

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 101**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)

A61K 31/475 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2003 E 03770513 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 1545211**

54 Título: **Formulaciones de derivados de ácido nodulispórico de acción tópica localizada para combatir parásitos**

30 Prioridad:

02.10.2002 US 415627 P

14.07.2003 US 618975

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.08.2014

73 Titular/es:

MERIAL LIMITED (100.0%)

3239 SATELLITE BLVD.

DULUTH, GEORGIA 30096, US

72 Inventor/es:

SOLL, MARK, D.;

BOECKH, ALBERT;

DE BODE, RONUS y

VAN EIJK, PETER, JOHANNES, SEVAAS, SAVIO

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 482 101 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

Formulaciones de derivados de ácido nodulispórico de acción tópica localizada para combatir parásitos

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

10 **[0001]** Esta invención se refiere a, entre otras cosas, formulaciones de acción tópica localizada ("spot-on"), para combatir parásitos en aves y mamíferos. En particular, esta invención proporciona formulaciones precisas que comprenden una composición que comprende al menos un derivado de ácido nodulispórico y un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable. Esta invención también proporciona un método mejorado para la erradicación, el control, y la prevención de la infestación de parásitos en aves y mamíferos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 **[0002]** Los animales, tales como los mamíferos y las aves, son a menudo susceptibles a infestaciones de parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y gusanos.

[0003] Los animales domesticados, tales como gatos y perros, a menudo están infestados con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

- 20 - pulgas de perros y gatos (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y similares),
 - garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. y similares), y
 - ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y similares),
 - piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Lignonathus* sp., y similares), y
 25 - moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dermatobia* sp., *Coclyomyia* sp., y similares).

[0004] Las pulgas son un problema particular porque no sólo afectan negativamente a la salud del animal o el ser humano, sino que también causa un gran estrés psicológico. Además, las pulgas son también vectores de agentes patógenos en animales, tales como la tenia de perro (*Dipylidium caninum*), y los seres humanos.

30 **[0005]** Del mismo modo, las garrapatas también son dañinas para la salud física y psicológica del animal o ser humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos, agentes que causan enfermedades en los seres humanos y animales. Las principales enfermedades que son causadas por las garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* sp.) y la rickettsiosis (también conocida como fiebre maculosa de las montañas rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales para el huésped, tal como en el caso de la garrapata de parálisis australiana, *Ixodes holocyclus*.

40 **[0006]** Además, los ácaros y los piojos son particularmente difíciles de combatir, ya que hay muy pocas sustancias activas que actúan sobre estos parásitos y necesitan un tratamiento frecuente.

[0007] Del mismo modo, los animales de granja también son susceptibles a las infestaciones de parásitos. Por ejemplo, el ganado se ven afectado por un gran número de parásitos. Del mismo modo, las plagas de artrópodos, tales como pulgas, piojos y garrapatas, infestan las aves de corral. Un parásito, que es muy frecuente entre los animales de granja, es una garrapata del género *Boophilus*, especialmente las de la especie *microplus* (garrapata del ganado vacuno), *decoloratus* y *anulatus*. Las garrapatas, tales como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar debido a que viven en los pastos donde los animales de granja pastan. Otros parásitos importantes del ganado vacuno y ovino son las siguientes, en orden decreciente de importancia:

- 50 - miasis, tales como *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil) y *Hominivorax Cochlyomyia* (botella verde);
 myiasis de ovejas, tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como brote de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Éstas son moscas cuyas larvas constituyen el parásito del animal;
 - moscas particulares, a saber aquellas cuyo adulto constituye el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos);
 - piojos, tales como *Linognathus vitulorum*, etc; y
 55 - ácaros, tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser dañinos para los animales y los seres humanos. Éstos incluyen, por ejemplo, la migración de las larvas de dípteros.

60 **[0008]** Los animales y seres humanos también sufren de infecciones endoparasitarias incluyendo, por ejemplo, la helmintiasis, que es más frecuentemente causada por un grupo de gusanos parasitarios descritos como nemátodos o gusanos redondos. Estos parásitos causan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado vacuno, y también afectan a otros animales domésticos, tales como perros, gatos y aves de corral. Otros parásitos que se producen en el tracto gastrointestinal de los animales y los seres humanos incluyen *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichirris*, *Enterobius* y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos, tales como gusanos filariales y las fases extraintestinales de *Stroglyoides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

[0009] Existen muchos insecticidas en la técnica para el tratamiento de parásitos. Estos insecticidas varían en su eficacia para un parásito en particular, así como su coste. Sin embargo, los resultados de estos insecticidas no siempre son satisfactorios debido a, por ejemplo, el desarrollo de resistencia por el parásito al agente terapéutico, como es el caso, por ejemplo, con carbamatos, compuestos organofosforados y piretroides. Además, no existe actualmente ningún método verdaderamente eficaz para controlar el conjunto de parásitos indicados anteriormente. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica para el tratamiento y protección de los animales, por ejemplo, mamíferos, peces y aves, con una formulación antiparasitaria más eficaz para una amplia gama de parásitos. Además, existe una necesidad en la técnica para una formulación antiparasitaria que sea fácil de usar sobre cualquier tipo de animal doméstico, independientemente de su tamaño y la naturaleza de su recubrimiento o pelaje y que no tenga que ser esparcida sobre todo el cuerpo del mamífero, pez o ave. Además, la formulación debe ser eficaz durante un largo periodo de tiempo reduciendo así el número de veces que se tiene que aplicar.

[0010] En la técnica se conocen compuestos que presentan un grado de actividad contra una amplia gama ectoparásitos. Los arilpirazoles como una clase son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las solicitudes en trámite USSN 07/719, 942; 08/933,016; 09/174,598; 08/863,182; y 08/863,692, así como en la patente de EE.UU. N° 5576429; la patente de EE.UU. N° 5122530, EP-A-295217, EP-A-352944 y EP 295177. Se hace referencia a, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 5576429, patente de EE.UU. N° 5122530, EP 295117, y EP 846686 A1 (o Banks GB 9.625.045, presentada el 30 de noviembre de 1996 que también se cree que es equivalente al documento USSN 309.229, presentado el 17 de noviembre de 1997). Esta clase de insecticidas es conocida por poseer una excelente actividad contra insectos, tales como las garrapatas y las pulgas. El fipronil es un 1-N-aril pirazol que es particularmente eficaz contra las pulgas y garrapatas.

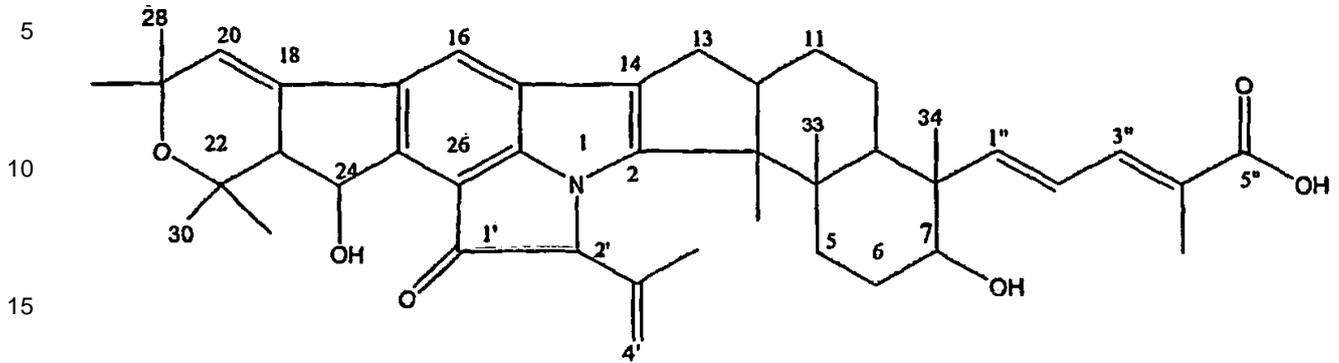
[0011] Otros compuestos parasiticidas que se conocen en la técnica por ser eficaces son los que poseen un anillo de lactona macrocíclica. Estos compuestos son particularmente eficaces contra ectoparásitos, incluyendo piojos, moscas azules, moscas, mosquitos, ácaros, larvas de dípteros en migración, y garrapatas, así como endoparásitos, tales como nemátodos y gusanos redondos. Los compuestos de este grupo incluyen avermectinas, milbemicinas y derivados de estos compuestos, por ejemplo, ivermectina o de emamectina. Tales sustancias se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 3950360; 4199569; 4879749; y 5268710.

[0012] Estos compuestos son bien conocidos por experto en la materia y se obtienen fácilmente ya sea comercialmente o por medio de técnicas conocidas en el sector. Se hace referencia a la literatura técnica y comercial ampliamente disponibles. Para avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por MH Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schonberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina, se puede consultar en particular "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, julio 1993, 5-15. Para milbemicinas, se puede hacer referencia, entre otras, a Davies HG et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3,87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24,5333-5336, patente de EE.UU. 4134973 y EP 677054. Estos compuestos son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. La estructura de estos compuestos está estrechamente relacionada, por ejemplo, compartiendo un anillo de lactona macrocíclica compleja de 16 miembros. Las avermectinas de productos naturales se describen en la patente de EE.UU. 4310519 de Albers-Schonberg, et al., y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en Chabala, et al., patente de EE.UU. N° 4199569. También se hace mención de Kitano, patente de EE.UU. N° 4468390, Beuvry et al., patente de EE.UU. N° 5824653, solicitud de patente europea 0007812 A1, publicada el 2 de junio de 1980, memoria de la patente del Reino Unido 1390336, publicada el 9 de abril de 1975, solicitud de patente europea 0002916 A2, y la patente de Nueva Zelanda Ancare N° 237086, entre otras. Las milbemicinas naturales se describen en Aoki y col., Patente de EE.UU. N° 3950360, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 5077308, patente de EE.UU. 4859657, patente de EE.UU. 4963582, patente de EE.UU. 4855317, patente de EE.UU. 4871719, patente de EE.UU. 4874749, patente de EE.UU. 4427663, patente de EE.UU. 4310519, patente de EE.UU. 4199569, patente de EE.UU. 5055596, patente de EE.UU. 4973711, patente de EE.UU. 4978677, patente de EE.UU. 4920148 y EP 667 054.

