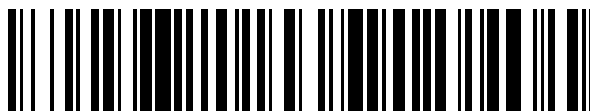


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 731**

51 Int. Cl.:

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008** **E 08771978 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015** **EP 2182945**

54 Título: **Método para el control de plagas en animales**

30 Prioridad:

27.06.2007 US 937389 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2015

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
1007 MARKET STREET
WILMINGTON, DE 19898, US**

72 Inventor/es:

**LAHM, GEORGE PHILIP;
LONG, JEFFREY KEITH y
XU, MING**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 731 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

Método para el control de plagas en animales

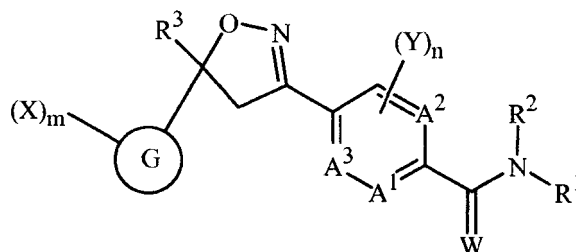
Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos para uso en la protección de gatos y perros de plagas parasitarias.

5 Antecedentes de la invención

El control de parásitos de animales es esencial en la salud de los animales, especialmente en las áreas de producción de alimentos y animales de compañía. Los métodos existentes de tratamiento y de control de parásitos se están viendo comprometidos a causa de una creciente resistencia a muchos parasiticidas comerciales actuales. Por lo tanto, es fundamental el descubrimiento de modos más eficaces para controlar los parásitos de animales. Además, es ventajoso descubrir modos de aplicar oral o parenteralmente plaguicidas a animales con objeto de evitar la posible contaminación de los seres humanos o del entorno circundante.

En las Publicaciones de Patente PCT WO 2005/085216 y US 2007/0066617 se describen derivados de isoxazolina de Fórmula i como insecticidas



15 en donde, *inter alia*, cada uno de A¹, A² y A³ es independientemente C o N; G es un anillo de benceno; W es O o S; y X es halógeno o haloalquilo C₁-C₆.

Sumario de la invención

Esta invención concierne a un compuesto seleccionado de entre:

- 20 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(2-piridinilmetil)benzamida;
- 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]benzamida;
- 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metiltio)etil]benzamida;
- 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfinil)etil]benzamida;
- 25 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida; y
- 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[1-metil-3-(metiltio)propil]benzamida;

o un N-óxido o una sal de los mismos, para uso en la protección de un animal de una plaga de invertebrados parasitarios, en donde el compuesto se administra oralmente, el animal que se va a proteger es un gato o un perro, y la plaga de invertebrados parasitarios es una pulga, una garrapata o un ácaro.

30 Detalles de la invención

Como se emplean en esta memoria, con las expresiones "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene", "contiene" y "que contiene", y cualquier otra variación de las mismas, se pretende cubrir una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, mezcla, proceso, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no se limita necesariamente a sólo esos elementos sino que puede incluir otros elementos no expresamente enumerados o inherentes a dicha composición, mezcla, proceso, método, artículo o aparato. Además, a menos que se afirme expresamente lo contrario, "o" se refiere a un "o" inclusivo y no a un "o" exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B se satisface mediante cualquiera de las afirmaciones siguientes: A es cierto (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es cierto (o está presente), y tanto A como B son ciertos (o están presentes).

40 Además, se considera que los artículos indefinidos "un" y "una" que preceden a un elemento o componente de la

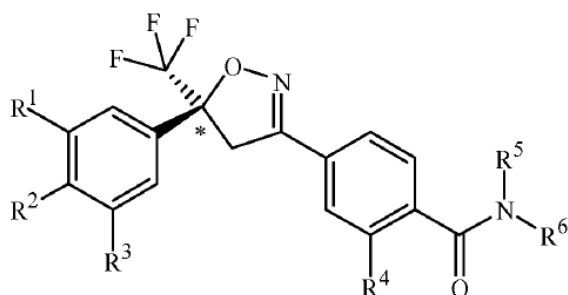
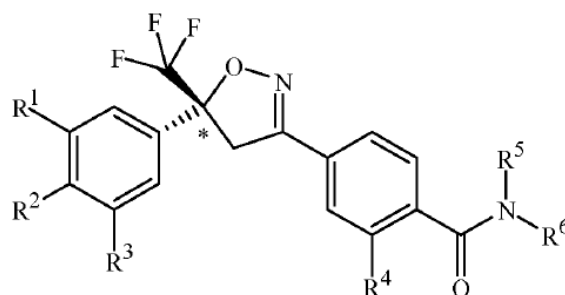
invención son no restrictivos en cuanto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, se debería leer que "un" o "una" incluye uno o al menos uno, y la forma de palabra singular del elemento o componente también incluye el plural a menos que el número signifique obviamente que es singular.

