(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 605 811**

(51) Int. CI.:

C07D 231/18 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2009 PCT/US2009/064981**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10059719**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2009 E 09756226 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2364300**

(54) Título: **Derivados de 1-arilpirazol diméricos**

(30) Prioridad:

19.11.2008 US 116021 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2017

(73) Titular/es:

MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US

(72) Inventor/es:

MENG, CHARLES, Q.

(74) Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones:

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

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

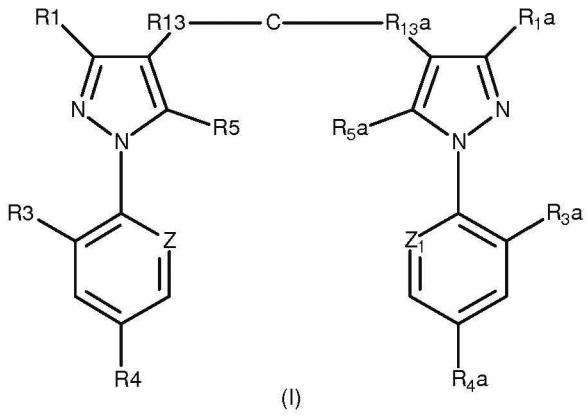
Derivados de 1-arilpirazol diméricos.

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 61.116.021, presentada el 19 de noviembre, 2008, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

[0002] La presente invención se refiere a compuestos de 1-arilpirazol diméricos de fórmula general:



(I)

en la que: R_1, R_{1a}, R_2, R_{2a}, R_3, R_{3a}, R_4, R_{4a}, R_5, R_{5a}, R_{13}, R_{13a}, L, Z, Z_1 y n son como se definen a continuación, o sales de los mismos y al uso de estos compuestos contra ectoparásitos (que incluyen insectos y ácaros).

Antecedentes de la invención

[0003] Animales tales como mamíferos y aves a menudo son susceptibles de infestaciones por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos tales como filarias y gusanos.

[0004] Los animales domesticados, tales como gatos y perros, a menudo están infestados por uno o más de los siguientes ectoparásitos:

- pulgas (*Ctenocephalides felis, Ctenocephalides* sp. y similares),
- garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. y similares),
- ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y similares),
- piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognathus* sp., y similares), y
- moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp.),
- mosquitos (familia *Culicidae*), y similares.

[0005] Las pulgas son un problema particular porque no solo afectan de forma adversa a la salud del animal o ser humano, sino que también causan mucho estrés psicológico. Además, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales tales como la tenia del perro (*Dipylidium caninum*), y también puede transmitir patógenos a seres humanos.

[0006] Igualmente, las garrapatas son dañinas para la salud física y fisiológica del animal o ser humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos, que causan enfermedades tanto en seres humanos como animales. Las enfermedades principales que son causadas por garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis

causada por Babesia sp.) y rickettsiosis (también conocida como fiebre manchada de las montañas rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que producen inflamación o parálisis en el hospedante. Ocasionalmente, estas toxinas son mortales para el hospedante, tal como en el caso de la garrapata australiana de la parálisis, *Ixodes holocyclus*.

[0007] Además, los ácaros y piojos son particularmente difíciles de combatir puesto que hay muy pocas sustancias activas que actúan sobre estos parásitos y requieren tratamiento frecuente.

[0008] Igualmente, los animales de granja son susceptibles de infestaciones por parásitos. Por ejemplo, al ganado le afecta un gran número de parásitos. Igualmente, las plagas de artrópodos, tales como pulgas, piojos y garrapatas, y ácaros infestan a las aves de corral. Un parásito que es muy prevalente entre los animales de granja es la garrapata del género *Boophilus*, en especial las de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *anulatus*. Las garrapatas, tales como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar porque viven en el pasto donde pastan los animales de granja. Otros parásitos importantes del ganado y ovejas se citan como sigue en orden de importancia decreciente:

(a) moscas que producen miasis tales como *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil), *Hypoderma* y *Cochlyomia hominivorax* (mosca del gusano barrenador); moscas que causan miasis en ovejas tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como moscardas verdes en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Estas son moscas cuyas larvas constituyen el parásito del animal;
(b) las propias moscas, en particular cuyos adultos constituyen el parásito, tales como *Haematobia irritants* (mosca de los cuernos);
(c) piojos tales como *Linognathus vituli* etc.; y
(d) ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

[0009] Los compuestos de la invención también pueden ser útiles contra plagas de las casas que incluyen, pero no se limitan a cucarachas, *Blatella* sp., polillas de la ropa, *Tineola* sp., escarabajo de las alfombras, *Attagenus* sp. y la mosca doméstica *Musca domestica* y contra *Solenopsis invicta* (hormigas de fuego importadas), termitas, y similares.

[0010] Estos compuestos pueden ser útiles además contra plagas en la agricultura tales como áfidos (*Acyrthiosiphon* sp.), langostas, y picudo del algodonero, así como contra plagas de insectos que atacan granos almacenados, tales como *Tribolium* sp., y contra estadios inmaduros de insectos que viven en el tejido vegetal.

[0011] La lista anterior no es exhaustiva y se sabe bien en la materia que otros ectoparásitos son dañinos para animales, seres humanos y cosechas.

[0012] Los compuestos que presentan un grado de actividad contra una amplia variedad de ectoparásitos que incluyen artrópodos e insectos, son bien conocidos en la materia. Una de dichas clases de compuestos es la de arilpirazoles que se cita, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 4.963.575; 5.232.940; 5.547.974; 5.608.077; 5.714.191; 5.817.688; 5.885.607; 5.916.618; 5.922.885; 5.965.491; 5.994.386; 6.010.710; 6.069.157; 6.083.519; 6.096.329; 6.124.339; 6.160.002; 6.180.798; 6.350.771; 6.372.774; 6.395.906; 6.531.501; 6.630.499; 6.685.954; 7.067.548; y solicitud de EE.UU. nº 11/825.050, las cuales se incorporan todas en el presente documento por referencia en su totalidad. También se citan los aripirazoles, por ejemplo en los documentos EP 0234119, EP 0295117, EP 0352944; EP 0780378; EP 0846686; y EP 0948485, todos los cuales se incorporan por referencia en el presente documento.

[0013] Se sabe que los arilpirazoles tienen una excelente actividad contra insectos, tales como pulgas y garrapatas. El fipronil es un tipo específico de 1-N-arilpirazol que es particularmente eficaz contra pulgas y garrapatas y es el ingrediente activo en Frontline® y Frontline Plus®.