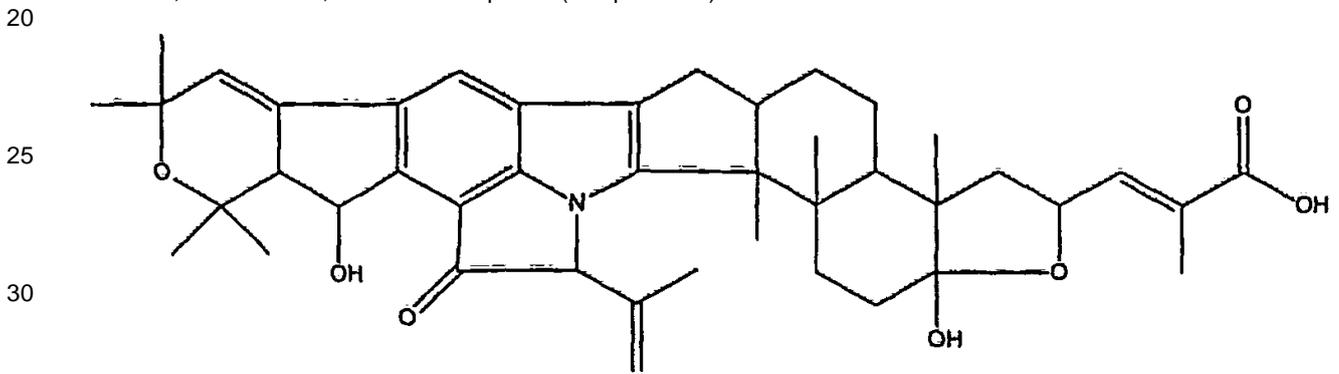
Otras clases de compuestos incluyen compuestos reguladores del crecimiento de insectos (IGR), que mimetizan hormonas juveniles o inhiben la síntesis de quintina. Los compuestos IGR que mimetizan las hormonas juveniles incluyen, por ejemplo, azadiractina, diofenolano, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina, y 4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridizina-3(2H)-ona. Los inhibidores de la síntesis de quintina incluyen, por ejemplo, clorfluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, tebufenozida, teflubenzurón, triflumurón, 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenilurea, 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenilurea, y 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil) fenilurea.

[0013] Otra clase de compuestos, que son conocidos en la técnica como agentes endoantiparasitarios y ectoantiparasitarios potentes, son derivados del ácido nodulispórico. Estos compuestos se basan en tres estructuras, A, B o C, que tienen las siguientes estructuras:

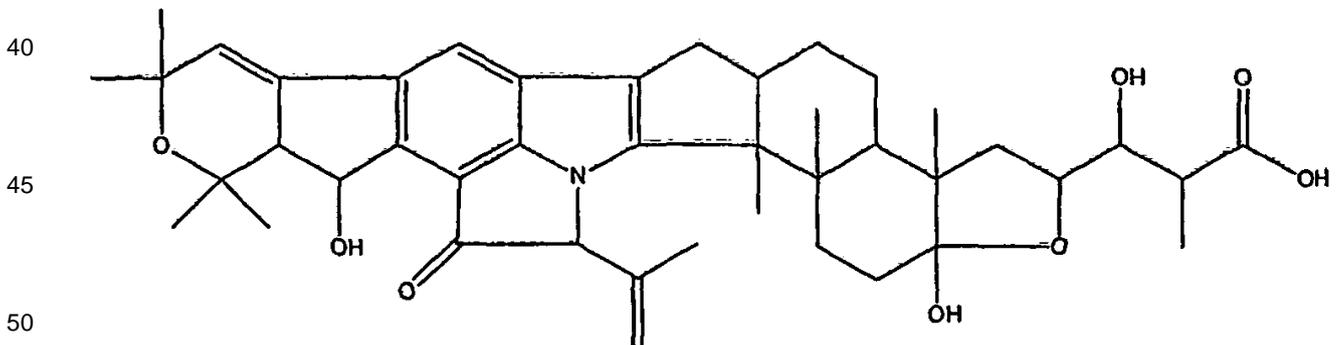
Ácido nodulispórico (compuesto A)



ácido 29,30-dihidro-20,30-oxa-nodulispórico (compuesto B)



y
ácido 31-hidroxi-20,30-oxa-29, 30,31,32-tetrahidro-nodulispórico (compuesto C)



Estos compuestos se obtuvieron a partir del cultivo de fermentación de *Nodulisporium sp.* MF-5954 (ATCC 74245) y el aislamiento y purificación de los tres ácidos nodulispóricos se dan a conocer en la patente de EE.UU. 5399582. Los derivados de estos compuestos se describen en el documento WO 96/29073 y la patente de EE.UU. N° 5945317; 5962499; 5834260; 6399796; 6221894; 6136838; 5595991; y 5614546.

[0014] Los derivados del ácido nodulispórico poseen una potente actividad contra parásitos, en particular los helmintos, ectoparásitos, insectos y ácaros, que infectan a hombres, animales y plantas. Estos compuestos tienen utilidad en la salud humana y animal, la agricultura y el control de plagas en áreas domésticas y comerciales.

[0015] La enfermedad o grupo de enfermedades descritas en general, tales como helmintiasis, se debe a la infección de un animal huésped con gusanos parasitarios conocidos como helmintos. La helmintiasis es un problema económico prevalente y grave en animales domésticos, tales como cerdos, ovejas, caballos, ganado vacuno, cabras, perros, gatos, peces, búfalos, camellos, llamas, renos, animales de laboratorio, animales con pelaje, animales de zoológico y especies exóticas y aves de corral. Entre los helmintos, el grupo de gusanos descritos como nemátodos

- causa una infección generalizada y muchas veces grave en diversas especies de animales. Los géneros más comunes de nemátodos que infectan a los animales mencionados anteriormente son *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Habronema*, *Druschia*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Algunos de éstos, tales como *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum*, atacan principalmente el tracto intestinal, mientras que otros, tales como *Haemonchus* y *Ostertagia*, son más frecuentes en el estómago, mientras que aún otros, tales como *Dictyocaulus* se encuentran en los pulmones. Otros parásitos pueden localizarse en otros tejidos y órganos del cuerpo, tales como el corazón y los vasos sanguíneos, tejido subcutáneo y linfático y similares. Las infecciones parasitarias conocidas como helmintiasis conducen a anemia, desnutrición, debilidad, pérdida de peso, graves daños en las paredes del tracto intestinal y otros tejidos y órganos y, si no se tratan, pueden dar lugar a la muerte del huésped infectado. Los compuestos de la presente invención tienen actividad contra estos parásitos, y además son también activos contra *Dirofilaria* en perros y gatos, *Nematospiroides*, *Syphacia*, *Aspicularis* en roedores, ectoparásitos de artrópodos de animales y aves, tales como garrapatas, ácaros tales como piojos de sarna, pulgas, moscas azules y otros insectos picadores en animales domésticos y aves de corral, tales como *Tenophalides*, *Ixodes*, *Psoroptes* y *Hemotobia*, en ovejas, *Lucilia* sp., los insectos picadores y dichas larvas de dípteros migratorios, tales como *Hipoderma* sp., en el ganado vacuno, *Gasterophilus* en caballos y *Cuterebra* sp. en roedores y moscas molestas incluyendo moscas que se alimentan de sangre y moscas de la suciedad.
- [0016] Los derivados del ácido nodulispórico son también útiles contra parásitos que infectan a mamíferos, tales como gatos, perros y seres humanos. Los géneros más comunes de parásitos del tracto gastrointestinal del hombre son *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Otros géneros médicamente importantes de parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos fuera del tracto gastrointestinal son los gusanos filariales, tales como *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa*, *Dracunculus* y las etapas extraintestinales de los gusanos intestinales *Strongyloides* y *Trichinella*. Los compuestos también son útiles contra artrópodos que parasitan al hombre, insectos picadores y otras plagas de dípteros que causan molestias al hombre.
- [0017] Los derivados del ácido nodulispórico también son activos contra plagas domésticas, tales como la cucaracha, *Blattella* sp., polilla de la ropa, *Tineola* sp., escarabajo de las alfombras, *Attagenus* sp., la mosca doméstica, *Musca domestica*, así como pulgas, ácaros del polvo doméstico, termitas y hormigas.
- [0018] Los derivados del ácido nodulispórico también son útiles contra plagas de insectos de granos almacenados, tales como *Tribolium* sp., *Tenebrio* sp. y de plantas agrícolas, tales como áfidos, (*Acyrtosiphon* sp.); contra ortópteros migratorios, tales como langostas y las etapas inmaduras de insectos que viven en tejidos vegetales. Los compuestos son útiles como nematocida para el control de los nemátodos del suelo y los parásitos de plantas, tales como *Meloidogyne* sp., que pueden ser importantes en la agricultura. Los compuestos también son muy útiles en el tratamiento de la superficie infestada con hormigas de fuego y nidos. Los compuestos se dispersan por encima de la zona infestada a niveles bajos en formulaciones de cebo que son reintroducidas en el nido. Además de un efecto tóxico de aparición directa pero lenta en las hormigas de fuego, el compuesto tiene un efecto a largo plazo sobre el nido mediante la esterilización de la reina que destruye eficazmente el nido.
- [0019] El ácido nodulispórico y sus derivados son también eficaces contra plagas de artrópodos, por ejemplo, pulgas, garrapatas, piojos y otros insectos picadores en animales domesticados y aves de corral, tales como *Ctenophalides*, *Ixodes*, *Psoroptes*, *Lucilia* y *Hematobia*.
- [0020] Se sabe combinar las clases de compuestos mencionados anteriormente con el fin de lograr un espectro de actividad más amplio o, en algunos casos, sinergia. Por ejemplo, la patente EE.UU. 5945317 da a conocer la coadministración de los derivados del ácido nodulispórico con avermectina o milbemicinas, u otros agentes antihelmínticos, tales como morantel, pirantel o febantel o benzimidazoles, tales como tiabendazol o cambendazol. Otros agentes descritos en la misma incluyen compuestos IGR, tales como lufenurón, o 1-N-arilpirazoles, tal como un fipronil. Véanse también las patentes de EE.UU. 5962499 y 6221894. Aunque se sabe en la técnica que a veces es posible combinar varios parasiticidas con el fin de ampliar el espectro antiparasitario, no es posible predecir, a priori, qué combinaciones funcionarán para un animal o estado patológico particular. Por esta razón, los resultados de varias combinaciones no siempre son satisfactorios y existe la necesidad en la técnica de formulaciones más eficaces que se puedan administrar fácilmente al animal.
- [0021] En la técnica se conocen varios métodos de formulación de formulaciones antiparasitarias. Éstas incluyen formulaciones orales, cebos, suplementos dietéticos, polvos, champús, etc. Las formulaciones para aplicaciones tópicas localizadas de formulaciones antiparasitarias también son conocidas en la técnica. Por ejemplo, las soluciones para verter que comprenden 1-N-fenilpirazoles, tales como el fipronil, son conocidos en la técnica y se describen en la solicitud en trámite 08/933016, incorporada a la presente por referencia. Otros métodos para la formulación de agentes antiparasitarios incluyen formulaciones de aplicación tópica localizada.
- [0022] Las formulaciones de aplicación tópica localizada ("spot-on") son técnicas bien conocidas para la administración tópica de un agente antiparasitario a un área limitada del huésped. Por ejemplo, la patente de EE.UU.

