicéridos sintéticos.

Las disoluciones aceitosas incluyen por ejemplo aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de pino, aceite de linaza o aceite de ricino. Los aceites vegetales también pueden estar presentes en forma epoxidada. También pueden usarse parafinas y aceites de silicona.

Una formulación para verter o salpicar generalmente contiene del 1 al 40%, preferiblemente del 10 al 25% en peso de un compuesto de fórmula I, del 0 al 50 % en peso del agente de dispersión y del 10 al 99%, preferiblemente del 45 al 90% en peso de disolvente.

El método para verter o salpicar es especialmente ventajoso para su uso en animales de manada tales como ganado, caballos, oveja o cerdos, en los que es difícil o lleva mucho tiempo tratar todos los animales por vía oral o por inyección. Debido a su simplicidad, este método por supuesto también puede usarse para todos los demás animales, incluyendo mascotas o animales domésticos individuales, y se favorece mucho por los cuidadores de los animales, ya que pueden a menudo llevarse a cabo sin la presencia especialista del veterinario.

Mientras se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final a menudo usará formulaciones diluidas. Sin embargo, esto depende del modo de administración. Los productos administrados por vía oral se usan con la mayor frecuencia en forma diluida o como aditivos alimenticios, mientras que las formulaciones para verter y salpicar comerciales son normalmente concentrados listos para usar.

Tales composiciones también pueden contener aditivos adicionales, tales como estabilizantes, agentes antiespumantes, reguladores de la viscosidad, agentes aglutinantes o agentes de pegajosidad, así como otros principios activos, con el fin de lograr efectos especiales.

Las composiciones insecticidas y acaricidas de este tipo, que se usan por el usuario final, de manera similar forman un constituyente de la presente invención.

En cada uno de los procesos según la invención para el control de plagas o en cada una de las composiciones de control de plagas según la invención, los principios activos de fórmula I pueden usarse en todas sus configuraciones estéricas o en mezclas de los mismas.

La invención también incluye un método para proteger profilácticamente los animales, especialmente animales de cría productivos, animales domésticos y mascotas, contra parásitos que se caracteriza porque los principios activos de fórmula I o las formulaciones de principio activo preparadas a partir de los mismos se administran a los animales como un aditivo a los alimentos o a las bebidas o también en forma sólida o líquida, por vía oral, como vertido o

salpicado, mediante inyección o por vía parenteral. La invención también incluye los compuestos de fórmula I según la invención para el uso en uno de dichos procedimientos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención adicionalmente, representando el término principio activo el compuesto de fórmula (I).

5 En particular, las formulaciones preferidas se preparan tal como sigue:

(% = porcentaje en peso)

**Ejemplos de formulación**

1. Granulado	a)	b)
principio activo	5%	10%
caolín	94%	-
ácido silícico altamente dispersado	1%	-
atapulgita	-	90%

10 Se disuelve el principio activo en cloruro de metileno, se pulveriza sobre el vehículo y posteriormente se concentra el disolvente mediante evaporación a vacío. Los granulados de este tipo pueden mezclarse con el pienso.

2. Granulado

principio activo	3%
polietilenglicol (pm 200)	3%
caolín	94%

(pm = peso molecular)

El principio activo finamente molido se aplica de manera uniforme en una mezcladora al caolín que se ha humedecido con polietilenglicol. De este modo, se obtienen gránulos recubiertos libres de polvo.

3. Comprimidos o inyecciones en bolo

I	principio activo	33,00%
	metilcelulosa	0,80%
	ácido silícico, altamente dispersado	0,80%
	almidón de maíz	8,40%
II	lactosa, crist.	22,50%
	almidón de maíz	17,00%

(continuación)

celulosa microcrist.	16,50%
estearato de magnesio	1,00%
I	
Se agita metilcelulosa en agua. Después de que se ha hinchado el material, se agita ácido silícico y se suspende la mezcla de manera homogénea. Se mezclan el principio activo y el almidón de maíz. Se trabaja esta suspensión acuosa en esta mezcla y se amasa dando una masa. La masa resultante se granula a través de un tamiz 12 M y se seca.	
II	
Se mezclan meticulosamente los 4 excipientes.	
III	
Las mezclas preliminares obtenidas según I y II se mezclan y presan dando comprimidos o inyecciones en bolo.	