Como se hace referencia a ellas en esta descripción, las expresiones "plaga", "plaga de invertebrados" y "plaga de invertebrados parasitarios" significan pulgas, garrapatas y ácaros.

En el contexto de esta descripción, "control de plagas de invertebrados" significa inhibición del desarrollo de plagas de invertebrados (incluyendo mortalidad, reducción de alimentación y/o alteración del apareamiento), y se definen análogamente expresiones relacionadas. Las expresiones "plaguicida" y "plaguicidamente" se refieren a efectos observables sobre una plaga para proporcionar la protección de la plaga a un animal (un gato o un perro). Los efectos plaguicidas se refieren típicamente a disminuir la aparición o actividad de la plaga objetivo de invertebrados parasitarios. Dichos efectos sobre la plaga incluyen necrosis, muerte, crecimiento retardado, movilidad disminuida o capacidad reducida para permanecer sobre o en el animal huésped, alimentación reducida e inhibición de la reproducción. Estos efectos sobre las plagas de invertebrados parasitarios proporcionan el control (incluyendo la prevención, reducción o eliminación) de la infestación o infección parasítica del animal.

Una "infestación" de parásitos se refiere a la presencia de parásitos en números que crean un riesgo para los animales (es decir, los gatos o perros). La infestación puede ser en el entorno (por ejemplo, en el alojamiento y el lecho del animal y en el terreno o las estructuras circundantes), sobre cultivos agrícolas u otros tipos de plantas, o sobre la piel o el pelo de un animal. Cuando la infestación es dentro de un animal (por ejemplo, en la sangre u otros tejidos internos), también se pretende que el término "infestación" sea sinónimo del término "infección" como se entiende generalmente ese término en la técnica, a menos que se afirme otra cosa.

Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y atropoisómeros. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede presentar efectos beneficiosos cuando está enriquecido con respecto al (a los) otro(s) estereoisómero(s) o cuando es separado del (de los) otro(s) estereoisómero(s). Además, el técnico experto sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, como estereoisómeros individuales o como una forma ópticamente activa. Por ejemplo, dos posibles enantiómeros de Fórmula 1 se representan como Fórmula **1a** y Fórmula **1b**, en los que está implicado el centro quiral de isoxazolina identificado con un asterisco (*). Análogamente, son posibles otros centros quirales en, por ejemplo, R¹, R⁶, R⁹ y R¹¹.

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

Las representaciones moleculares dibujadas en esta memoria siguen los acuerdos estándares para representar la estereoquímica. Para indicar la configuración espacial, los enlaces que surgen del plano del dibujo y hacia el observador se indican mediante cuñas continuas en las que el extremo ancho de la cuña está unido al átomo que surge del plano del dibujo hacia el observador. Los enlaces que salen por debajo del plano del dibujo y se alejan del observador se indican mediante cuñas discontinuas en las que el extremo estrecho de la cuña está unido al átomo más alejado del observador. Las líneas de anchura constante indican enlaces con una dirección opuesta o neutral con respecto a los enlaces mostrados con cuñas continuas o discontinuas; las líneas de anchura constante también representan enlaces en moléculas o partes de moléculas en que no se pretende especificar una configuración espacial concreta.

Se cree que el enantiómero biológicamente más activo es el que corresponde a la Fórmula **1a**. La Fórmula **1a** tiene la configuración (S) en el carbono quiral, y la Fórmula **1b** tiene la configuración (R) en el carbono quiral.

La invención comprende mezclas racémicas, por ejemplo, cantidades iguales de los enantiómeros que corresponden a las Fórmulas **1a** y **1b**. Además, esta invención incluye compuestos que están enriquecidos en un enantiómero con respecto a la mezcla racémica. Se incluyen también los enantiómeros esencialmente puros de compuestos de la invención, por ejemplo, los correspondientes a la Fórmula **1a** y la Fórmula **1b**.

Cuando hay enriquecimiento enantiomérico, un enantiómero está presente en mayor cantidad que el otro, y el grado de enriquecimiento puede ser definido mediante una expresión de exceso enantiomérico ("ee"), que se define como $(2x-1) \cdot 100\%$, donde x es la fracción molar del enantiómero dominante en la mezcla (por ejemplo, un ee de 20% corresponde a una proporción 60:40 de enantiómeros).