5045536 describe dichas formulaciones para ectoparásitos. Además, es generalmente conocido en la técnica formular derivados de avermectina y milbemicina como formulaciones de aplicación tópica localizada. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5045536; EP 677054; la patente de EE.UU. 5733877; la patente de EE.UU. 5677332; la patente EE.UU. 5556868; y la patente de EE.UU. 5723488. Las patentes de EE.UU. Nos. 5962499 y 5595998 describe en general la formulación de derivados del ácido nodulisporico como formulaciones para verter o de aplicación, con o sin agentes antiparasitarios adicionales. Sin embargo, como se describe en la patente de EE.UU. 5045536, un gran número de sistemas de disolventes descritos en la técnica proporcionan formulaciones para la aplicación tópica localizada que causan irritación o toxicidad al huésped, además de ser eficaces durante un largo periodo de tiempo. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de formulaciones más efectivas durante un período de tiempo más largo y menos irritantes o tóxicos. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de una formulación de aplicación tópica localizada que sea eficaz durante un largo período de tiempo frente a una amplia gama de endoparásitos y ectoparásitos en aves y mamíferos.

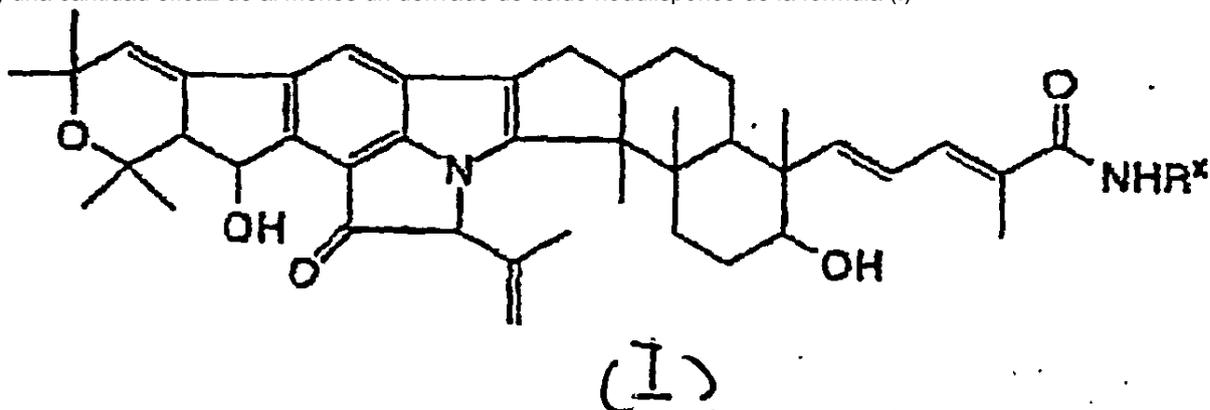
DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0023] La invención proporciona, entre otras cosas, formulaciones para aplicación tópica para el tratamiento o profilaxis de endoparásitos de mamíferos, peces y aves, y, en particular, gatos, perros, caballos, gallinas, ovejas y ganado bovino, con el objetivo de librar a estos huéspedes de todos los parásitos que se encuentran habitualmente en las aves y los mamíferos. La invención también proporciona la destrucción efectiva y duradera de ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, ácaros, por ejemplo, ácaros picadores, mosquitos, moscas y piojos. Además, las formulaciones de aplicación tópica localizada conservan su eficacia durante un largo período de tiempo, reduciendo así el número de aplicaciones de la formulación al animal.

[0024] En particular, esta invención proporciona

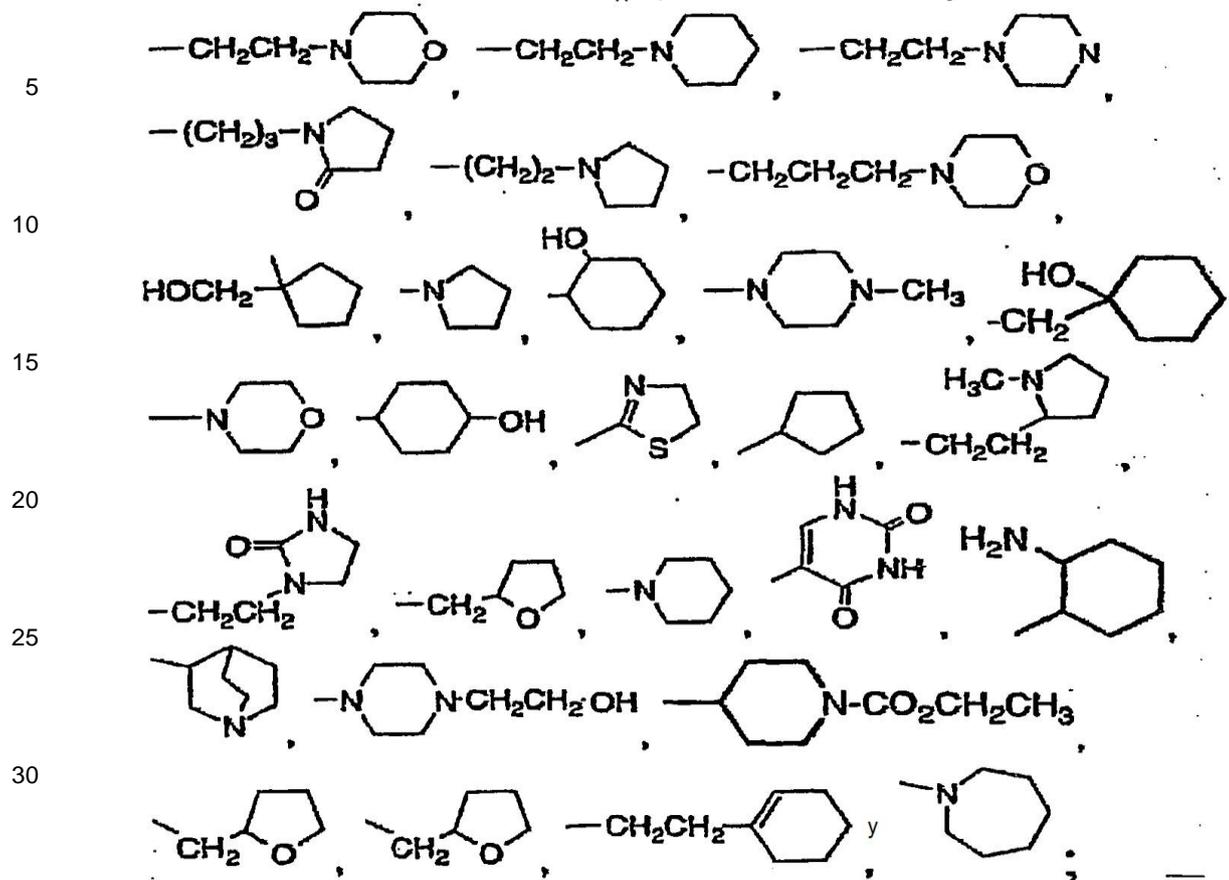
[0025] una formulación de aplicación tópica localizada para el tratamiento o profilaxis de infestaciones de parásitos en mamíferos o aves, que comprende:

(1) una cantidad eficaz de al menos un derivado de ácido nodulisporico de la fórmula (I)



en el que R^X se selecciona del grupo que consiste en:

H, CH_3 , CH_2CH_3 , $C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2OH , $CH(CO_2CH_3)CH_2OH$, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2CH(OCH_2CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$, $(CH_2)_3OH$, $(CH_2)_4OH$, $(CH_2)SOH$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $NHC(CH_3)_3$, CH_2CN , $(CH_2)_6OH$, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, CH_2CONH_2 , $CH(CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH(CH_2OH)(CH_2)_3CH_3$, $CH(CH_2OCH_3)CH_3$, $(CH_2)_2SH$, $(CH_2)_4NH_2$, $CH_2CH_2SO_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_3$, $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)_3N(CH_3)_2$, OCH_2CH_3 , $CH_2CH(OH)CH_2OH$, OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $c-C_3H_5$, cC_6H_{11} , $(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $CH_2CH=CH_2$, $C(CH_2CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2C\equiv CH$, $CH_2CO_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $(CH_2)_3O(CH_2)_{11}CH_3$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, CH_2CF_3 , $NHCH_2CO_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CO_2CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)CH_3$, $CH(CO_2CH_2CH_3)_2$, CH_2CH_3 , $CH(CH_2CH_2CH_3)CO_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2C\equiv CH$, $(CH_2)_4CH_3$, $CH(CH_2CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)SCH_3$, $CH_2CH_2CO_2H$, $CH(CH(CH_3)_2)CO_2CH_3$, OCH_2CO_2H , $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)OH$, $(CH_2)_3CH_3$, $(CH_2)_2OCH_2CH_3$, 1-adamantilo, $(CH_2)_8CH_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3NHCH_3$, $(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$,



(2) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable que comprende un disolvente y opcionalmente un codisolvente en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol; y (3) opcionalmente, un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensoactivo aniónico, un tensoactivo catiónico, un tensoactivo no iónico, una sal de amina, un tensoactivo anfótero, polivinilpirrolidona, polivinil alcoholes, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, bencil alcohol, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietileno; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de cristalización.

[0026] Además, la invención proporciona formulaciones para aplicación tópica referidas anteriormente para utilizar en el tratamiento o prevención de la infestación de parásitos en mamíferos, peces o aves.