4. Inyectables

A.	<u>Vehículo aceitoso (liberación lenta)</u>	
1.	principio activo	0,1-1,0 g
	aceite de cacahuete	para 100 ml
2.	principio activo	0,1-1,0 g
	aceite de sésamo	para 100 ml

- 5 Preparación: se disuelve el principio activo en parte del aceite mientras se agita y, si se requiere, con calentamiento suave, entonces, tras enfriar se lleva hasta el volumen deseado y se somete a filtración estéril a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,22 µm.

B disolvente miscible en agua (tasa de liberación promedio)

principio activo	0,1-1,0 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	40 g
1,2-propanodiol	para 100 ml
principio activo	0,1-1,0 g
glicerol dimetil cetal	40 g
1,2-propanodiol	para 100 ml

- 10 Preparación: se disuelve el principio activo en parte del disolvente mientras se agita, se llevan hasta el volumen deseado y se somete a filtración estéril a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,22 µm.

C. Solubilizado acuoso (liberación rápida)

1.	principio activo	0,1-1,0 g
	aceite de ricino polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno)	10 g
	1,2-propanodiol	20 g
	alcohol bencílico	1 g
	agua para inyección	para 100 ml
2.	principio activo	0,1-1,0 g
	monooleato de sorbitano polietoxilado (20 unidades de óxido de etileno)	8 g
	4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol formal)	20 g
	alcohol bencílico	1 g
	agua para inyección	para 100 ml

Preparación: Se disuelve el principio activo en los disolventes y el tensioactivo, y se lleva con agua hasta el volumen deseado. Filtración estéril a través de un filtro de membrana apropiado con un tamaño de filtro de 0,22 µm.

5. Vertido

A

principio activo	5 g
miristato de isopropilo	10 g
isopropanol	para 100 ml

B

principio activo	2 g
laurato de hexilo	5 g
triglicérido de cadena media	15 g
etanol	para 100 ml

C.

principio activo	2 g
oleato de oleílo	5 g
N-metil-pirrolidona	40 g

(continuación)

isopropanol	para 100 ml
6. Salpicado	
A.	
principio activo	10-15 g
monoetiléter de dietilenglicol	para 100 ml
B	
principio activo	10-15 g
palmitato de octilo	10 g
isopropanol	para 100 ml
C	
principio activo	10-15 g
isopropanol	20 g
alcohol bencílico	para 100 ml

7. Pulverización

A.	
principio activo	1 g
isopropanol	40 g
carbonato de propileno	para 100 ml
B	
principio activo	1 g
propilenglicol	10 g
isopropanol	para 100 ml

- 5 Los sistemas acuosos pueden usarse también preferiblemente para aplicación oral y/o intraruminal.

Las composiciones pueden contener también aditivos adicionales, tales como estabilizantes, por ejemplo cuando sea apropiado aceites vegetales epoxidados (aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidados); antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes, agentes de pegajosidad, así como fertilizantes u otros principios activos para lograr efectos especiales.

- 10 Sustancias o aditivos biológicamente activos adicionales, que son neutros frente a los compuestos de fórmula I y no tienen un efecto perjudicial sobre el animal huésped que va a tratarse, así como sales minerales o vitaminas, pueden añadirse también a las composiciones descritas.

Si las composiciones garrapaticidas están presentes en forma de concentrados alimenticios, entonces se usan como vehículos, por ejemplo, alimento de alto rendimiento, cereales alimenticios o concentrados de proteínas.

5 Tales composiciones o concentrados alimenticios pueden comprender, además de los principios activos, también aditivos, vitaminas, antibióticos, agentes quimioterápicos, u otros pesticidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos, o también preparaciones hormonales, anabólicos o sustancias que promueven el crecimiento, influyen en la calidad de la carne de animales para la matanza o son útiles para el organismo de otro modo. Si las composiciones o los principios activos de la fórmula I presentes en la misma se añaden directamente al alimento o al agua de beber para los animales, el alimento acabado o el agua de beber acabada comprende los principios activos preferiblemente en una concentración desde aproximadamente el 0,0005 hasta el 0,02% en peso 10 (5-200 ppm). Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. Las sustancias de partida usadas pueden producirse mediante métodos descritos en la bibliografía o se encuentran comercialmente disponibles.