- 5 Preferiblemente, los compuestos de la invención presentan un exceso enantiomérico del isómero más activo de al menos 50%; más preferiblemente un exceso enantiomérico de al menos 75%; aún más preferiblemente un exceso enantiomérico de al menos 90%; y lo más preferiblemente un exceso enantiomérico de al menos 94%. Son particularmente interesantes las realizaciones enantioméricamente puras del isómero más activo.

- 10 Los compuestos de la invención pueden comprender centros quirales adicionales. Los compuestos para uso en esta invención comprenden mezclas racémicas así como configuraciones espaciales enriquecidas y esencialmente puras en estos centros quirales adicionales. Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más isómeros conformacionales a causa de una rotación restringida alrededor del enlace amida. La invención comprende mezclas de isómeros conformacionales. Además, la invención incluye compuestos que están enriquecidos en un conformero con respecto a los otros.

- 15 Las realizaciones de la presente invención como las descritas en el sumario de la invención incluyen las descritas a continuación.

Realización 1. El compuesto para uso, en donde la plaga de invertebrados parasíticos es una garrapata o un ácaro.

Realización 2. El compuesto para uso, en donde la plaga de invertebrados parasíticos es una pulga.

- 20 Realización 3. El compuesto para uso, en donde la cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de la invención se administra oralmente dos veces al año.

Los compuestos de la invención se emplean para la protección de un gato o un perro de una plaga de invertebrados parasíticos (es decir, una pulga, una garrapata o un ácaro) mediante la administración oral del compuesto.

Se puede mezclar un compuesto de la Reivindicación 1 con al menos un vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

- 25 Las isoxazolininas de la invención pueden ser preparadas del modo descrito en la Publicación de Patente PCT WO 2005/085216.

- Un experto en la técnica apreciará que no todos los heterociclos de piridina pueden formar N-óxidos; un experto en la técnica reconocerá los heterociclos de piridina que pueden formar N-óxidos. Los métodos sintéticos para la preparación de N-óxidos de heterociclos de piridina son muy bien conocidos por quien tiene experiencia en la técnica, incluyendo la oxidación de heterociclos con peroxiacidos tales como los ácidos peracético y m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de t-butilo, perborato sódico, y dioxiranos tales como dimetildioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos han sido ampliamente descritos y revisados en la bibliografía; véanse, por ejemplo: T. L. Gilchrist en "Comprehensive Organic Synthesis", volumen 7, páginas 748-750, redactado por S. V. Ley, Pergamon Press; M. Tisler y B. Stanovnik en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", volumen 3, páginas 18-20, redactado por A. J. Boulton y A. McKillop, Pergamon Press; M. R. Grimmett y B. R. T. Keene en "Advances in Heterocyclic Chemistry", volumen 43, páginas 149-161, redactado por A. R. Katritzky, Academic Press; M. Tisler y B. Stanovnik en "Advances in Heterocyclic Chemistry", volumen 9, páginas 285-291, redactado por A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Academic Press; y G. W. H. Cheeseman y E. S. G. Werstiuk en "Advances in Heterocyclic Chemistry", volumen 22, páginas 390-392, redactado por A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Academic Press.

- Un experto en la técnica reconoce que, puesto que en el entorno y bajo condiciones fisiológicas las sales de compuestos químicos están en equilibrio con sus correspondientes formas no salinas, las sales comparten la utilidad biológica de las formas no salinas. De este modo, una gran variedad de sales de los compuestos de la invención son útiles para el control de plagas de invertebrados y el control de parásitos de animales. Las sales de los compuestos de la invención incluyen sales por adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como los ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico y valérico.

- Las composiciones de los compuestos de la invención pueden contener también auxiliares y aditivos de formulación, conocidos por los expertos en la técnica como agentes adyuvantes de formulación (pudiéndose considerar que algunos de los cuales también actúan como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o agentes tensioactivos). Dichos auxiliares y aditivos de formulación pueden controlar: el pH (tampones), la formación de espuma durante el procesamiento (agentes antiespumantes tales como poliorganosiloxanos), la sedimentación de ingredientes activos (agentes suspendedores), la viscosidad (agentes espesantes tixotrópicos), el crecimiento microbiano en el recipiente (agentes antimicrobianos), la congelación del producto (agentes anticongelantes), el color (colorantes/dispersiones de pigmentos), la eliminación por lavado (agentes formadores de películas o adhesivos), la evaporación (agentes retardadores de la evaporación), y otras características de la formulación. Los agentes

formadores de películas incluyen, por ejemplo, poli(acetatos de vinilo), copolímeros de poli(acetato de vinilo), copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de poli(alcohol vinílico), y ceras. Los ejemplos de auxiliares y aditivos de formulación incluyen los enumerados en "McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, annual International and North American editions", publicado por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; y la Publicación PCT WO 03/024222.