[0027] La presente invención proporciona además formulaciones que, cuando se aplican localmente, se difundirán por todo el cuerpo del huésped y, a continuación, se secarán, sin cristalizar, y que no afectan a la apariencia del recubrimiento o pelaje después del secado, por ejemplo, al dejar cristales o hacer que el recubrimiento o pelaje sea pegajoso. Esto tiene la ventaja adicional en los animales que se asean ellos mismos de no ser ingerido oralmente cuando el agente terapéutico podría no ser bien tolerado por vía oral o podría interactuar con otros agentes terapéuticos.

[0028] La muy alta eficacia del método y de las formulaciones según la presente invención proporciona no sólo una alta eficacia instantánea, sino también una eficacia de muy larga duración después del tratamiento del animal.

[0029] La presente invención proporciona además un procedimiento de amidación para preparar derivados de amida de ácido nodulispórico en un mayor rendimiento con mejor pureza. Los nuevos intermedios en este proceso también forman una parte de esta invención.

[0030] En esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, los términos tales como "que comprende" y "comprende" y similares, tienen el significado que se les atribuye en la jurisprudencia de patentes de EE.UU. Los términos "comprende" y "que comprende" son abiertos y permiten la inclusión de ingredientes o etapas adicionales.

[0031] Claramente, una formulación de aplicación tópica localizada que comprende al menos un derivado de ácido nodulisporico, ventajosamente t-butil nodulisporamida en un vehículo portador líquido veterinariamente aceptable es una característica básica o novedosa de la invención en el presente documento, así como los métodos para prevenir o tratar los parásitos en un animal, por ejemplo, perro, gato, mediante la aplicación de la formulación, por ejemplo, mensual, y métodos para preparar las formulaciones, por ejemplo, mediante la administración de los ingredientes, también son características nuevas y básicas de la invención. La invención realizada tal como se describe en el presente documento es sorprendente, inesperada y no obvia.

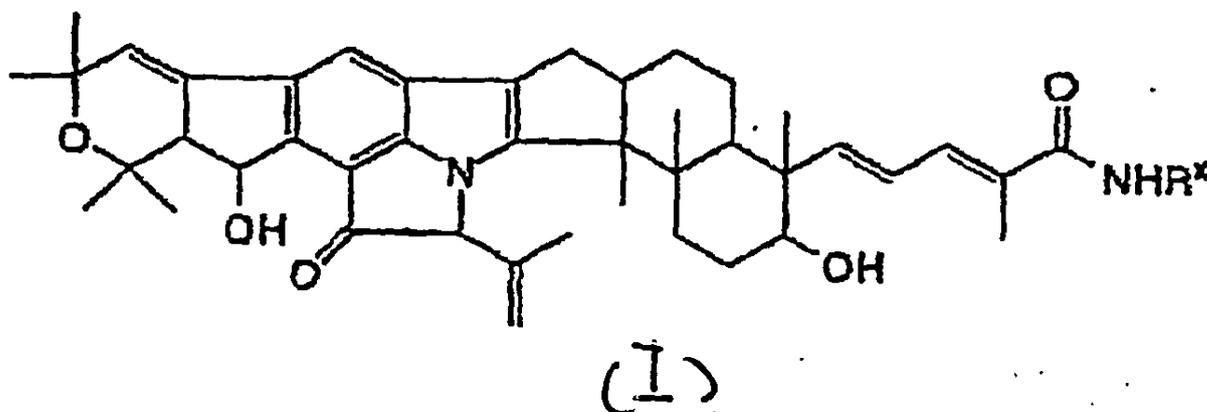
[0032] Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de la siguiente descripción detallada están y abarcadas por la misma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0033] La presente invención proporciona

[0034] una formulación de aplicación tópica localizada para el tratamiento o profilaxis de la infestación de parásitos en mamíferos o aves que comprende

(1) una cantidad eficaz de al menos un derivado de ácido nodulisporico de la fórmula (I)



en el que R^x se selecciona del grupo que consiste en:

H, CH₃, CH₂CH₃, C(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂OH, CH(CO₂CH₃)CH₂OH, CH₂CO₂CH₃, CH₂CH(OCH₂CH₃)₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂OH, CH(CH₃)(CH₂)₃C(CH₃)₂OH, (CH₂)₃OH, (CH₂)₄OH, (CH₂)SOH, CH(CH₂OH)CH₂CH₃, NHC(CH₃)₃, CH₂CN, (CH₂)₆OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH(CH₂OH)CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂CH₂SCH₂CH₃, CH₂CONH₂, CH(CH₃)(CH₂OH)₂, CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH, CH(CH₂OH)(CH₂)₃CH₃, CH(CH₂OCH₃)CH₃, (CH₂)₂SH, (CH₂)₄NH₂, CH₂CH₂SO₂CH₃, CH₂CH₂S(O)CH₃, CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH, (CH₂)₃NH₂, (CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, (CH₂)₃N(CH₃)₂, OCH₂CH₃, CH₂CH(OH)CH₂OH, OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂NHC(O)CH₃, C(CH₃)₂CH₂OH, c-C₃H₅, cC₆H₁₁, (CH₂)₃OCH₂CH₃, CH₂CH=CH₂, C(CH₂CH₃)(CH₂OH)₂, CH₂C≡CH, CH₂CO₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, (CH₂)₃O(CH₂)₁₁CH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, CH₂CF₃, NHCH₂CO₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CO₂CH₃, C(CH₃)₂CH₂C(O)CH₃, CH(CO₂CH₂CH₃)₂, CH₂CH₃, CH(CH₂CH₂CH₃)CO₂CH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂C≡CH, (CH₂)₄CH₃, CH(CH₂CH₂CH₃)₂, (CH₂)SCH₃, CH₂CH₂CO₂H, CH(CH(CH₃)₂)CO₂CH₃, OCH₂CO₂H, CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH, CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH(CH₃)₂, (CH₂)CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)OH, (CH₂)₃CH₃, (CH₂)₂OCH₂CH₃, 1-adamantilo, (CH₂)₈CH₃, CH(CH₃)CH(CH₃)₂, (CH₂)₃NHCH₃, (CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂,

[0039] El término "heterociclo", a menos que se especifique lo contrario, significa compuestos monocíclicos o bicíclicos que están saturados o parcialmente saturados, así como heterociclos saturados de anillo bencénico o heteroaromático o heterociclos parcialmente insaturados y que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de heterociclos saturados incluyen morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, tetrahidrotiofeno, oxazolidina; ejemplos de heterociclos parcialmente insaturados incluyen dihidropirano, dihidropiridazina, dihidrofurano, dihidrooxazol, dihidropirazol, dihidropiridina, dihidropiridazina y similares. Ejemplos de heterociclo fusionado a anillo bencénico o heteroaromático incluyen 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzomorfolinilo, 1,4-benzodioxanilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo y similares.

[0040] El término "arilo" pretende incluir anillos aromáticos y heteroaromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 0 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "arilo" también pretende incluir cicloalquilo fusionado a benceno, cicloalqueno fusionado a benceno y grupos heterocíclicos fusionados a benceno. Ejemplos de grupos "arilo" incluyen fenilo, pirrolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, naftilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furo(2,3-B)piridilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, benzotiofenilo, quinolinilo, indolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzopiranilo, 1,4-benzodioxanilo, indanilo, indenilo, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares.

[0041] Aroilo significa arilcarbonilo en que arilo es tal como se define anteriormente.

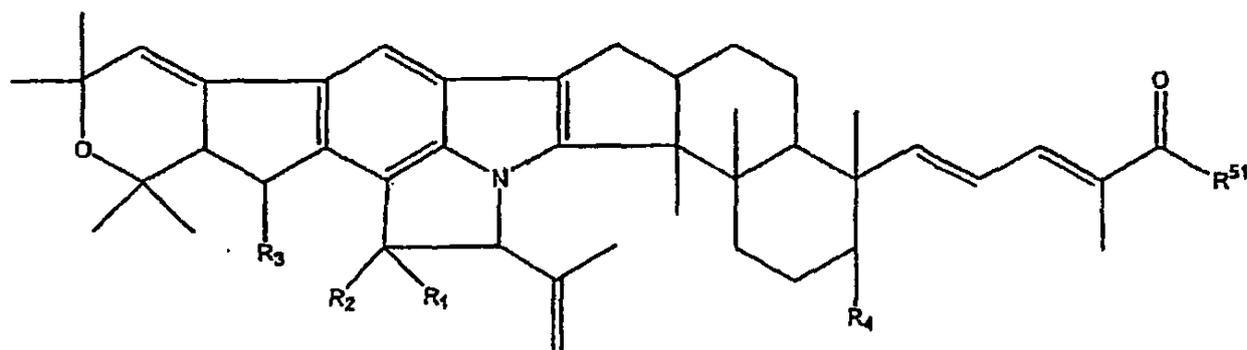
[0042] Ejemplos de NR^cR^d o NR^gR^h que forman un anillo de 3 a 10 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S(O)_m y N son aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, tiomorfolina, morfolina, piperazina, octahidroindol, tetrahydroisoquinolina y similares.

[0043] El término "opcionalmente sustituido" pretende incluir sustituido y no sustituido; de este modo, por ejemplo, un arilo opcionalmente sustituido podría representar un anillo pentafluorofenilo o un anillo fenilo.

[0044] Algunos de los términos definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en la fórmula anterior y después de dicha aparición cada término se definirá independientemente del otro; de este modo, por ejemplo, OR^a en C4 puede representar OH.

[0045] Los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o se pueden preparar según uno u otro de los procesos o cualquiera de otros procesos dentro de la competencia de un experto en la materia que sea un experto en la síntesis química. Para la preparación química de los productos de la invención, un experto en la materia se considera que tiene a su disposición, entre otras cosas, los contenidos completos de "Chemical Abstracts" y los contenidos que se citan en el mismo. Los procesos semisintéticos se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 6399786 o WO 96/29073.