[0014] Los bis-1-arilpirazoles que contienen un enlace disulfuro en la posición 4 del pirazol, se usan como compuestos intermedios sintéticos en la ruta a los 1-arilpirazoles monómeros en el documento EP0295117, sin embargo, estos derivados no están ellos mismos descritos como agentes plaguicidas en este. Los derivados de bis-N-fenilpirazol unidos por la posición 5 del pirazol se describen en la solicitud de EE.UU. nº 11/615.668.

[0015] Sin embargo, los agentes ectoparasiticidas pueden variar en su eficacia contra un parásito particular así como variar en su coste de producción. Además, los resultados de los agentes ectoparasiticidas pueden no ser siempre satisfactorios debido a, por ejemplo, el desarrollo de resistencia por el parásito al agente terapéutico, como

es el caso, por ejemplo, con los carbamatos, compuestos de organofósforo y piretroides. Junto con los problemas de resistencia que se desarrollan, la investigación moderna de plaguicidas también debe considerar el espectro de acción, los perfiles de efectos secundarios con respecto a hospedantes animales, y la conveniencia de los regímenes de administración.

[0016] Por lo tanto, siguen siendo necesarias en la técnica composiciones antiparasitarias nuevas más eficaces y que actúen rápidamente para el tratamiento y protección de animales, p. ej., mamíferos, peces y aves, frente a una amplia variedad de parásitos. Es necesaria en la técnica una formulación antiparasitaria que sea fácil de usar en cualquier tipo de animal doméstico, independientemente de su tamaño y naturaleza de su pelaje y que no requiera la administración por todo el cuerpo del mamífero, pez o ave. Además, la formulación debería ser de eficacia prolongada reduciendo así el número de aplicaciones.

[0017] La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que dicho documento está disponible como técnica anterior a la presente invención.

Resumen de la invención

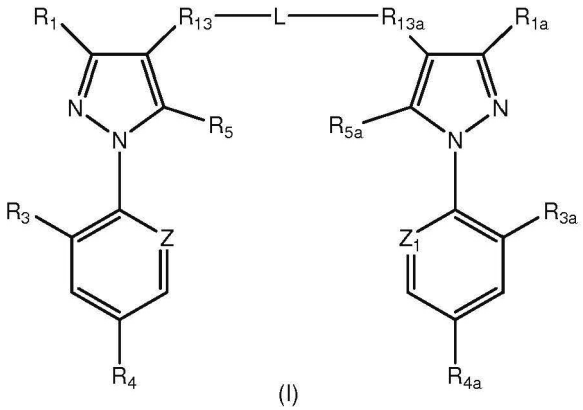
[0018] La invención proporciona, y es un objeto de la invención proporcionar nuevos compuestos, composiciones y usos de los mismos para el tratamiento o profilaxis de parásitos de animales (sea salvajes o domesticados), p. ej., ganado y animales de compañía tales como gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y vacas, con el objetivo de librar a estos hospedantes de parásitos que se encuentran normalmente en dichos animales.

[0019] La invención proporciona también la destrucción eficaz y duradera de ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. La invención también puede ser eficaz contra endoparásitos, cestodos, nematodos, tales como filarias y ascárides del tracto digestivo de animales y seres humanos.

[0020] Los compuestos de 1-arilpirazol diméricos de la invención, solos o en combinación, pueden ser capaces de proporcionar protección contra ectoparásitos, que puede incluir velocidad de la eficacia, eficacia de larga duración (p. ej., durante un periodo de al menos un mes), eficacia potenciada y selectividad potenciada.

Un aspecto de la invención es proporcionar

[0021] Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que
R_1 y R_{1a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ciano y -C(S)NR_7R_{11};
R_3 y R_{3a} son halógeno;
R_4 y R_{4a} son halogenoalquilo;
R_5 y R_{5a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo y -$NR_{11}R_{12}$;

Z y Z_1 son C-R_3;
R_7 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;
R_{11} y R_{12} son hidrógeno;
R_{13} y R_{13a} son -$S(O)_n$-;
L es alquilo; y
n es independientemente 0, 1 o 2; o
una sal del mismo.

[0022] Un segundo aspecto de la presente invención es proporcionar una composición para el tratamiento o prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal, que comprende los compuestos de la invención y un vehículo aceptable en veterinaria.

[0023] Un tercer aspecto de la invención es proporcionar una composición de la invención para usar en el tratamiento de un animal contra una infestación o infección parasitaria.

[0024] Un cuarto aspecto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de composiciones plaguicidas caracterizadas porque un compuesto de la invención se mezcla con cargas y/o sustancias tensioactivas.

[0025] Un quinto aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la represión de plagas, en el que se deja que un compuesto de la invención actúe en el entorno de las plagas o en las plantas, partes de planta, semillas, suelos, áreas, materiales o espacios para mantenerlos libres de estas.

[0026] Hay que indicar que la invención no pretende abarcar dentro del alcance de la invención ningún compuesto, producto, procedimiento para hacer el producto o procedimiento de uso del producto previamente descritos, que no cumpla la descripción escrita y requisitos de habilitación de la USPTO (35 U.S.C. §112, primer párrafo) o la EPO (artículo 83 del EPC), de modo que el o los autores de la invención se reservan el derecho y declaran en el presente documento un descargo de responsabilidades de cualquier producto, procedimiento para hacer el producto o procedimiento de uso del producto previamente descritos. Por lo tanto, una intención de la invención es no cubrir explícitamente los compuestos, productos, procedimientos para hacer productos o compuestos, o procedimientos de uso de los productos o compuestos que estén explícitamente descritos en la técnica anterior o cuya novedad esté destruida por la técnica anterior, incluyendo sin limitación cualquier técnica anterior mencionada en el presente documento, incluyendo sin limitación las patentes de EE.UU. nº 5.122.530; 5.885.607; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.685.954; EP 0234119 y EP 0295117 (patentes de EE.UU. nº 5.232.940; 5.547.974; 5.608.077; 5.714.191; 5.916.618 y 6.372.774); EP 0352944 (patente de EE.UU. nº 4.963.575); EP 0780378 (patentes de EE.UU. nº 5.817.688; 5.922.885; 5.994.386; 6.124.339; 6.180.798 and 6.395.906); EP 0846686 patente de EE.UU. nº 6.069.157); y el o los autores de la invención explícitamente se reservan el derecho a introducir en cualquier reivindicación un descargo de responsabilidades de cualquier compuesto, producto, procedimiento para hacer el producto o procedimiento de uso del producto previamente descritos. Específicamente, se pretende que los compuestos de la invención no abarquen el fipronil o derivados de fipronil previamente descritos.