Los compuestos de la invención pueden ser empleados con al menos otro ingrediente activo para control de plagas de invertebrados parasitarios. Son particularmente interesantes otros ingredientes activos para control de plagas de invertebrados parasitarios, que tienen un diferente sitio de acción con respecto al compuesto de la invención. En ciertos casos, una combinación con al menos otro ingrediente activo para control de plagas de invertebrados parasitarios que tiene un similar espectro de control pero un diferente sitio de acción será particularmente ventajosa para el tratamiento de la resistencia. De este modo, una composición que comprende un compuesto para uso de la invención puede comprender además una cantidad biológicamente eficaz de al menos un ingrediente activo para control de plagas de invertebrados parasitarios adicional que tenga un similar espectro de control pero un diferente sitio de acción.

Los compuestos de la invención pueden ser aplicados sin otros agentes adyuvantes pero, lo más frecuentemente, la aplicación será de una formulación que comprende uno o más ingredientes activos con adecuados vehículos, diluyentes y agentes tensioactivos y posiblemente en combinación con un alimento, dependiendo del uso final considerado.

Los compuestos de la invención son para uso contra ácaros, garrapatas y pulgas.

Los ácaros incluyen *Mesostigmata* spp., por ejemplo, mesostigmátidos tales como el ácaro rojo de la gallina, *Dermanyssus gallinae*; ácaros de la sarna tales como *Sarcoptidae* spp., por ejemplo, *Sarcoptes scabiei*; ácaros aradores tales como *Psoroptidae* spp., incluyendo *Chorioptes bovis* y *Psoroptes ovis*; y niguas, por ejemplo, *Trombiculidae* spp., por ejemplo, la nigua de América del Norte, *Trombicula alfreddugesi*.

Las garrapatas incluyen, por ejemplo, garrapatas de cuerpo blando que incluyen *Argasidae* spp., por ejemplo, *Argas* spp. y *Ornithodoros* spp.; y garrapatas de cuerpo duro que incluyen *Ixodidae* spp., por ejemplo, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* y otras *Rhipicephalus* spp. (incluyendo el anterior género *Boophilus*).

Las pulgas incluyen, por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., tales como la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*) y la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp., tal como la pulga oriental de la rata (*Xenopsylla cheopis*); y *Pulex* spp., tal como la pulga del ser humano (*Pulex irritans*).

Se pueden administrar otros compuestos o agentes biológicamente activos al mismo o diferente tiempo que los compuestos de la invención. Dichos compuestos, por ejemplo, pueden ser agentes adjuntos útiles en las composiciones de la invención. Como se indica más adelante, dichos compuestos biológicamente activos pueden ser incluidos en la composición de compuestos de la invención. Dichos compuestos biológicamente activos para uso en la presente invención incluyen los plaguicidas de organofosfato. Esta clase de plaguicidas presenta una actividad muy amplia como insecticidas y, en ciertos casos, actividad antihelmíntica. Los plaguicidas de organofosfato incluyen, por ejemplo, dicrotofós, terbufós, dimetoato, diazinón, disulfotón, triclorfón, azinfós-metil, clorpirifós, malatión, oxidemetón-metil, metamidofós, acefato, etil-paratión, metil-paratión, mevinfós, forato, carbofenotión y fosadona. También se contempla que las composiciones de compuestos de la invención incluyan plaguicidas de tipo carbamato, incluyendo, por ejemplo, carbarilo, carbofurano, aldicarb, molinato, metomilo, carbofurano, etc., así como combinaciones con los plaguicidas de tipo organocloro. Se contempla además que las composiciones de compuestos de la invención incluyan combinaciones con plaguicidas biológicos, incluyendo repelentes, las piretrinas (así como variaciones sintéticas de las mismas, por ejemplo, aletrina, resmetrina, permetrina y tralometrina) y nicotina, que se emplea a menudo como un acaricida. Otras combinaciones contempladas son aquellas con plaguicidas variados que incluyen: *Bacillus thuringiensis*, clorobencilato, formamidas (por ejemplo, amitraz), compuestos de cobre (por ejemplo, hidróxido de cobre y oxicloruro-sulfato cúprico), ciflutrina, cipermetrina, dicofol, endosulfano, esfenvalerato, fenvalerato, lambda-cihalotrina, metoxicloro y azufre.

Son de interés los compuestos o agentes biológicamente activos adicionales seleccionados de entre antihelmínticos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, avermectinas (por ejemplo, ivermectina, moxidectina y milbemicina), benzimidazoles (por ejemplo, albendazol y triclabendazol), salicilanilidas (por ejemplo, closantel y oxiclozanida), fenoles sustituidos (por ejemplo, nitroxinilo), pirimidinas (por ejemplo, pirantel), imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol) y praziquantel.