### Preparación del compuesto de fórmula (I)

El hongo filamentoso *Penicillium scabrosum* (por ejemplo CBS-305.97) se hace crecer en frascos de 500 ml que contienen 250 ml de un medio líquido que consiste en un extracto de malta (20 g/l), glucosa (20 g/l) y peptona (1 g/l). 15 Tras 3 días de incubación a 24°C a 150 rpm, se usan estos cultivos para inocular los frascos de producción que contienen granos de arroz o un medio líquido. El medio líquido consiste en harina de soja (20 g/l) y manitol (20 g/l) y se ajusta a un pH 7 antes de la esterilización. El cultivo se lleva a cabo a 24°C durante de 10 a 30 días sin agitación. Se recoge el caldo de fermentación y posteriormente se extrae con un disolvente orgánico como metanol o acetato de etilo. Se purifica el extracto bruto a través de cromatografía en gel de sílice usando heptano y acetato de etilo 20 (50:50). Se evaporaron hasta sequedad las fracciones que contenían los compuestos de fórmula: I y se reconstituyeron en acetonitrilo. La purificación final se realiza a través de cromatografía sobre una columna de fase inversa C18 usando un gradiente de acetonitrilo en agua

### Ejemplos biológicos (Control de parásitos en animales)

25 Se emplean los siguientes métodos de prueba para investigar la acción acaricida e insecticida del compuesto de fórmula I.

#### 1. Actividad *in vitro* contra *Ctenocephalides felis* (pulga del gato).

Se coloca una población adulta mixta de pulgas en una placa de 96 pocillos con el formato adecuado permitiendo a las pulgas el acceso a y la alimentación con sangre tratada a través de un sistema de alimentación artificial. Cada compuesto se somete a prueba mediante dilución en serie con el fin de determinar su dosis efectiva mínima (DEM). 30 Las pulgas se alimentan de sangre tratada durante 24 horas, después de lo cual se registra el efecto del compuesto. La actividad insecticida se determina basándose en el número de pulgas que han muerto recuperadas del sistema de alimentación.

El compuesto de fórmula (I) muestra en esta prueba a 32 ppm una eficacia media del 95%.

#### 2. Actividad *in vitro* contra garrapatas

35 Se distribuyen 5-10 garrapatas de diferentes especies (es decir *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor* spp., etc.) en una microplaca cubierta previamente con un compuesto de prueba. Cada compuesto se somete a prueba mediante dilución en serie con el fin de determinar su dosis efectiva mínima (DEM). Entonces se incuban las microplacas a 28°C y el 80% de humedad hasta su evaluación. En momentos diferentes, se excitan las garrapatas mediante un chorro de dióxido de carbono y/o calor. Si en la reacción a la estimulación las garrapatas empiezan a moverse, el compuesto de prueba se clasifica como inactivo a la concentración sometida a prueba. Si las garrapatas no responden al estímulo, se consideran muertas y el compuesto se clasifica como activo a la concentración sometida a prueba. La actividad se calcula como un porcentaje de garrapatas muertas en comparación con los controles no tratados. 40

El compuesto de fórmula (I) muestra en esta prueba a 10 ppm una eficacia media del 100% contra *Rhipicephalus sanguineus* y *Dermacentor variabilis* y a 32 ppm una eficacia media del 90% contra *Amblyomma variegatum*. 45

#### 3. Actividad *in vitro* contra *Demianyssus gailinae*

Se usa una población de ácaros sólo hembra para sembrar una placa de 96 pocillos con el formato adecuado que contiene las sustancias de prueba que van a evaluarse para determinar su actividad antiparasitaria. Cada compuesto se somete a prueba mediante dilución en serie con el fin de determinar su dosis efectiva mínima (DEM). 50 Los ácaros se dejan en contacto con el compuesto de prueba durante 10 minutos y entonces se incuban a 25°C y el 60% de humedad relativa (HR) durante 5 días, durante lo cual se monitoriza el efecto del compuesto de prueba. Se

confirma actividad acaricida si los ácaros están muertos sin haber puesto huevos. El desarrollo de ácaros que continúan y ponen huevos se registra también para identificar una posible actividad de regulación del crecimiento.

El compuesto de fórmula (I) muestra en esta prueba a 63 ppm una eficacia media del 90%.