[0046] Un método sintético particularmente eficaz para preparar compuestos de nodulisporamida de la fórmula:



I

en el que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen anteriormente y R^{51} es NR^cR^d , en el que R^cR^d son independientemente

- (1) H,
- (2) arilo opcionalmente sustituido,
- (3) alquilo opcionalmente sustituido,
- (4) alquenilo opcionalmente sustituido,
- (5) alquinilo opcionalmente sustituido,

- (6) cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 (7) cicloalquenilo opcionalmente sustituido, o
 (8) heterociclo opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; en el que los sustituyentes en el arilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o alquinilo son de 1 a 10 grupos seleccionados independientemente entre
- 5 (i) hidroxilo,
 (ii) alquilo,
 (iii) oxo,
 (iv) $\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$,
 10 (v) arilalcoxi,
 (vi) hidroxialquilo,
 (vii) alcoxi,
 (viii) hidroxialcoxi,
 (ix) aminoalcoxi,
 15 (x) ciano,
 (xi) mercapto,
 (xii) alquil-S(O)_m,
 (xiii) cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre R^e,
 (xiv) cicloalquenilo,
 20 (xv) halógeno,
 (xvi) alcanoiloxi,
 (xvii) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$,
 (xviii) CO_2R^i ,
 (xix) formilo,
 25 (xx) $-\text{NR}^g\text{R}^h$,
 (xxi) heterociclo de 5 a 9 miembros, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre R^e,
 (xxii) arilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes de arilo son 1,2-metilendioxi o 1 a 5 grupos
 30 seleccionados independientemente entre R^e,
 (xxiii) arilalcoxi opcionalmente sustituido,
 en el que los sustituyentes de arilo son 1,2-metilendioxi o 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre R^e,
 (xxiv) perfluoroalquilo; o
 R^c y R^d junto con el N al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos
 35 adicionales seleccionados entre O, S(O)_m, y N, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre R^g, hidroxilo, tioxo y oxo;
 R^e es
 (1) halógeno,
 (2) alquilo,
 40 (3) perfluoroalquilo,
 (4) $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^i$,
 (5) ciano,
 (6) nitro,
 (7) $\text{R}^i\text{O}(\text{CH}_2)_{v-}$,
 45 (8) $\text{R}^i\text{Cl}_2(\text{CH}_2)_{v-}$,
 (9) $\text{R}^i\text{OCO}(\text{CH}_2)_{v-}$,
 (10) arilo opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes son de 1 a 3 de halógeno, alquilo, alcoxi, o hidroxilo,
 (11) $\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$, o
 (12) amino;
 50 R^f es
 (1) alquilo,
 (2) X-alquilo, en el que X es O o S(O)_m,
 (3) alquenilo,
 (4) alquinilo,
 55 (5) perfluoroalquilo,
 (6) NY^1Y^2 , en el que Y¹ e Y² son independientemente H o alquilo,
 (7) hidroxilo,
 (8) halógeno, y
 (9) alcanoilamino,
 60 R^g y R^h son independientemente
 (1) hidrógeno,
 (2) alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, o CO_2R^i
 (3) arilo opcionalmente sustituido con halógeno, 1,2-metilendioxi, alcoxi, alquilo o perfluoroalquilo,
 (4) arilalquilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con perfluoroalquilo o 1,2-metilendioxi;
 65 (5) alcocarbonilo,
 (6) alcanoil,

- (7) alcanoilalquilo,
- (9) arilalcoxicarbonilo,
- (10) aminocarbonilo,
- (11) monoalquilaminocarbonilo
- (12) dialquilaminocarbonilo; o

R^g y R^h junto con el N al que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S(O)_m, y N, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre R^e y oxo;

R^i es

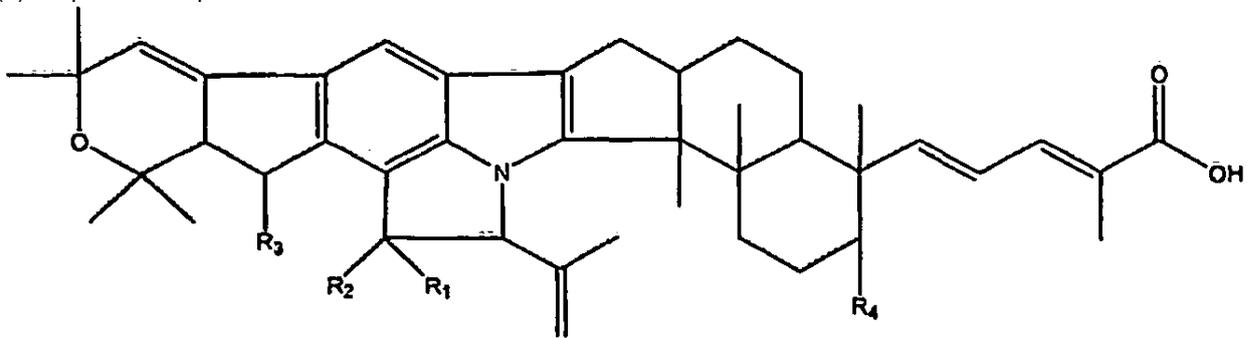
- (1) hidrógeno,
- (2) perfluoralquilo,
- (3) alquilo,
- (4) arilo opcionalmente sustituido, o arilalquilo, en el que los sustituyentes de arilo son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, e hidroxilo;

m es 0 a 2; y

v es 0 a 3; o

comprendiendo dicho proceso:

- (1) acoplar un compuesto de fórmula II

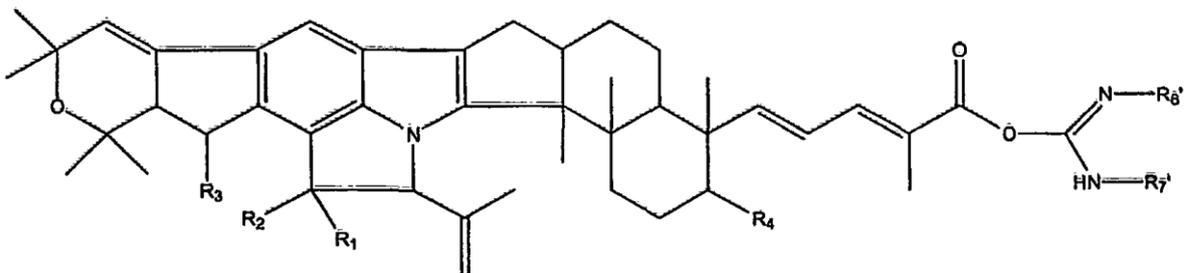


II'

en el que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula III:

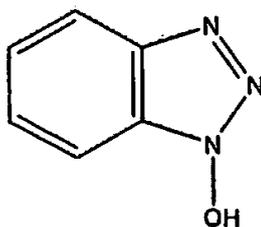


en el que $R^{6'}$ y $R^{7'}$ se pueden seleccionar independientemente entre alquilo, aminoalquilo o cicloalquilo, en presencia de un disolvente orgánico para producir un primer compuesto intermedio de fórmula:



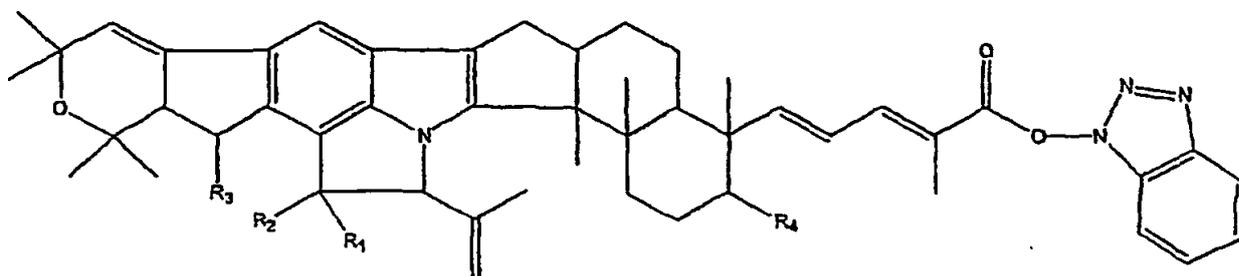
V

(2) hacer reaccionar el primer compuesto intermedio con un compuesto activador ACT, tal como un compuesto de fórmula IV:



IV

para producir un segundo compuesto intermedio de fórmula VI':



VI'

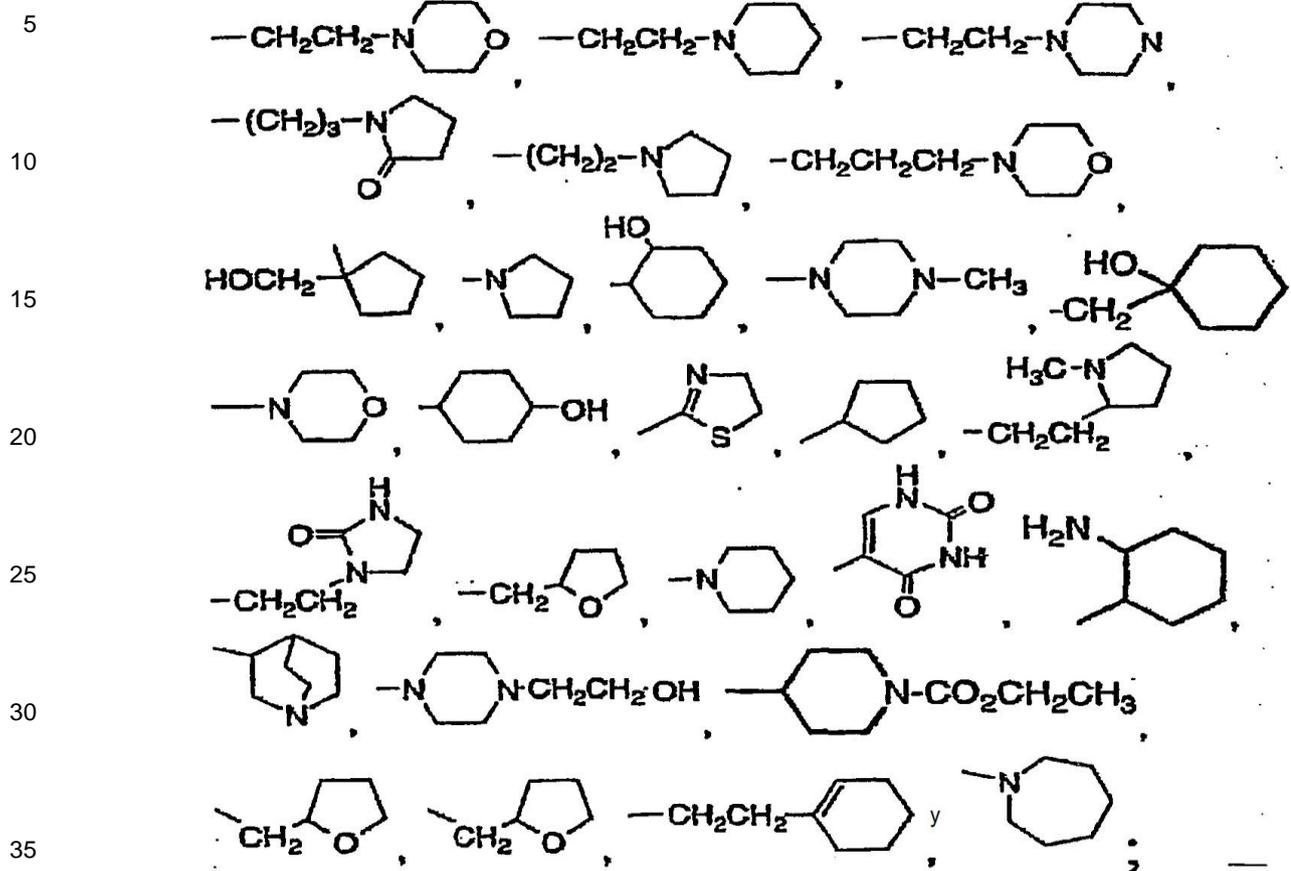
(3) añadir una amina de fórmula HNR^cR^d al segundo compuesto intermedio para obtener un compuesto de fórmula I'.