[0027] Estas y otras realizaciones se describen o son obvias de y están abarcadas por la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada

[0028] Como se usa en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados atribuidos a los mismos salvo que se especifique otra cosa. En esta descripción y en las reivindicaciones, términos tales como “comprende”, “que comprende”, “que contiene” y “que tiene” y similares, pueden tener el significado atribuido a los mismos en la ley de patente de EE.UU., y pueden significar “incluye”, “que incluye” y similares; de la misma forma “que consiste esencialmente en” o “consiste esencialmente” tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de EE.UU., y la expresión es abierta, permitiendo la presencia de más de lo que se cita, con la condición de que las características básicas o nuevas de los que se cite no cambie por la presencia de más de lo que se cita, pero excluye realizaciones de la técnica anterior.

[0029] Salvo que se indique específicamente de otra forma o sea claro por el contexto, “agente activo” o “ingrediente activo” o “agente terapéutico” como se usan en esta memoria descriptiva significa un compuesto de 1-arilpirazol dimérico de la invención

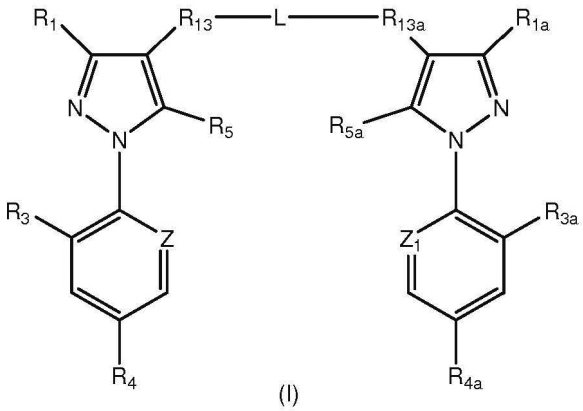
[0030] También se indica que en esta descripción y las reivindicaciones y/o párrafos adjuntos, la expresión "1-arilpirazol dimérico" o "arilpirazol dimérico" cuando se usan para describir la invención, se pretende que incluyan todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluyen formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas con hasta 15% en peso de la estructura cristalina) de los mismos.

[0031] El término "animal" se usa en la presente memoria par incluir todos los mamíferos, aves y peces y también incluye todos los animales vertebrados, incluyendo seres humanos. También incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo las etapas embrionaria y fetal.

[0032] Para los propósitos de esta solicitud, salvo que se exponga otra cosa en la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen las definiciones citadas a continuación:

(1) Alquilo se refiere a cadenas de carbonos tanto lineales como ramificadas. Las referencias a grupos alquilo individuales son específicas para la cadena lineal (p. ej., butilo = n-butilo). En una realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-20, en otra realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-8 y en otra realización más de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-4. También están contemplados otros intervalos de número de carbonos dependiendo de la situación del resto alquilo en la molécula.
(2) Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halogeno-" (p. ej. como se ilustra en el término halogenoalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una sola sustitución a una sustitución de perhalógeno (p. ej., como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH_2Cl), diclorometilo (-$CHCl_2$) o triclorometilo (-CCl_3)). La designación de "halogeno-" (p. ej. como se ilustra en el término halogenoalquilo) también se refiere a la sustitución con uno o más átomos de halógeno, que se seleccionan independientemente (p. ej., como se ilustra con metilo como diclorometilo (-$CHCl_2$), clorofluorometilo (-CHClF) o diclorofluorometilo (-$CFCl_2$)).

[0033] Un primer objeto de la invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que
R_1 y R_{1a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ciano y -$C(S)NR_7R_{11}$;
R_3 y R_{3a} son halógeno;
R_4 y R_{4a} son halogenoalquilo;
R_5 y R_{5a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo y -$NR_{11}R_{12}$;
Z y Z_1 son C-R_3;
R_7 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;
R_{11} y R_{12} son hidrógeno;
R_{13} y R_{13a} son -$S(O)_n$-;
L es alquilo; y
n es independientemente 0, 1 o 2; o
una sal del mismo.

[0034] Otra realización del primero objeto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

R_1 y R_{1a} son ciano;
R_3 y R_{3a} son halógeno;
R_4 y R_{4a} son halogenoalquilo;
R_5 y R_{5a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo y $-NR_{11}R_{12}$;
Z y Z_1 son C-R_3;
R_{11} y R_{12} son hidrógeno;
R_{13} y R_{13a} son $-S(O)_n-$;
L es alquilo; y
n es 2; o
una sal del mismo.

[0035] Un objeto adicional de la invención es proporcionar una composición para usar en el tratamiento de animales contra ectoparásitos y/o endoparásitos, que comprende el compuesto de fórmula (I) y un vehículo aceptable.

[0036] Es también un objeto adicional de la invención proporcionar una composición insecticida que comprende el compuesto de fórmula (I) y un vehículo aceptable en veterinaria.

[0037] Es también un objeto adicional de la invención proporcionar un método para preparar composiciones plaguicidas caracterizadas porque un compuesto de fórmula (I) se mezcla con cargas y/o sustancias tensioactivas.

[0038] Es también un objeto adicional de la invención proporcionar un método para la represión de plagas, en el que se deja que un compuesto de fórmula (I) actúe en el entorno de las plagas o sobre las plantas, partes de las plantas, semillas, suelos, zonas, materiales o espacios para mantenerlos exentos de estas.

[0039] También se contempla dentro del alcance de la invención las sales de ácido o base, cuando sea aplicable, de los arilpirazoles diméricos proporcionados para el presente documento.

[0040] El término “ácido” contempla todos los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como hidrácidos de halógenos, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. En una realización de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos alifáticos C_1-C_{20} de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C_6-C_{20}. Los 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. Los 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, saturados o insaturados aceptables en farmacia o veterinaria, que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, y ácido fenilesteárico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glucoheptónico y ácido lactobiónico.

[0041] El término “base” contempla todas las bases orgánicas o inorgánicas aceptables en farmacia o veterinaria. 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 hidrocarbil-aminas y aminas heterocíclicas, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfolina y piperidina.

[0042] Las composiciones ectoparasiticidas de la invención comprenden un arilpirazol dimérico y un vehículo aceptable, por ejemplo, un vehículo aceptable en veterinaria, o un vehículo aceptable en ectoparasiticidas. En una realización de la invención, el vehículo aceptable en ectoparasiticidas es un disolvente orgánico usado habitualmente en la técnica de la formulación. Estos disolventes orgánicos se pueden encontrar, por ejemplo, en *Remington Pharmaceutical Science*, 16ª Edición (1986). Estos disolventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o éter monoetílico del dietilenglicol (Transcutol). Estos disolventes se pueden complementar con diferentes excipientes de acuerdo con la naturaleza de las fases deseadas, tal como triglicérido cáprico/caprílico C_8-C_{10} (Estasan o Miglyol 812), ácido oleico o propilenglicol.