Otros compuestos o agentes biológicamente activos útiles en las composiciones de los compuestos de la invención pueden ser seleccionados de entre agentes reguladores del crecimiento de insectos (IGRs; del inglés, *insect growth regulators*) y análogos de hormonas juveniles (JHAs; del inglés, *juvenile hormone analogues*), tales como diflubenzurón, triflumurón, fluzurón, ciromazina, metopreno, etc., proporcionándose de este modo un control tanto inicial como ininterrumpido de los parásitos (en todas las fases del desarrollo del insecto, incluyendo los huevos) sobre el sujeto animal, así como dentro del entorno del sujeto animal.

Son de interés los compuestos o agentes biológicamente activos seleccionados de la clase avermectina de compuestos antiparasitarios. Como se indicó anteriormente, la familia avermectina de compuestos incluye agentes antiparasitarios muy potentes conocidos por ser útiles contra un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en los mamíferos.

- 5 Un compuesto preferido para uso dentro del alcance de la presente invención es la ivermectina. La ivermectina es un derivado semisintético de la avermectina y se produce generalmente como una mezcla de al menos 80% de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} y menos de 20% de 22,23-dihidroavermectina B_{1b}. La ivermectina se describe en la Patente de EE.UU. n° 4.199.569.

- 10 La abamectina es una avermectina que se describe como avermectina B_{1a}/B_{1b} en la Patente de EE.UU. n° 4.310.519. La abamectina contiene al menos 80% de avermectina B_{1a} y no más de 20% de avermectina B_{1b}.

Otra avermectina preferida es la doramectina, también conocida como 25-ciclohexil-avermectina B₁. En la Patente de EE.UU. n° 5.089.480 se describen la estructura y la preparación de la doramectina.

Otra avermectina preferida es la moxidectina. La moxidectina, también conocida como LL-F28249 alfa, es conocida por la Patente de EE.UU. n° 4.916.154.

- 15 Otra avermectina preferida es la selamectina. La selamectina es monosacárido de 25-ciclohexil-25-des(1-metilpropil)-5-desoxy-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)-avermectina B₁.

La milbemicina, o B41, es una sustancia que se aísla del caldo de fermentación de una cepa de *Streptomyces* que produce milbemicina. En las Patentes de EE.UU. números 3.950.360 y 3.984.564 se describen el microorganismo, las condiciones de fermentación y los procedimientos de aislamiento.

- 20 La emamectina (4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B₁), que se puede preparar del modo descrito en las Patentes de EE.UU. números 5.288.710 y 5.399.717, es una mezcla de dos compuestos homólogos, 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B_{1a} y 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B_{1b}. Se emplea preferiblemente una sal de emamectina. Los ejemplos no restrictivos de sales de emamectina que se pueden utilizar en la presente invención incluyen las sales descritas en la Patente de EE.UU. n° 5.288.710, por ejemplo, las sales derivadas del ácido benzoico, ácido benzoico sustituido, ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido maleico, y similares. Lo más preferiblemente, la sal de emamectina usada en la presente invención es benzoato de emamectina.
- 25

- Las composiciones de compuestos de la invención comprenden opcionalmente combinaciones de uno o más de los compuestos antiparasitarios siguientes: compuestos de imidazo[1,2-b]piridazina, como los descritos por la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n° 2005/0182059 A1; compuestos de 1-(4-mono- y di-halometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol, como los descritos por la Patente de EE.UU. n° 7.361.689; derivados de trifluorometanosulfonanilida-oxima-éter, como los descritos por la Patente de EE.UU. n° 7.312.248; y derivados de *n*-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida y *n*-[(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida, como los descritos por la Publicación de Solicitud de Patente PCT WO 2006/135648.
- 30

- 35 Las composiciones pueden comprender además un duclidida. Los duclididas adecuados incluyen, por ejemplo, triclabendazol, fembendazol, albendazol, clorsulón y oxibendazol. Se apreciará que las combinaciones anteriores pueden incluir además combinaciones de compuestos activos antibióticos, antiparasitarios y anti-duelas.