[0047] La ventaja para el proceso es que la reacción de amidación tiene lugar bajo condiciones suaves, reduciendo así el potencial de reacciones secundarias en la posición $\text{C}_{23}\text{-C}_{24}$ o la epimerización de C_7 del material de partida. Esto a su vez incrementa el rendimiento global y la pureza del producto final. Se sabe que la amidación en condiciones ácidas conduce a la deshidratación de la posición $\text{C}_{23}\text{-C}_{24}$ y la amidación en condiciones básicas conduce a la epimerización de C_7 ; el proceso de la invención es suficientemente suave para reducir ampliamente la aparición de estas reacciones secundarias.

[0048] El proceso consigue estos resultados mediante la realización de la reacción de amidación a través de un intermedio activo mediante la reacción del compuesto ácido nodulispórico con un compuesto de fórmula III. Los compuestos preferidos de fórmula III son N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIPCDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), y sal de HCl de 1-[(3-dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC), siendo especialmente preferido DCC. Este intermedio se puede aislar o se puede hacer reaccionar en una etapa con un compuesto activador, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) [Fórmula IV]. Otros compuestos que se pueden utilizar como compuestos activadores incluyen 2-hidroxipiridina-N-óxido (HOPO), 2-hidroxipiridina y 1-hidroxisuccinimida.

[0049] Las aminas de fórmula HNR^cR^d son bien conocidas para un técnico en la materia y son obtenibles comercialmente o mediante la modificación de técnicas sintéticas conocidas, tales como las que se encuentran en "Organic Synthesis", una fuente que es conocida y utilizada por un técnico en el campo. Las aminas preferidas incluyen, por ejemplo, aminas en las que R^c es H y R^d se selecciona del grupo que consiste en:

H, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_4\text{OH}$, $(\text{CH}_2)\text{SOH}$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, CH_2CN , $(\text{CH}_2)_6\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, CH_2CONH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{SH}$, $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{c-C}_3\text{H}_5$, cC_6H_{11} , $(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, CH_2CF_3 , $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)\text{SCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 1-adamantilo, $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,



40

45

[0050] Los disolventes preferidos para esta reacción incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloruro de etileno, éteres, tales como metil t-butil éter (MTBE), dietil éter o tetrahidrofurano (THF), o mezclas de los anteriores. Otros disolventes incluyen disolventes polares apróticos, incluyendo, pero sin limitación, dimetoximetano, 2-metiltetrahidrofurano, metil isobutil cetona, benzotrifluoruro y acetato de metilo. Preferiblemente, el procedimiento utiliza un sistema de disolventes homogéneos que disuelve tanto los derivados de ácido nodulispórico como los agentes de activación y evita el proceso anterior, que realiza la reacción de activación/acoplamiento en un sistema de dos fases de agua-disolvente orgánico, permitiendo de este modo que la reacción vaya más rápida y se obtenga una conversión más fácilmente. Una mezcla de MTBE y THF es especialmente preferida. Los intervalos preferidos de MTBE con respecto a THF son aproximadamente de 5:1 a aproximadamente 1:2, siendo especialmente preferido de aproximadamente 4:1 a aproximadamente de 2:3.

50

[0051] La cantidad de DCC y HOBT debe estar en un exceso molar para lograr la conversión completa. Un intervalo preferido sería desde aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,5, siendo especialmente preferido de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8 equivalentes.

55

[0052] Las temperaturas de reacción varían de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C, siendo especialmente preferido de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

60

[0053] Opcionalmente, el derivado de nodulisporamida puede recristalizarse para obtener un producto con mejor pureza. Los disolventes de recristalización adecuados incluyen una mezcla de un disolvente polar, tal como agua, acetonitrilo, acetona y disolvente apolar, tal como alcanos y cicloalcanos, incluyendo, pero sin limitación, pentano, hexano, cicloheptano, ciclohexano, cicloheptano. Una mezcla preferida de disolventes de recristalización incluye acetona/heptano con unas gotas de agua. Una mezcla especialmente preferida de disolventes incluye en primer lugar opcionalmente recristalizar a partir de acetonitrilo/agua, seguido de acetona/heptano.

65

[0054] La administración de la formulación de la invención puede ser intermitente en el tiempo y se puede administrar de manera diaria, semanal, quincenal, mensual, bimensual, trimestral, o incluso durante períodos más largos de tiempo. El período de tiempo entre los tratamientos depende de factores, tales como el parásito o parásitos que están siendo tratados, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave y el medio en el que reside. Se

encuentra dentro del nivel de habilidad del profesional determinar un periodo de administración específico para una situación particular. La presente invención contempla combatir de forma permanente un parásito en un medio en el que el animal se somete a una fuerte presión parasitaria, donde la administración es a una frecuencia muy por debajo de una administración diaria en este caso. Por ejemplo, es preferible que el tratamiento se lleve a cabo mensualmente en perros y en gatos.

[0055] Las formulaciones de aplicación tópica localizada se pueden preparar mediante la disolución de los principios activos en el vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la formulación de aplicación tópica localizada se puede preparar mediante la encapsulación del principio activo para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped. Los compuestos se pueden administrar de forma continua, en particular para la profilaxis, mediante métodos conocidos.

[0056] Generalmente, será satisfactoria una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, siendo especialmente preferida un intervalo de 0,25 a 50 mg/kg, administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 días, preferiblemente de aproximadamente 1 a 30 días, pero, naturalmente, puede haber el caso en el que se indican intervalos de dosificación superiores o inferiores y éstos están dentro del alcance de la presente invención. Se encuentra dentro de la habilidad rutinaria del profesional determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específicos.

[0057] También puede ser preferible usar formulaciones de liberación controlada.

[0058] La presente invención también se refiere a formulaciones de aplicación tópica localizada referidas anteriormente para usar en el tratamiento o prevención de infestaciones de parásitos en mamíferos, peces o aves.

[0059] La presente invención también proporciona formulaciones en las que el ácido nodulispórico o un derivado del mismo se combina con un segundo agente activo, tal como un parasiticida. Ejemplos de clases de estos compuestos incluyen avermectinas, milbemicinas, 1-N-arilpirazoles, compuestos IGR, etc, algunos de los cuales se describen anteriormente.

[0060] Las formulaciones de la presente invención pueden ser para usar mediante la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para la aplicación intermitente en un punto en el animal, generalmente entre los dos hombros. Se ha descubierto que las formulaciones de la invención son especialmente activas contra los parásitos cuando las formulaciones se aplican a mamíferos y aves, en especial aves de corral, perros, gatos, ovejas, cerdos, ganado bovino y caballos. Estas formulaciones comprenden una composición de una cantidad eficaz de al menos un derivado de ácido nodulispórico disuelto en un vehículo portador farmacéutica o veterinariamente aceptable en el que un inhibidor de la cristalización está opcionalmente presente. El derivado de ácido nodulispórico está ventajosamente presente en la formulación de la invención en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 40%, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% y lo más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (porcentajes en peso por volumen = p/v) .

[0061] También se contemplan sales de ácido o base farmacéutica o veterinariamente aceptables, cuando sea aplicable, de los compuestos activos proporcionados en el presente documento. El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos halogenados, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos alifáticos, alicíclicos y carboxílicos aromáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos preferidos son de ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α -hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, y ácido salicílico. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos que tienen de 4 a 24 átomos de carbono, saturados o insaturados, farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicohoéptónico y ácido lactobiónico.

[0062] El término "base" contempla todas las bases orgánicas o inorgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables. Dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, tales como sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales de hidrocarbílmina y aminas heterocíclicas comunes, que incluyen, por ejemplo, sales de morfolina y piperidina.

[0063] El disolvente orgánico para el portador líquido incluye dietilenglicol monoetil éter (Transcutol). Estos disolventes se pueden complementar con diversos excipientes según la naturaleza de la fases deseadas, tales como triglicérido de caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (Estasan o Miglyol 812), ácido oleico o propilenglicol.

5 [0064] El portador líquido puede comprender también una microemulsión. Las microemulsiones también son muy adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensoactivo y un cotensoactivo. Son líquidos translúcidos e isotrópicos.

10 [0065] Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o, por el contrario, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotitas es inferior a 200 nm (1.000 a 100.000 nm para emulsiones). La película entre fases está compuesta de una alternancia de moléculas activas de superficie (SA) y coactivas de superficie (Co-SA) que, mediante la reducción de la tensión entre fases, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

15 [0066] La fase oleosa puede estar formada en particular de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos; o alternatively, de mezclas de dichos compuestos. La fase oleosa comprende preferiblemente triglicéridos y más preferiblemente triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido de caprílico/cáprico C₈-C₁₀. La fase oleosa representará, en particular, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%, más particularmente de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 9%, v/v de la microemulsión.

20 [0067] La fase acuosa incluye, por ejemplo, agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. El propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter y dipropilenglicol monoetil éter son especialmente preferidos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.

25 [0068] Los tensoactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o poligliceril-6 dioleato. Además de estos tensoactivos, los cotensoactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

30 [0069] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, la fase acuosa, el tensoactivo y el cotensoactivo. Sin embargo, se encuentra en el nivel de habilidad del profesional usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación.

35 [0070] La proporción de cotensoactivo con respecto a tensoactivo será preferiblemente de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. Habrá preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de tensoactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cotensoactivo en la microemulsión.