[0043] La composición de la invención puede estar en una variedad de formas que incluyen, pero no se limitan a formulaciones orales, formulaciones inyectables, y formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas.

[0044] La composición de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como cebos (véase, p. ej., la patente de EE.UU. nº 4.564.631), complementos dietéticos, pastillas para chupar, pastillas, comprimidos masticables, comprimidos, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones de poción oral, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires, formulaciones entéricas o pastas. Las composiciones dirigidas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes de sabor, agentes colorante y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles.

[0045] Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco, los comprimidos pueden no estar recubiertos o se pueden recubrir por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir por la técnica descrita en las patentes de EE.UU. nº 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

[0046] Las formulaciones para uso oral pueden ser cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o disolventes miscibles tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0047] Las composiciones de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietilénico. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes de sabor y/o conservantes.

[0048] En una realización de la formulación, la composición de la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son adecuadas como vehículo líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase de aceite, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos traslúcidos e isotrópicos. Las microemulsiones están compuestas de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase de aceite o a la inversa de microgotas de la fase de aceite en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor de 200 nm (de 1000 a 100.000 nm para las emulsiones). La película interfacial está compuesta de moléculas que alternan de tensioactivo (TA) y cotensioactivo (CoTA), que al disminuir la tensión interfacial, permite que se forme espontáneamente la microemulsión.

[0049] En una realización de la fase de aceite, la fase de aceite se puede formar a partir de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o alternativamente de mezclas de dichos compuestos. En una realización de la fase de aceite, la fase de aceite comprende triglicéridos. En otra realización de la fase de aceite, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C_8-C_{10}. Otra realización de la fase de aceite representará un % en v/v seleccionado del grupo que consiste de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%; y de aproximadamente 8 a aproximadamente 9% en v/v de la microemulsión.

[0050] La fase acuosa incluye, por ejemplo, agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres glicólicos, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados de glicol, el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, éter monoetílico del dietilenglicol, éter monometílico del dipropilenglicol y mezclas de los mismos. En general, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4%

en v/v en la microemulsión.

[0051] Los tensioactivos para la microemulsión incluyen éter monoetílico del dietilenglicol, éter monometílico del dipropilenglicol, glicéridos C_8-C_{10} poliglicolizados o dioleato de poliglicerilo-6. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

[0052] Algunos compuestos son comunes para los tres componentes descritos antes, es decir, la fase acuosa, tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, el uso de diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación se basa en la experiencia del profesional. En una realización para la cantidad de tensioactivo/cotensioactivo, la relación de cotensioactivo a tensioactivo será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra realización para la cantidad de cotensioactivo, la relación será de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% en v/v del tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% en v/v del cotensioactivo en la microemulsión.

[0053] Las suspensiones en aceite se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones de aceite pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo, agentes de amargor y agentes de sabor, para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico u otros conservantes conocidos.

[0054] Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato polioxietilénico, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de sorbitol polioxietilénico, o productos de condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitol polioxietilénico. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes de sabor, y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes de amargor, tales como los expuestos antes.

[0055] Los polvos y gránulos dispersables para preparar una suspensión acuosa por la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados, se ilustran por los ya mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, agentes de amargor, sabor y colorantes.

[0056] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agente o agentes de sabor y/o agente o agentes colorantes.

[0057] En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de pasta. Los ejemplos de realizaciones en una forma de pasta incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. nº 6.787.342 y 7.001.889. Además del agentes activo de la invención, la pasta también puede contener sílice pirolizada; un modificador de la viscosidad; un vehículo; opcionalmente un absorbente; y opcionalmente, un colorante, estabilizante, tensioactivo o conservante.

[0058] El procedimiento para preparar una formulación en pasta comprende las etapas de:

(a) disolver o dispersar el agente activo en el vehículo mediante mezclamiento;
(b) añadir la sílice pirolizada al vehículo que contiene el compuesto agente activo disuelto y mezclar hasta que la sílice se dispersa en el vehículo;
(c) permitir que el producto intermedio formado en (b) sedimente durante un tiempo suficiente para permitir que el aire atrapado durante la etapa (b) escape; y
(d) añadir el modificador de la viscosidad al producto intermedio con mezclamiento para producir una pasta uniforme.

[0059] Las etapas anteriores son ilustrativas, pero no limitantes. Por ejemplo, la etapa (a) puede ser la última etapa.

[0060] En una realización de la formulación, la formulación es una pasta que contiene el compuesto agente activo, sílice pirolizada, un modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante; y un vehículo hidrófilo que es una triacetina, un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido.

[0061] La pasta también puede incluir, pero no se limita a un modificador de la viscosidad seleccionado del grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, monooleato de sorbitán polioxietilénico (20) (polisorbato 80 o Tween 80), y polioxámeros (p. ej., Pluronic L 81); un absorbente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón y celulosa y sus derivados; y un colorante seleccionado del grupo que consiste en dióxido de titanio, óxido de hierro y FD&C azul nº 1 Laca de aluminio.

[0062] La composición puede estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado antes. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. También se pueden usar codisolventes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicoles. Se pueden usar conservantes, tales como fenol o alcohol bencílico.

[0063] Además, se usan de forma convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, son útiles ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de preparaciones inyectables.

[0064] Las formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones de vertido dorsal, formulaciones listas para usar, soluciones y suspensiones aplicadas con cuentagotas. La aplicación tópica de un compuesto de la invención o de una composición que incluye al menos un compuesto de la invención entre el o los agentes activos en la misma, una composición aplicada con cuentagotas puede permitir distribuir el compuesto de la invención por las glándulas (p. ej., glándulas sebáceas) del animal y/o permitir que el o lo agentes activos logren un efecto sistémico (concentración plasmática) o a través del pelo. Cuando el compuesto se distribuye por las glándulas, las glándulas pueden actuar como un depósito, de modo que puede haber un efecto de larga duración, p. ej., 1-2 meses. Las formulaciones aplicadas con cuentagotas típicamente se aplican en una región localizada que se refiere a una zona distinta del animal entero. En una realización de una región localizada, la situación es entre los hombros. En otra realización, la región localizada es una banda, p. ej., una banda desde la cabeza hasta la cola del animal.

[0065] Las formulaciones de vertido dorsal se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 6.010.710. Las formulaciones de vertido dorsal son ventajosamente aceitosas, y comprenden en general un diluyente o vehículo y también un disolvente (p. ej., un disolvente orgánico) para el ingrediente activo si este último no es soluble en el diluyente.