- Además de las combinaciones anteriores, también se contempla usar las composiciones con otros remedios para la salud de los animales, tales como oligoelementos, antiinflamatorios, agentes antiinfectivos, hormonas, preparaciones dermatológicas, incluyendo antisépticos y desinfectantes, y productos inmunobiológicos tales como vacunas y antisueros para la prevención de una enfermedad.
- 40

- Por ejemplo, dichos agentes antiinfectivos incluyen uno o más antibióticos que opcionalmente se administran conjuntamente durante el tratamiento usando los métodos de la invención, por ejemplo, en una composición combinada y/o en formas de dosificación independientes. Los antibióticos conocidos en la técnica y adecuados para este fin incluyen, por ejemplo, los enumerados a continuación.
- 45

- Un antibiótico útil es el florfenicol, también conocido como D-(treo)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Otro compuesto antibiótico preferido es el D-(treo)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-difluoroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Otro antibiótico útil es el tianfenicol. En las Patentes de EE.UU. números 4.311.857, 4.582.918, 4.973.750, 4.876.352, 5.227.494, 4.743.700, 5.567.844, 5.105.009, 5.382.673, 5.352.832 y 5.663.361 se describen procesos para la fabricación de estos compuestos antibióticos, y productos intermedios útiles en tales procesos. Se han descrito otros compuestos análogos y/o profármacos de florfenicol, y dichos compuestos análogos pueden ser también empleados en las composiciones y métodos de la presente invención (véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. números 7.041.670 y 7.153.842).
- 50

- Otro compuesto antibiótico útil es la tilmicosina. La tilmicosina es un antibiótico macrólido que es químicamente definido como 20-dihidro-20-desoxi-20-(cis-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-desmicosina y es descrito en la Patente de
- 55

EE.UU. nº 4.820.695.

Otro antibiótico útil es la tulatromicina. La tulatromicina puede ser preparada de acuerdo con los procedimientos expuestos en la Patente de EE.UU. nº 6.825.327.

5 Otros antibióticos incluyen las cefalosporinas, tales como, por ejemplo, ceftiofur, cefquinoma, etcétera. La concentración de la cefalosporina en la formulación de la presente invención varía opcionalmente entre aproximadamente 1 mg/mL y 500 mg/mL.

10 Otro antibiótico útil incluye las fluoroquinolonas, tales como, por ejemplo, enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin y marbofloxacin. En el caso del enrofloxacin, se puede administrar en una concentración de aproximadamente 100 mg/mL. El danofloxacin puede estar presente en una concentración de aproximadamente 180 mg/mL.

Otros antibióticos macrólidos útiles incluyen compuestos de la clase de los cetólidos, o, más específicamente, los azálidos. Dichos compuestos se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. números 6.514.945, 6.472.371, 6.270.768, 6.437.151, 6.271.255, 6.239.112, 5.958.888, 6.339.063 y 6.054.434.

15 Otros antibióticos útiles incluyen las tetraciclinas, particularmente clortetraciclina y oxitetraciclina. Otros antibióticos pueden incluir β -lactamas tales como penicilinas, por ejemplo, penicilina, ampicilina y amoxicilina, o una combinación de amoxicilina con ácido clavulánico u otros inhibidores de beta-lactamasas.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en una forma de liberación controlada en formulaciones de liberación lenta oralmente administradas.

20 Una composición parasitocida comprende típicamente una mezcla de un compuesto de la invención, un N-óxido o una sal del mismo, con uno o más vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares seleccionados con respecto a la prevista vía de administración (oral) y de acuerdo con la práctica estándar. Además, se selecciona un vehículo adecuado basándose en la compatibilidad con los uno o más ingredientes activos en la composición, incluyendo consideraciones tales como la estabilidad relativa al pH y el contenido de humedad. Por lo tanto, es interesante una composición para proteger a un animal de una plaga de
25 parásitos invertebrados, que comprende una cantidad parasitariamente eficaz de un compuesto de la invención y al menos un vehículo.

Se ha descubierto que los compuestos de la invención presentan unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas sorprendentemente favorables que proporcionan disponibilidad sistémica a partir de la administración oral y la ingestión. Por lo tanto, después de la ingestión por el animal que va a resultar protegido, las concentraciones parasiticidamente eficaces de compuestos de la invención en la corriente sanguínea protegen al animal tratado de plagas chupadoras de sangre tales como pulgas y garrapatas. Por lo tanto, es de interés una composición para proteger a un animal de una plaga de parásitos invertebrados seleccionada de entre una pulga, una garrapata y un ácaro, en una forma para administración oral (es decir, que comprende, además de una cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de la invención, uno o más vehículos seleccionados de entre aglutinantes y cargas adecuados para administración oral y vehículos para concentrados de pienso.
35