40 [0071] Del mismo modo, los codisolventes son también bien conocidos para un profesional en la técnica de la formulación. Los codisolventes preferidos son aquellos que son promotores del secado e incluyen, por ejemplo, etanol absoluto, isopropanol (2-propanol) o metanol.

45 [0072] Si está presente, se prefiere que el inhibidor de la cristalización esté presente en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v), preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15%. El inhibidor corresponde preferiblemente a la prueba en la que 0,3 ml de una solución que comprende 10% (p/v) del compuesto de fórmula (I) en el portador líquido y 10% del inhibidor se depositan sobre un portaobjetos de vidrio a 20 ° C y se dejan en reposo durante 24 horas. A continuación, el portaobjetos se observa a simple vista. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona para pocos o ningún cristal, y, en particular menos de 10 cristales, preferiblemente 0 cristales.

50 [0073] Aunque esto no se prefiere, la formulación puede comprender opcionalmente agua, en particular en una proporción de 0 a aproximadamente 30% (volumen por volumen v/v), en particular, de 0 a aproximadamente 5%.

55 [0074] La formulación también puede comprender un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire, estando este agente en particular presente en una proporción de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% (p/v), preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05%.

60 [0075] Los inhibidores de la cristalización que se pueden usar en la invención incluyen:
 - polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros,
 - tensoactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, en particular, laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecibencenosulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular los derivados de aceite de coco,
 - tensoactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula N⁺R'R''R'''R''''Y, en la

que los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y⁻ es un anión de un ácido fuerte, tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensoactivos catiónicos que se pueden utilizar,

5 - sales de amina de fórmula N⁺R'R''R''', en la que los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; el clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensoactivos catiónicos que se pueden utilizar,

10 - tensoactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, en particular, Polisorbato 80, o alquil éteres polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno,

- tensoactivos anfóteros, tales como compuestos sustituidos con lauril de betaína,
- o preferiblemente una mezcla de al menos dos de los compuestos indicados anteriormente.

15 **[0076]** En una realización particularmente preferida, se utilizará una pareja de inhibidores de la cristalización. Dichas parejas incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un agente activo de superficie. Estos agentes se pueden seleccionar en particular entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.

20 **[0077]** Los agentes formadores de película particularmente preferidos de tipo polimérico incluyen:

- los diferentes grados de polivinilpirrolidona,
- alcoholes de polivinilo, y
- copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

25 **[0078]** Los agentes activos de superficie especialmente preferidos incluyen los fabricados de los tensoactivos no iónicos, preferiblemente ésteres polioxietilenados de sorbitán y, en particular, los diversos grados de polisorbato, por ejemplo polisorbato 80.

30 **[0079]** El agente formador de película y el agente activo de superficie se pueden incorporar en particular en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionado en otras partes.

35 **[0080]** La pareja así constituida asegura, de una manera destacable, los objetivos de la ausencia de cristalización en el recubrimiento y de mantenimiento de la apariencia estética del pelaje, es decir sin tendencia a la adherencia o a un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

[0081] Los agentes antioxidantes particularmente preferidos son los convencionales en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

40 **[0082]** Los adyuvantes de formulación mencionados anteriormente son bien conocidos para el profesional en esta técnica y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante la simple mezcla de los constituyentes tal como se definen anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y a continuación añadir los otros ingredientes o adyuvantes.

45 **[0083]** El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml, preferiblemente del orden de aproximadamente 0,5 ml, para los gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

50 **[0084]** Las formulaciones según la presente invención son extremadamente eficaces durante largos períodos de tiempo en el tratamiento de parásitos, tales como pulgas, de los mamíferos y, en particular, de pequeños mamíferos, tales como perros y gatos. Las formulaciones de la invención exhiben un grado de efectividad contra otros insectos parasitarios y en particular pulgas y garrapatas. Las formulaciones de la invención exhiben además sinergia cuando se tratan infestaciones causadas por ectoparásitos y endoparásitos.

55 **[0085]** Otras ventajas y características de la invención serán evidentes con la lectura de la siguiente descripción, proporcionada a modo de ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

60 **EJEMPLO 1:** Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") (t-butil nodulisporamida al 20% p/v)

[0086] Se preparó una formulación de aplicación tópica localizada que comprendía los siguientes ingredientes mezclando los siguientes ingredientes

Componente	Cantidad (% p/v)
t-butil nodulisporamida	20
Tenox 2 (antioxidante)	0,02
Transcutol (portador)	100 cs

5 **EJEMPLO 2: Formulación de aplicación tópica localizada (“spot-on”) (t-butil nodulisporamida al 10% p/v)**

[0087] Se preparó una formulación de aplicación tópica localizada que comprendía t-butil nodulisporamida los siguientes ingredientes mezclando los siguientes ingredientes

Ingrediente	Cantidad (% p/v)
t-butil nodulisporamida	10
Tenox 2 (antioxidante)	0,02
Miglyol 840 (aditivo)	10
Povidona (inhibidor de la cristalización)	5
Transcutol (portador)	100 cs

10

EJEMPLO 3: Eficacia a largo plazo

[0088] Se aplicó la formulación de aplicación tópica localizada (“spot-on”) según el ejemplo 1 a cuatro perros infestados por pulgas durante un período de treinta y cinco días. Los resultados se resumen a continuación

15

Día	1	7	14	21	28	35
% eficacia	100	99,7	100	99,6	89,3	71,8

[0089] Los datos demuestran que la formulación de aplicación tópica localizada mantiene su eficacia durante el período de treinta y cinco días.

20 **EJEMPLO 4: Eficacia a largo plazo**

[0090] Se aplicó la formulación de aplicación tópica localizada (“spot-on”) según el primer ejemplo 1 (40 mg/kg) a cuatro gatos infestados por pulgas y se midió su eficacia durante treinta y cinco días. Los resultados se resumen a continuación

25

Día	1	7	14	21	28	35
% eficacia	100	100	100	100	100	99,2

[0091] Los datos demuestran que la formulación de aplicación tópica localizada mantiene su eficacia durante el período de treinta y cinco días.

30 **EJEMPLO 5: Síntesis de t-butil nodulisporamida**

[0092] Se cargó un reactor equipado con un agitador se cargó con 4,8 L de MTBE y 1,2 L de THF. Se inició la agitación y después de la mezcla, se añadieron al reactor 1,11 kg (1,5 moles) de ácido nodulispórico A, utilizado como solvato preparado por cristalización del ácido nodulispórico A a partir de metanol y acetonitrilo en una proporción molar de 1:1:1, y se dejó que se disolvieran. A continuación, se cargaron 0,26 kg de HOBT.H₂O (1,70 mol) al reactor seguido de la adición de 0,35 kg de una masa fundida de DCC (1,70 moles) durante un período de 1,5 h manteniendo la temperatura de la reacción entre 20-30°C.

35

[0093] A continuación, la mezcla se agitó durante 4 horas a 20-30°C. Después de esto, se añadieron 0,27 kg de TBA (3,69 mol) durante un período de 1 h, manteniendo de nuevo la temperatura de la reacción entre 20-30°C. A continuación, la mezcla se agitó durante 1 h a 20-30°C.

40

[0094] Después de la agitación, la mezcla de reacción se filtró sobre un filtro de tela (Dralon) y la torta se lavó con MTBE/THF 4:1 (v/v) (3 x 1,0 L) por medio de un lavado pasivo. La torta (DCU) se recoge como residuo orgánico sólido (0,28 kg de peso seco).

45

[0095] Los filtrados se combinaron y se lavaron secuencialmente con 5,0 L de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N y 5,0 L de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El filtrado lavado (MTBE/THF) se concentró al vacío (30°C, 50-100 mbar) hasta aproximadamente 6,0 L.

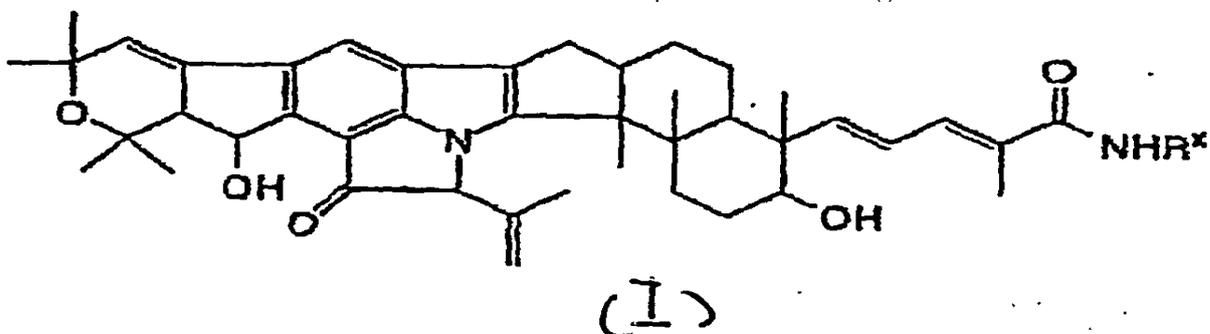
50

- 5 **[0096]** Se añadieron 6,0 L de acetonitrilo y la solución se concentró al vacío hasta 3,6 L. A continuación se añadió agua (2,4 L) con agitación a la solución de acetonitrilo durante un período de 2 h a 20-25°C. Se formó un precipitado amarillo y éste se filtró sobre un filtro de tela (Dralon) y a continuación se lavó con acetonitrilo/agua (3:2 v/v) (2 x 1,5 L). A continuación, el sólido se secó al aire durante 3 h a temperatura ambiente y a continuación al vacío a 40-45°C hasta peso constante. El crudo de t-butil nodulisporamida posteriormente se recristalizó a partir de acetona/heptano disolviendo primero el crudo de t-butil nodulisporamida en 2,5 L de acetona y a continuación añadiendo 5,8 L de heptano durante un periodo de 2 h de tiempo con agitación mecánica a una temperatura de 20-25°C. A continuación, la mezcla se envejeció durante 2 h a 20°C.
- 10 **[0097]** La suspensión se filtró a través de un filtro de tela y la torta se lavó secuencialmente con acetona/heptano 1:4 (v/v) (2 x 1,5 L) y heptano (3,0 L). La torta se secó al aire durante 3 h a temperatura ambiente y a continuación al vacío a 40-45°C hasta peso constante para producir un rendimiento molar del 75% de t-butil nodulisporamida en base al ácido nodulispórico A.
- 15 **[0098]** La descripción anterior de la invención pretende ser ilustrativa y no limitante. Aquellos expertos en la materia pueden plantearse diversos cambios o modificaciones en las realizaciones descritas en este documento. Éstos se puede realizar sin apartarse del alcance y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