[0066] Los disolventes orgánicos que se pueden usar en la invención incluyen, pero no se limitan a: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos tales como éster dimetílico, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico del dipropilenglicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico del etilenglicol, éter monometílico del etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico del dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (p. ej., N-metilpirrolidona), éter monoetílico del dietilenglicol, etilenglicol y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

[0067] Como vehículo o diluyente, se pueden mencionar aceites vegetales tales como, pero no limitado a aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales tales como, pero no limitado a vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tales como de C8 a C12).

[0068] En otra realización de la invención, se añadirá un agente emoliente y/o extensor y/o formador de

película. Una realización de los agentes emoliente y/o extensor y/o formador de película son los agentes seleccionados del grupo que consiste en:

(a) polivinilpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa sódica, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo los que contienen grupos funcionales silanol, o un aceite 45V2,

(b) tensioactivos aniónicos tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio; estearato de trietanolamina; abietato sódico; sulfatos de alquilo (p. ej., lauril-sulfato sódico y cetil-sulfato sódico); dodecilbencenosulfonato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico; ácidos grasos (p. ej., los derivados de aceite de coco),

(c) tensioactivos 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 hidrocarburos opcionalmente hidroxilados e Y^{-} es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar,

(d) sales de amina de fórmula $N^{+}R'R''R'''$ en la que los radicales R son radicales hidrocarburos opcionalmente hidroxilados; el hidrocloruro de octadecilamina está entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar,

(e) tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietilenados (p. ej. polisorbato 80), éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tales como éter de polioxipropilen-estirol; estearato de polietilenglicol, derivados de aceite de ricino polioxietilenados, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

(f) tensioactivos anfóteros tales como compuestos de betaína sustituidos con laurilo, y

(g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

[0069] El disolvente se usará en proporción con la concentración del compuesto agente activo y su solubilidad en este disolvente. Se buscará tener el menor volumen posible. El vehículo completa la diferencia hasta 100%.

[0070] En una realización de la cantidad de emoliente, el emoliente se usa en una proporción seleccionada del grupo que consiste en de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, y de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5%, en volumen.

[0071] En otra realización de la invención, la composición puede ser una forma de solución lista para usar como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 6.395.765. Además del compuesto agente activo, la solución lista para usar puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

[0072] El inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción seleccionada del grupo que consiste en de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v) y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v). Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona pocos (p. ej., menos de diez cristales) o ningún cristal. El disolvente orgánico tiene una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo que consiste entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35, y entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30, representando el contenido de este disolvente orgánico en la composición total el complemento hasta 100% de la composición. El codisolvente orgánico tiene un punto de ebullición seleccionado de los intervalos que consisten en inferior a 100ºC e inferior a 80ºC, y una constante dieléctrica en un intervalo seleccionado del grupo que consiste entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40, y entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. Este codisolvente puede estar presente en la composición en una relación de codisolvente orgánico/disolvente orgánico en peso/peso (w/w) de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2. El codisolvente es volátil de modo que actúa como un promotor de secado, y es miscible con agua y/o con el disolvente orgánico.

[0073] Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen, pero no se limitan a:

(a) polivinilpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa sódica; derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros;

(b) tensioactivos aniónicos tales como estearatos alcalinos (p. ej., estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato sódico; sulfatos de alquilo, que incluyen, pero no se limitan a lauril-sulfato sódico y cetil-sulfato sódico; dodecilbencenosulfonato sódico o dioctilsulfosuccinato sódico; o ácidos grasos (p. ej., aceite de coco),

(c) tensioactivos 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 hidrocarburos opcionalmente hidroxilados, iguales o diferentes, e Y^{-} es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden usar;

(d) sales de amina de fórmula $N^{+}R'R''R'''$ en la que los radicales R son radicales hidrocarburos opcionalmente hidroxilados, iguales o diferentes; el hidrocloruro de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden usar;

(e) tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, p. ej. polisorbato 80, o éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados de aceite de ricino polioxietilenados, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;

(f) tensioactivos anfóteros, tales como compuestos de betaína sustituidos con laurilo, o

(g) una mezcla de al menos dos de los compuestos citados en los párrafos (a)-(f) anteriores.

[0074] En una realización del inhibidor de cristalización, se usará una pareja de inhibidores de cristalización. Dichas parejas incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y un agente tensioactivo. Estos agentes se pueden seleccionar de los compuestos mencionados antes como inhibidor de cristalización.

[0075] En una realización del agente formador de película, los agentes son de tipo polimérico que incluyen, pero no se limitan a las diferentes clases de polivinilpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos) y copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

[0076] En una realización de los agentes tensioactivos, los agentes incluyen, pero no se limitan a los hechos de tensioactivos no iónicos. En otra realización de los agentes tensioactivos, el agente es un éster de sorbitán polioxietilenado. En otra realización más del agente tensioactivo, los agentes incluyen distintas clases de polisorbatos, por ejemplo Polisorbato 80.

[0077] En otra realización de la invención, el agente formador de película y el agente tensioactivo se pueden incorporar en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de cristalización mencionado antes.

[0078] La pareja así constituida consigue, de forma destacada, los objetivos de ausencia de cristalización sobre el pelaje y el mantenimiento del aspecto cosmético de la piel o pelaje, es decir, sin una tendencia a la pegajosidad o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración del material activo.

[0079] La formulación puede comprender también un agente antioxidante dirigido a inhibir la oxidación en el aire, estando presente este agente en una proporción seleccionada de un intervalo que consiste en de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% (p/v), y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05% (p/v).

[0080] En una realización de los agentes antioxidantes, los agentes son los convencionales en la materia e incluyen, pero no se limitan, a hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, galato de propilo, tiosulfato sódico o una mezcla de no más de dos de ellos.

[0081] Los adyuvantes de formulación son bien conocidos para el experto en la materia y se pueden obtener en el comercio o mediante técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas en general se preparan por

mezcla simple de los constituyentes definidos antes. Ventajosamente, el punto de partida es la mezcla del material activo en el disolvente principal, y después se añaden los otros ingredientes o adyuvantes.

[0082] El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml. En una realización del volumen, el volumen es del orden de aproximadamente 0,5 ml para gatos, y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

[0083] En otra realización de la invención, la aplicación de una formulación en cuentagotas de acuerdo con la presente invención, puede proporcionar también una eficacia de larga duración y de amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o ave. Las formulaciones aplicadas con cuentagotas proporcionan la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para la aplicación intermitente en un sitio en el animal, en general entre los dos hombros (solución de tipo aplicada con cuentagotas).