Para administración oral en forma de disoluciones (la forma más fácilmente asequible para absorción), emulsiones, suspensiones, pastas, geles, cápsulas, tabletas, bolos, polvos, gránulos, y bloques de pienso/agua/preparación salina y retención en la panza, se puede formular un compuesto de la invención con aglutinantes/cargas conocidos en la técnica por ser adecuados para composiciones para administración oral, tales como azúcares y derivados de azúcar (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol), almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata), celulosa y derivados (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y etilhidroxilcelulosa), derivados proteicos (por ejemplo, zeína y gelatina) y polímeros sintéticos [por ejemplo, poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona]. Si se desea, se pueden añadir lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), agentes disgregantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, agar y ácido alginico) y colorantes o pigmentos. Las pastas y los geles también contienen a menudo adhesivos (por ejemplo, goma arábiga, ácido alginico, bentonita, celulosa, goma xantana y silicato coloidal de magnesio y aluminio) para ayudar a mantener la composición en contacto con la cavidad oral y evitar que sea fácilmente expulsada.
40
45

Una realización preferida es una composición formulada en un producto masticable y/o comestible (por ejemplo, un obsequio masticable o una tableta comestible). Dicho producto tendría idealmente un sabor, una textura y/o un aroma preferidos por el animal que se va a proteger, con objeto de facilitar la administración oral del compuesto de la invención.
50

Si las composiciones parasitocidas están en forma de concentrados de pienso, el vehículo es típicamente seleccionado de entre pienso de alto rendimiento, cereales de pienso y concentrados proteicos. Dichas composiciones que contienen concentrados de pienso pueden comprender, además de los ingredientes activos parasitocidas, aditivos que promuevan la salud o el desarrollo del animal. Estos aditivos pueden incluir, por ejemplo, vitaminas, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes bacteriostáticos, agentes fungistáticos, agentes
55

coccidiostáticos y hormonas.

Las formulaciones para el método de esta invención pueden incluir un antioxidante, tal como hidroxitolueno butilado (BHT; del inglés, *butylated hydroxytoluene*). El antioxidante está generalmente presente en cantidades de 0,1-5% (peso/volumen). Algunas de las formulaciones requieren un agente solubilizante, tal como ácido oleico, para disolver el agente activo, particularmente si se incluye spinosad.

Se pueden emplear otros sistemas de distribución para compuestos farmacéuticos relativamente hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de distribución para fármacos hidrófobos. Además, si es necesario, se pueden emplear disolventes orgánicos tales como el dimetilsulfóxido.

El índice de aplicación requerido para un control eficaz de la plaga de invertebrados parasitarios (es decir, "la cantidad plaguicidamente eficaz") dependerá de factores tales como la especie de la plaga de invertebrados parasitarios que se va a controlar, el ciclo vital de la plaga, la fase vital, su tamaño, su localización, el momento del año, el animal huésped, la conducta alimentaria, la conducta de apareamiento, la humedad ambiental, la temperatura, y similares. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad plaguicidamente eficaz necesaria para el nivel deseado de control de la plaga de invertebrados parasitarios.

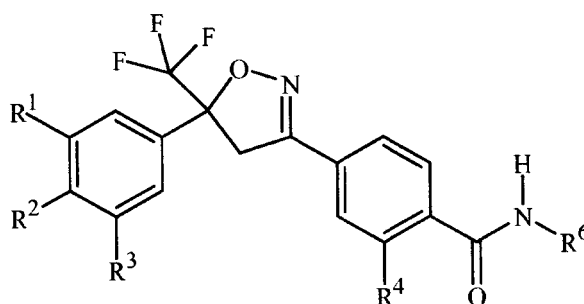
En general, para uso veterinario se administra un compuesto o composición de la invención en una cantidad plaguicidamente eficaz a un gato o perro que va a ser protegido de plagas de invertebrados parasitarios. Una cantidad plaguicidamente eficaz es la cantidad de ingrediente activo necesaria para alcanzar un efecto observable que disminuye la presencia o actividad de la plaga de invertebrados parasitarios objetivo. Un experto en la técnica apreciará que la dosis plaguicidamente eficaz puede variar en cuanto a los diferentes compuestos y composiciones útiles para el método de la presente invención, el efecto y la duración plaguicidas deseados, la especie de la plaga de invertebrados parasitarios objetivo, el animal que se va a proteger, el modo de aplicación y similares, y la cantidad necesaria para alcanzar un resultado concreto puede ser determinada a través de una sencilla experimentación.

Para administración oral, una dosis de un compuesto de la presente invención administrado en intervalos adecuados varía típicamente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del animal.

Los intervalos adecuados para la administración de compuestos de la presente invención a animales varían de aproximadamente una vez al día a aproximadamente una vez al año. Son de interés los intervalos de administración que varían de aproximadamente una vez a la semana a aproximadamente una vez cada 6 meses. Son de particular interés los intervalos de administración mensuales (es decir, administrar el compuesto al animal una vez al mes).