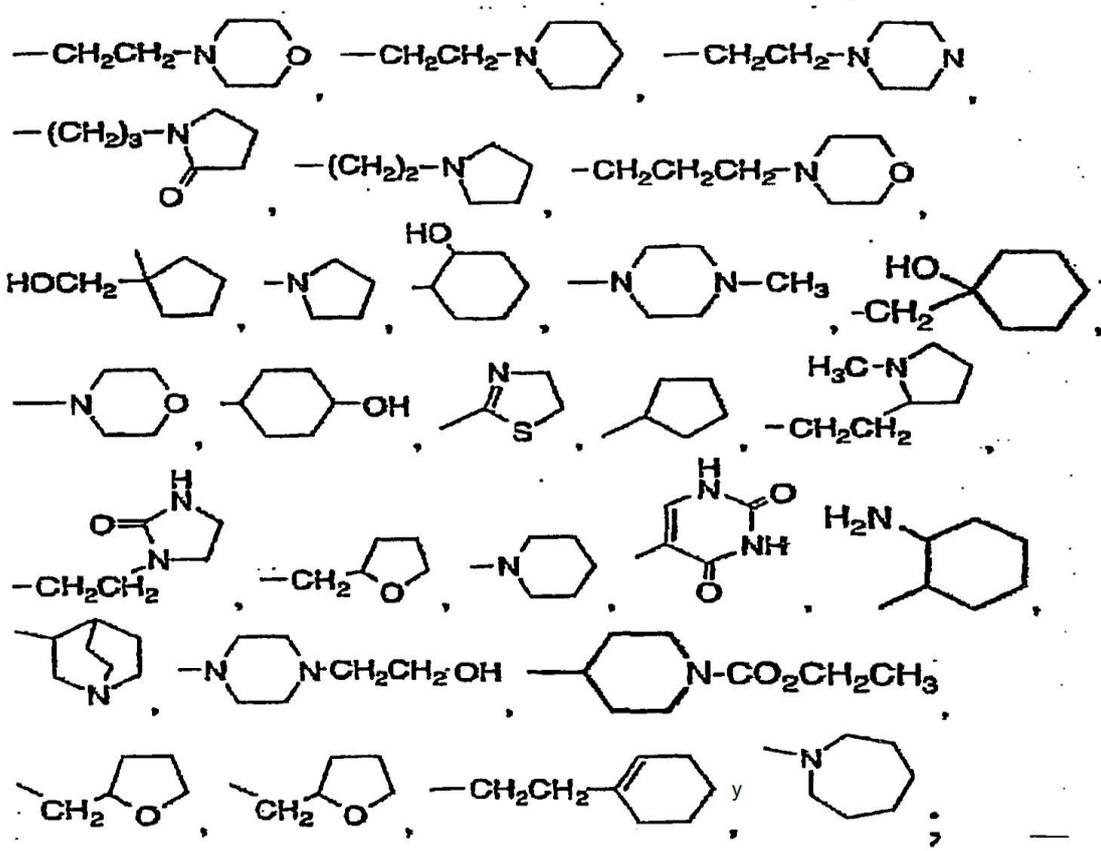
1. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar en el tratamiento o profilaxis de infestaciones de parásitos en mamíferos, peces o aves que comprende

(1) una cantidad eficaz de al menos un derivado de ácido nodulispórico de la fórmula (I)



en el que R^x se selecciona del grupo que consiste en:

H, CH₃, CH₂CH₃, C(CH₃)₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂OH, CH(CO₂CH₃)CH₂OH, CH₂CO₂CH₃, CH₂CH(OCH₂CH₃)₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂OH, CH(CH₃)(CH₂)₃C(CH₃)₂OH, (CH₂)₃OH, (CH₂)₄OH, (CH₂)SOH, CH(CH₂OH)CH₂CH₃, NHC(CH₃)₃, CH₂CN, (CH₂)₆OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH(CH₂OH)CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂CH₂SCH₂CH₃, CH₂CONH₂, CH(CH₃)(CH₂OH)₂, CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH, CH(CH₂OH)(CH₂)₃CH₃, CH(CH₂OCH₃)CH₃, (CH₂)₂SH, (CH₂)₄NH₂, CH₂CH₂SO₂CH₃, CH₂CH₂S(O)CH₃, CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH, (CH₂)₃NH₂, (CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, (CH₂)₃N(CH₃)₂, OCH₂CH₃, CH₂CH(OH)CH₂OH, OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂NHC(O)CH₃, C(CH₃)₂CH₂OH, c-C₃H₅, cC₆H₁₁, (CH₂)₃OCH₂CH₃, CH₂CH=CH₂, C(CH₂CH₃)(CH₂OH)₂, CH₂C≡CH, CH₂CO₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, (CH₂)₃O(CH₂)₁₁CH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, CH₂CF₃, NHCH₂CO₂CH₂CH₃, CH(CH₃)CO₂CH₃, C(CH₃)₂CH₂C(O)CH₃, CH(CO₂CH₂CH₃)₂, CH₂CH₃, CH(CH₂CH₂CH₃)CO₂CH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂C≡CH, (CH₂)₄CH₃, CH(CH₂CH₂CH₃)₂, (CH₂)SCH₃, CH₂CH₂CO₂H, CH(CH(CH₃)₂)CO₂CH₃, OCH₂CO₂H, CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH, CH(CH(CH₃)₂)CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH(CH₃)₂, (CH₂)CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)OH, (CH₂)₃CH₃, (CH₂)₂OCH₂CH₃, 1-adamantilo, (CH₂)₈CH₃, CH(CH₃)CH(CH₃)₂, (CH₂)₃NHCH₃, (CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂,



- (2) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable que comprende un disolvente y opcionalmente un codisolvente, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol; y (3) opcionalmente, un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensoactivo aniónico, un tensoactivo catiónico, un tensoactivo no iónico, una sal de amina, un tensoactivo anfótero, polivinilpirrolidona, polivinil alcoholes, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, bencil alcohol, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de cristalización.
2. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que R^x es $C(CH_3)_3$.
3. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que el vehículo portador líquido comprende una microemulsión.
4. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que el vehículo portador líquido comprende además un excipiente.
5. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 4, en la que el excipiente es triglicéridos de caprílico/cáprico C_8-C_{10} , ácido oleico o propilenglicol.
6. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 5, en la que la formulación de aplicación tópica localizada comprende además un antioxidante.
7. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 6, en la que el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo y tiosulfato de sodio.
8. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 7, en la que el compuesto de fórmula (I) es t-butil nodulisporamida, el medio portador comprende dietilenglicol monoetil éter y triglicéridos de caprílico/cáprico C_8-C_{10} , y el antioxidante es hidroxitolueno butilado.
9. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 1, en la que la combinación comprende de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso del mamífero o ave de un compuesto de fórmula (I).
10. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 2, en la que la combinación comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso del mamífero o ave de un compuesto de fórmula (I).
11. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 1, que comprende un inhibidor de la cristalización y comprende además un antioxidante.
12. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 11, en la que de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% (p/v) de antioxidante está presente y el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo y tiosulfato de sodio.
13. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 12, en la que el inhibidor de la cristalización está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% p/v.
14. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 13, en la que
- el tensoactivo aniónico es estearatos alcalinos, abietato de sodio; sulfatos de alquilo; dodecilbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; y ácidos grasos;
 - el tensoactivo catiónico es sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, en la que los radicales R son independientemente radicales de hidrocarburo, opcionalmente hidroxilados, e Y^- es un anión de un ácido fuerte;
 - la sal de amina es una sal de amina $N^+R'R''R'''$, en la que los radicales R son independientemente radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados;
 - el tensoactivo no iónico es ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, alquil éteres polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno; y
 - el tensoactivo anfótero es compuestos de betaína sustituidos con lauril.
15. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de la

cristalización es un sistema de inhibidores de cristalización que comprende un agente polimérico formador de película y un tensoactivo.

- 5 16. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 15, en la que el agente polimérico formador de película es polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, o un copolímero de acetato de vinilo y de polivinilpirrolidona, y el tensoactivo es un tensoactivo no iónico.
- 10 17. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 16, en la que el sistema de inhibidores de cristalización es una mezcla de polivinilpirrolidona y monooleato de polioxietileno (20) sorbitán.
- 15 18. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on"), según la reivindicación 12, en la que el compuesto de fórmula (I) es t-butil nodulisporamida, el vehículo portador líquido es dietilenglicol monoetil éter, el inhibidor de la cristalización es pirrolidona y el antioxidante es hidroxitolueno butilado.
- 20 19. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el parásito es un ectoparásito.
- 25 20. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el parásito es un endoparásito.
- 30 21. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el mamífero es un gato, perro, caballo, ganado bovino u oveja.
- 35 22. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 21, en la que el parásito es una pulga o garrapata.
- 40 23. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el mamífero es un humano.
- 45 24. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 19, en la que los ectoparásitos son ácaros, garrapatas, mosquitos, moscas o una combinación de los anteriores.
- 50 25. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la administración es bimensual.
- 55 26. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la administración es trimestral.
27. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la administración es mensual.
28. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 1, que es adecuada para la aplicación cutánea localizada a un mamífero con absorción y una concentración en plasma resultante del compuesto o compuestos de fórmula (I), en la que el vehículo portador líquido comprende dietilenglicol monoetil éter, y al menos un antioxidante.
29. Formulación de aplicación tópica localizada ("spot-on") para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el mamífero es un gato o perro y en la que dicha formulación es adecuada para la aplicación cutánea localizada al gato o perro, entre los hombros, en una frecuencia no superior a mensualmente, en la que la formulación contiene un disolvente orgánico, un antioxidante y/o un inhibidor de la cristalización, en la que:
- el disolvente orgánico comprende dietilglicol monoetil éter; dicho disolvente opcionalmente complementado por triglicérido de caprílico/cáprico C₈-C₁₀, ácido oleico o propilenglicol;
- el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo y tiosulfato de sodio; y
- el inhibidor de la cristalización se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, ésteres de sorbitán polioxietilenados y mezclas de los mismos;
- mediante lo cual existe una liberación prolongada de fórmula (I) en o sobre el cuerpo del gato o perro.