[0084] Para las formulaciones aplicadas con cuentagotas, el vehículo puede ser un vehículo portador líquido como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 6.426.333, donde una realización de la formulación aplicada con cuentagotas comprende un disolvente y un codisolvente, en la que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico del dipropilenglicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico del etilenglicol, éter monometílico del etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico del dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (p. ej. N-metilpirrolidona), éter monoetílico del dietilenglicol, etilenglicol, ftalato de dietilo, ésteres de ácidos grasos, tales como éster dietílico o adipato diisobutílico, 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.

[0085] El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa sódica y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de cristalización.

[0086] Las formulaciones aplicadas con cuentagotas se pueden preparar disolviendo los ingredientes activos en el vehículo aceptable en farmacia o veterinaria. Alternativamente, la formulación aplicada con cuentagotas se puede preparar por encapsulación del ingrediente 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 hospedante que se va a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del hospedante.

[0087] En una realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 0,05 a 10% en peso/volumen. En otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 0,1 a 2% en peso/volumen. En otra realización más de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5% en peso/volumen. En otra realización más de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 1% en peso/volumen.

[0088] La composición que contiene el agente activo de la invención se puede administrar de forma continua, para el tratamiento o profilaxis, por procedimientos conocidos. En general, una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del agente activo, dada como una sola dosis o en dosis divididas, durante un periodo de 1 a 5 días, será satisfactoria, pero, por supuesto, puede haber casos donde estén indicadas dosis mayores o menores, y estas están dentro del alcance de esta invención. Está en la experiencia rutinaria del experto en la materia determinar un régimen de administración particular para un hospedante y parásito específicos.

[0089] En otra realización, el tratamiento es por una administración tópica directa tal como una formulación de tipo pasta, vertido dorsal, lista para usar, en cuentagotas, etc. Se pueden proporcionar cantidades mayores para la liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. En otra realización, la cantidad del ingrediente activo para aves y animales que son de pequeño tamaño es mayor de aproximadamente 0,01 mg/kg, y en otra realización para el tratamiento de aves y animales de pequeño tamaño, la cantidad del agente activo es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso del animal.

[0090] En una realización, una formulación para la piel de vertido dorsal directo de acuerdo con la presente invención, puede proporcionar eficacia de larga duración y amplio espectro cuando la solución se aplica en el dorso

del animal, p. ej., a lo largo de la línea del dorso en uno o más puntos. De acuerdo con una primera realización para la administración de formulaciones de vertido dorsal directo, el procedimiento comprende aplicar la solución a los animales, repitiéndose la aplicación cada mes o cada dos meses. De acuerdo con una segunda realización para la administración de la formulación de vertido dorsal directo, el procedimiento comprende aplicar la solución al ganado antes de que lleguen a la parcela de pienso, siendo posible que esta aplicación sea la última antes de que los animales sean sacrificados. Obviamente, el procedimiento puede consistir también en combinar estas dos realizaciones, en particular la primera seguida de la segunda.

[0091] Las soluciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar usando cualquier medio conocido por sí mismo, p. ej., usando un a pistola aplicadora o un matraz dosificador.

[0092] El procedimiento sirve para limpiar la piel y el pelo de los animales eliminando los parásitos que están presentes en los mismos, así como sus residuos y deyecciones. El resultado de esto es que los animales ya no están estresados por los parásitos y sus picaduras, teniendo esto consecuencias positivas, por ejemplo, en el crecimiento y en el uso de su ración de comida.

[0093] En otra realización, los compuestos de la invención se administran en formulaciones aplicadas con cuentagotas. La aplicación de las formulaciones aplicadas con cuentagotas de acuerdo con la presente invención también puede obtener eficacia de larga duración y amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o ave. La administración de la formulación aplicada con cuentagotas puede ser intermitente en el tiempo y se puede administrar de forma diaria, semanal, quincenal, mensual, bimensual, trimestral, o incluso durante mayores periodos de tiempo. El periodo de tiempo entre los tratamientos depende de factores tales como el o los parásitos que se van a tratar, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave y el entorno en el que reside. Está en la experiencia del experto determinar un periodo de administración específico para una situación particular. Esta función contempla un procedimiento para combatir de forma permanente un parásito en un entorno en el que el animal se somete a una fuerte presión parasitaria, donde la administración es con una frecuencia mucho menor que una administración diaria en este caso. Por ejemplo, es preferible llevar a cabo el tratamiento de acuerdo con la presente invención mensualmente en perros y en gatos.

[0094] Sin querer estar limitados por la teoría, se cree que estas formulaciones funcionan por disolución de la dosis en los aceites naturales de la piel, pelaje o plumas del hospedante. De estos, el o los agentes activos se distribuyen por el cuerpo del hospedante por las glándulas sebáceas de la piel. El agente terapéutico también permanece en las glándulas sebáceas. Por lo tanto, las glándulas proporcionan un depósito natural para el agente activo que permiten que el agente sea drenado de nuevo hacia fuera de los folículos para volverse a aplicar él mismo en la piel y el pelo. Esto, a su vez, proporciona periodos de tiempo más largos entre aplicaciones, así como que elimina la necesidad de volver a administrar la dosis después de que el hospedante se moje debido a la lluvia, baños, etc. La formulación de la invención tiene la ventaja adicional de que no se deposita directamente sobre la piel o pelaje, donde los animales que se autoasean podrían ingerir por vía oral el agente terapéutico, y así enfermar o posiblemente interaccionar con otro agente terapéutico que se haya administrado por vía oral.

[0095] La administración de formulaciones aplicadas con cuentagotas también proporciona un método para la limpieza del pelaje y la piel de animales eliminando los parásitos que están presentes y de sus residuos y excrementos. Los animales así tratados presentan un pelaje que es más agradable a la vista y más agradable al tacto.

[0096] En una realización del sitio de administración, una sola formulación que contiene el agente activo en un vehículo sustancialmente líquido y en una forma que hace posible una sola aplicación, o una aplicación repetida de un número pequeño de veces, se administrará al animal sobre una región localizada del animal, p. ej., entre los dos hombros. En una realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial de aproximadamente 10 cm^2 o mayor. En otra realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 cm^2.

[0097] Otras vías de administración incluyen la formulación en pasta, formulación en poción oral, formulación masticable, parche transdérmico o transmucosa o líquido, gel o pasta, solución para inhalación y formulación inyectable.