Los ensayos siguientes demuestran la eficacia del control de compuestos de Fórmula 1 sobre plagas específicas. La "eficacia del control" representa la inhibición del desarrollo (incluyendo la mortalidad) de plagas de invertebrados parasitarios que causa una alimentación significativamente reducida. Sin embargo, la protección por control de plagas proporcionada por los compuestos no se limita a estas especies. Véanse Las Tablas A y B de Índices para las descripciones de compuestos.

Tabla A de Índices



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	p.f. (°C)
1	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ (2-piridinil)	67-69
2	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	*
3	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	*
4	Cl	H	Cl	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ SCH ₃	*

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	p.f. (°C)
5	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₂ S(O)CH ₃	*
6	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	*

*Véase la Tabla B de Índices para los datos de ¹H-NMR

Tabla B de Índices

Datos de resonancia magnética nuclear de ¹H (¹H NMR; del inglés, ¹H nuclear magnetic resonance) de los compuestos (disolución en CDCl₃ a menos que se indique otra cosa)^a:

5 2 δ 7,52 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 6,20 (s ancho, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

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

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

10 5 δ 7,5 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,84 (s ancho, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

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

15 ^aLos datos de ¹H-NMR son en ppm campo abajo del tetrametilsilano. Los acoplamientos se designan mediante (s), singlete; (d), doblete; (t), triplete; (q), cuádruplete; (dd), doblete de dobletes; (dt), doblete de tripletes; (m), multiplete.

En la Publicación de Patente PCT WO 2005/085216 se describen métodos para preparar los compuestos enumerados en la Tabla A de Índices.

Ejemplos biológicos

Ensayo A (referencia)

20 Para evaluar el control de la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*), se administró oralmente un compuesto de ensayo en una cantidad de 10 mg/kg, solubilizado en propilenglicol/glicerol formal (60:40), a un ratón CD-1[®] (macho de aproximadamente 30 g, obtenido de Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Dos horas después de la administración oral del compuesto de ensayo, se aplicaron aproximadamente de 8 a 16 pulgas adultas a cada ratón. Luego se evaluó la mortalidad de las pulgas, 48 horas después de la aplicación de las pulgas al ratón.

De los compuestos examinados, los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 50%: 1, 2, 3 y 4.

Ensayo B (referencia)

30 Para evaluar el control de la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*), se administró oralmente un compuesto de ensayo en una cantidad de 10 mg/kg, solubilizado en propilenglicol/glicerol formal (60:40), a un ratón CD-1[®] (macho de aproximadamente 30 g, obtenido de Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Veinticuatro horas después de la administración oral del compuesto de ensayo, se aplicaron aproximadamente de 8 a 16 pulgas adultas a cada ratón. Luego se evaluó la mortalidad de las pulgas, 48 horas después de la aplicación de las pulgas al ratón.

35 De los compuestos examinados, los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 20%: 1, 2 y 3. Los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 50%: 2 y 3.

Ensayo C (referencia)

40 Para evaluar el control de la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*), se administró subcutáneamente un compuesto de ensayo en una cantidad de 10 mg/kg, solubilizado en propilenglicol/glicerol formal (60:40), a un ratón CD-1[®] (macho de aproximadamente 30 g, obtenido de Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Dos horas después de la administración del compuesto de ensayo, se aplicaron aproximadamente de 8 a 16 pulgas adultas a cada ratón. Luego se evaluó la mortalidad de las pulgas, 48 horas después de la aplicación de las pulgas al ratón.

De los compuestos examinados, los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 20%: 1, 2 y 3. Los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 50%: 1 y 3.

Ensayo D (referencia)

5 Para evaluar el control de la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*), se solubilizó un compuesto de ensayo en propilenglicol/glicerol formal (60:40) y luego se diluyó la disolución en sangre bovina hasta una proporción final de ensayo de 30 ppm. Se introdujo la sangre tratada en un tubo y se cubrió el fondo del tubo con una membrana. Se dejó que aproximadamente 10 pulgas adultas del gato se alimentaran de la sangre tratada a través de la membrana. Luego se evaluó la mortalidad de las pulgas adultas, 72 horas más tarde.

10 De los compuestos examinados, los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 50%: 1, 2, 3, 5 y 6.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre:
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(2-piridinilmetil)benzamida;
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]benzamida;
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metiltio)etil]benzamida;
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfinil)etil]benzamida;
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfonil)etil]benzamida; y
4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[1-metil-3-(metiltio)propil]benzamida;
10 o un N-óxido o una sal de los mismos, para uso en la protección de un animal de una plaga de invertebrados parasitarios, en donde el compuesto se administra oralmente, el animal que se va a proteger es un gato o un perro, y la plaga de invertebrados parasitarios es una pulga, una garrapata o un ácaro.
2. Un compuesto para uso según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]benzamida.
15 3. Un compuesto para uso según la Reivindicación 1, en donde el compuesto se administra dos veces al año.