#### 4. Prueba *in vivo* contra ninfas de *Rhipicephalus sanguineus* en jerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*)

- 5 En el día 0, se tratan los jerbos con el compuesto de prueba a una dosis dada mediante aplicación por pulverización (o salpicado). En el día +1 (+2), se infestan los animales con ninfas de *Rhipicephalus sanguineus*. Se dejan las garrapatas sobre los animales hasta su completa saciedad. Siete días tras la infestación las ninfas que cayeron totalmente hinchadas se recogen y se cuentan. Se conservan hasta que cambian la piel para evaluar también la actividad de regulación del crecimiento del compuesto de prueba. La eficacia para matar (y regular el crecimiento) se expresa como una reducción del número de garrapatas (y número de garrapatas mudadas) en comparación con un grupo tratado con placebo, usando la fórmula de Abbot.

El compuesto de fórmula (I) muestra a 3,2 ppm una eficacia media del 95%.

#### 5. Prueba *in vivo* contra garrapatas (*Rhipicephalus saugineus*) en perros

- 15 Se separaron perros de la raza Beagle en un grupo de tratamiento y un grupo control (4 perros por grupo). En el día 0, se tratan los perros con el compuesto de prueba a una de 25 mg/kg (disolución al 15% en Transcutol) mediante aplicación por salpicado (entre los omóplatos). En el día +1, se infestaron los animales con garrapatas adultas no alimentadas (razón de géneros 1:1). La evaluación de la eficacia se realiza a las 48 h, y entonces semanalmente 48 h tras la reinfestación con garrapatas contando los números de garrapatas muertas y vivas recuperadas de los animales. Se expresa la eficacia como comparación con un grupo tratado con placebo usando la fórmula de Abbot.
- 20 La infestación puede repetirse a intervalos semanales hasta que disminuye la eficacia.

El compuesto de fórmula (I) muestra en esta prueba una actividad por encima del 90% durante seis semanas.

#### 6. Prueba *in vivo* contra garrapatas (*Ixodes ricinus*) en gatos.

- 25 Se separan los gatos en un grupo de tratamiento y un grupo control (4 gatos por grupo). En el día 0, se tratan los gatos con el compuesto de prueba a una dosis de 25 mg/kg (disolución al 1% en polipropilenglicol) mediante aplicación por pulverización. En el día +1, se infestan los animales con garrapatas adultas no alimentadas (razón de géneros 1:1). La evaluación de la eficacia se realiza a las 48 h, y entonces semanalmente 48 h tras la reinfestación con garrapatas contando los números de garrapatas muertas y vivas recuperadas de los animales. Se expresa la eficacia como comparación con un grupo tratado con placebo usando la fórmula de Abbot. La infestación puede repetirse a intervalos semanales hasta que disminuye la eficacia.

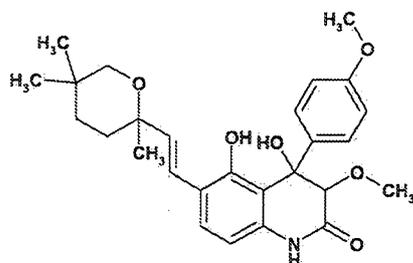
- 30 El compuesto de fórmula (I) muestra en esta prueba el 95% de actividad tras una semana y el 70% de actividad tras dos semanas.

Las realizaciones preferidas dentro de la presente invención son:

- (A) El uso tal como se definió anteriormente caracterizado porque el compuesto de fórmula I es un racemato, una mezcla de estereoisómeros o un enantiómero puro en forma libre o forma de sal.
- 35 (B) Composición garrapaticida que comprende un compuesto de fórmula I junto con un vehículo o diluyente que es fisiológicamente aceptable para animales no humanos.
- (C) Composición según B que consiste en una formulación para verter o salpicar.
- (D) Método para controlar garrapatas en animales no humanos, caracterizado porque se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I al hábitat de los parásitos.
- 40 (E) Uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de una composición garrapaticida
- (F) Compuesto de fórmula I o para el uso en el tratamiento de garrapatas en animales no humanos
- (G) Uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de una composición veterinaria para combatir garrapatas en animales no humanos

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula I



(I)

- 5 en el que el compuesto está en forma libre o forma de sal, en la fabricación de una composición veterinaria para combatir garrapatas en animales no humanos.
2. Composición garrapaticida que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 junto con un vehículo o diluyente que es fisiológicamente aceptable para animales no humanos.
- 10 3. Composición garrapaticida según la reivindicación 2, caracterizada porque es una formulación para verter o salpicar.
4. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento de garrapatas en animales no humanos.