[0098] Se pueden incluir ingredientes activos adicionales en las composiciones de la invención. Estos agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios (tanto agentes endoparasiticidas como ectoparasiticidas) e insecticidas, y también se pueden añadir a las composiciones de la

invención. Los agentes que son bien conocidos en la materia (véase, p. ej. Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición, (Enero 2005)) que se pueden usar en las composiciones incluyen, pero no se limitan a acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sódica, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanil HCl, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina HCl, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona HCl, amitraz, amitriptilina HCl, besilato de amlodipina, cloruro amónico, molibdenato amónico, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato potásico, amfotericina B desoxicolato, amfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio HCl, antiácidos (oral), antivenina, apomorfiona HCl, sulfato de apramicina, ácidos ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol HCl, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazepril HCl, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina HCl, buspirona HCl, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilin-indanilo sódico, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxil, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sódica, cefotaxima sódica, cefotetán disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur HCl, ceftiaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina HCl, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol HCl, clindamicina, clofazimina, clomipramina HCl, claonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulóon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina HCl, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina HCl, dexametasona, dexpantenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenaco sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES), difloxacina HCl, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem HCl, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina HCl, fosfato de disopiramida, dobutamina HCl, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina HCl, doramectina, doxapram HCl, doxepina HCl, doxorubicina HCl, doxiciclina, edetato cálcico disódico.EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina sódica, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eplinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol HCl, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fenbendazol, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasteride, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixino meglumina, fluorouracil (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina HCl, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico, hidrazalina HCl, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloplid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (humano recombinante), yoduro (sódico/potásico), ipecac (jarabe), ipodato sódico, hierro dextrano, isoflurano, isoproterenol HCl, isotretinoína, isoxsupuno HCl, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina HCl, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolac trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína HCl, lincomicina HCl, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina HCl, meclizina HCl, ácido meclofenámico, medetomidina HCl, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxican, melfalán, meperidina HCl, mercaptopurina, meropenem, metformina HCl, metadona HCl, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida HCl, metoprolol, metronidaxol, mexiletina HCl, mibolerlona, midazolam HCl, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina HCl, misoprostol, mitotano, mitoxantrona HCl, tartrato de morantel, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona HCl, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas de narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusida sódica, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprozol, ondansetrón, antidiarréicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina sódica, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, oximorfona HCl, oxitretraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancreplipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina HCl, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina HCl, fenilbutazona, fenilefrina HCl, fenilpropanolamina HCl, fenitoína sódica,

feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendano, piperazina, pirlimicina HCl, piroxicam, glucosaminoglucano polisulfatado, ponazuril, cloruro potásico, cloruro de pralidoxima, praziquantel, prazosina HCl, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida HCl, procarbazina HCl, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de propionibacterium acnes, propofol, propranolol HCl, sulfato de protamina, pseudoefedrina HCl, mucílago hidrofílico de psyllium, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pilimetamina, quinacrina HCl, quinidina, ranitidina HCl, rifampina, s-adenosil-metionina (SAMe), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina HCL/1-deprenilo, sertralina HCl, sevelamer HCl, sevoflurano, silimarina/cardo de leche, bicarbonato sódico, poliestireno-sulfonato sódico, estibogluconato sódico, sulfato sódico, tiosulfato sódico, somatotropina, sotalol HCl, espectinomicina HCl, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succimer, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclorpiridazina sódica, sulfadiazina/trimetroprim, sulfametoxazol/trimetroprima, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprima, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina HCl, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina HCl, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, tiamina HCl, tioguanina, tiopental sódico, tiotepá, tirotropina, tiamulina, ticarcilina disódica, tiletamina HCl/zolazepam HCl, tilmocsina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida HCl, tolazolina HCl, ácido telfenámico, topiramato, tramadol HCl, acetónido de trimcinolona, trientina HCl, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelenamina HCl, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina HCl, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo HCl, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina HCl, yoimbina HCl, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida, y mezclas de los mismos.

[0099] En una realización de la invención, otros compuestos de arilpirazol tales como fenilpirazoles, como se ha descrito antes en los antecedentes (p. ej., fipronil), son conocidos en la técnica y son adecuados para la combinación con los compuestos de arilpirazol dimérico de la invención. Los ejemplos de dichos compuestos de arilpirazol incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. nº 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131 (todas concedidas a Merial, Ltd., Duluth, GA).

[0100] En otra realización de la invención, se pueden añadir ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 5.399.582 y 5.962.499. La composición puede incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la materia, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los descritos en la bibliografía citada antes.

[0101] En otra realización de la invención, se pueden añadir una o más lactonas macrocíclicas, que actúan como un agente acaricida, antihelmíntico e insecticida, a la composición de la invención.

[0102] Las lactonas macrocíclicas también incluyen, pero no se limitan a avermectinas, tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y milbemicinas, tales como milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También están incluidos los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas. Los ejemplos de combinaciones de compuestos de arilpirazol con lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan, a los descritos en las patentes de EE.UU. nº 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131 (todas concedidas a Merial, Ltd., Duluth, GA).

[0103] Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. La estructura de las avermectinas y milbemicinas está estrechamente relacionada, p. ej., comparten un anillo complejo de lactona macrocíclica de 16 miembros. Las avermectinas productos naturales se describen en la patente de EE.UU. nº 4.310.519, y los compuestos 22,23-dihidro-avermectina se describen en la patente de EE.UU. nº 4.199.569. Se mencionan también las patentes de EE.UU. nº 4.468.390 y 5.824.653, documentos EP 0007812 A1, U.K. 1390336, EP 0002916, y patente de Nueva Zelanda 237086, entre otros. Las milbemicinas que se encuentran de forma natural se describen en la patente de EE.UU. nº 3.950.360, así como en las diferentes 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 materia y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 4.871.719, 4.874.749, 4.427.663, 4.310.519, 4.199.569, 5.055.596, 4.973.711, 4.978.677, 4.920.148 y EP 0667054.

[0104] En otra realización de la invención, la clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (IGR) también se pueden añadir a las composiciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el profesional y representan una amplia variedad de diferentes clases químicas. Estos compuestos actúan todos interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de la plagas de

insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, EP 0179022 o U.K. 2140010 así como en las patentes de EE.UU. nº 6.096.329 y 6.685.954 (ambas concedidas a Merial Ltd., Duluth, GA). Los ejemplos de IGR adecuados para usar incluyen, pero no se limitan a metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón, novaluróon, piretroides, formamidinas y 1-(2, 6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea.

[0105] Un agente antihelmíntico que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un compuesto de bencenodisulfonamida, que incluye, pero no se limita a cloruslón; o un agente para cestodos, que incluye, pero no se limita a praziquantel, porantel o morantel.

[0106] Un agente antiparasitario que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición, puede ser un péptido o proteína biológicamente activo que incluye, pero no se limitan a depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular estimulando receptores presinápticos que pertenecen a la familia de receptores de secretina, dando como resultado la parálisis y muerte de los parásitos. En una realización de los depsipéptidos, el depsipéptido es emodépsido.

[0107] Un agente insecticida que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser una espinosina (p. ej., espinosad) o un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se han descrito antes, y por ejemplo en la patente de EE.UU. 4.742.060 o EP 0892060. Estará en la experiencia del profesional decidir que compuesto individual se puede usar en la formulación de la invención para tratar una infección particular de un insecto.

[0108] En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente uno o más compuestos de la clase de compuestos de isoxazolinas. Estos agentes activos se describen en los documentos WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

[0109] En otra realización de la invención, se pueden añadir ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la materia, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los descritos en la bibliografía citada antes.

[0110] En otra realización, se pueden añadir compuestos antihelmínticos de la clase amino-acetonitrilo (ADD) tales como monepantel (ZOLVIX) y similares, a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/024704; Sager et al., Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., Nature vol. 452, 13 de marzo 2008, 176-181. Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de ariloazol-2-il-cianoetilamino tales como los descritos en el documento US 2008/0312272 de Soll et al., que se incorpora en su totalidad en el presente documento, y derivados de tioamida de estos compuestos, como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. nº 12/582.486, presentada el 20 de octubre, 2009, que se incorpora en el presente documento por referencia.

[0111] Las composiciones de la invención también se pueden combinar con compuestos de parahercuamida y derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véase, Ostlind et al., Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; y Ostlind et al., Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de parahercuamidas son una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de espirodioxepino-indol con actividad contra algunos parásitos (véase, Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Además la familia de compuestos de marcfortina estructuralmente relacionados, tales como las marcfortinas A-C, también son conocidos y se pueden combinar con las formulaciones de la invención (véase, J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 y Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Se pueden encontrar referencias adicionales a los derivados de parahercuamida por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, patente de EE.UU. 5.703.078 y patente de EE.UU. 5.750.695, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

[0112] En general, el agente activo adicional se incluye con una dosis de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1000 mg. Más típicamente, el agente activo adicional se puede incluir en una dosis de

aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg. En una realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 mg. En otras realizaciones de la invención, el agente activo adicional se puede incluir con una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg por peso del animal. En otras realizaciones de la invención, el agente activo adicional puede estar presente con una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso del animal. En otras realizaciones de la invención, el agente activo adicional puede estar presente con una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 200 µg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso del animal. En otra realización más de la invención, el agente activo adicional se incluye con una dosis entre aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

[0113] Las proporciones en peso del compuesto de arilpirazol dimérico y el agente plaguicida adicional son, por ejemplo entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1. Sin embargo, un experto en la técnica podría seleccionar la relación adecuada del compuesto de arilpirazol dimérico y el agente plaguicida adicional para el hospedante y uso previsto de los mismos.

[0114] Los compuestos de la invención o sus sales se pueden usar como tal o en forma de sus preparaciones (formulaciones) como combinaciones con otras sustancias activas como plaguicidas, tales como, por ejemplo, insecticidas, atractores, esterilizantes, acaricidas, nematicidas, herbicidas, fungicidas y con protectores, fertilizantes y/o reguladores del crecimiento, por ejemplo como una premezcla/mezcla lista.

[0115] Las clasificaciones de los fungicidas son bien conocidas en la materia e incluyen las clasificaciones por FRAC (Comité de acción de resistencia de fungicidas). Los fungicidas que se pueden mezclar opcionalmente incluyen, pero no se limitan a bencimidazol-carbamatos de metilo, tales como bencimidazoles y tiofanatos; dicarboximidas; inhibidores de desmetilación, tales como imidazoles, piperazinas, piridinas, pirimidinas, y triazoles; fenilamidas, tales como acilalaninas, oxazolidinonas y butirolactonas; aminas, tales como morfolinas, piperidinas, y espirocetalaminas; fosforotiolatos; ditiolanos; carboxamidas; hidroxi-(2-amino-)pirimidinas; anilino-pirimidinas; N-fenil-carbamatos; inhibidores externos de la quinona; fenilpirroles; quinolinas; hidrocarburos aromáticos; heteroaromáticos; inhibidores de la biosíntesis de melanina-reductasa; inhibidores de la biosíntesis de melanina-deshidratasa; hidroxianilidas (SBI clase III), tales como fenhexamida; SBI clase IV, tales como tiocarbamatos y alilaminas; polioxinas; fenilureas; inhibidores internos de la quinona; benzamidas; antibiótico de ácido enopiranurónico; antibiótico de hexopiranosilo; antibiótico de glucopiranosilo; antibiótico de glucopiranosilo; oximas de cianoacetamida; carbamatos; desacopladores de la fosforilación oxidativa; compuestos de organoestaño; ácidos carboxílicos; compuestos heteroaromáticos; fosfonatos; ácidos ftalámicos; benzotriazinas; bencenosulfonamidas; piridazinonas; amidas de ácidos carboxílicos; antibiótico de tetraciclina; tiocarbamato; benzo-tiadiazol BTH; bencisotiazol; tiadiazolcarboxamida; tiazolcarboxamidas; benzamidoxima; quinazolinona; benzofenona; acilpicolida; compuestos inorgánicos tales como sales de cobre y azufre; ditiocarbamatos y relacionados; ftalimidas; cloronitrilos; sulfamidas; guanidinas; triazinas; quinonas. Otros fungicidas que se pueden mezclar opcionalmente también pueden ser de las clases de compuestos descritas en las patentes de EE.UU. nº 7.001.903 y 7.420.062.

[0116] Los herbicidas que son conocidos de la bibliografía y clasificados por el HRAC (Comité de acción de resistencia de herbicidas) y se pueden combinar con los compuestos de la invención son, por ejemplo: ariloxifenoxi-propionato; ciclohexanodiona; fenilpirazolina; sulfonilurea; imidazolinona, tal como imazapic y imazetapir; tuazolopirimidina; pirimidinil(tio)benzoato; sulfonilaminocarbonil-triazolinona; triazina, tal como atrazina; triazinona; triazolinona; uracilo; piridazinona; fenil-carbamato; urea; amida; nitruro; benzotiadiazinona; fenil-piridazina; bipiridilio, tal como paraquat; éter difenílico; fenilpirazol; N-fenilftalimida; tiadiazol; tiadiazol; triazolinona; oxazolidinadiona; pirimidindiona; piridazinona; piridinacarboxamida; tricetona; isoxazol; pirazol; triazol; isoxazolidinona; urea, tales como linurón; éter difenílico; glicina, tal como glifosato; ácido fosfínico, tal como glufosinato amínico; carbamato; dinitroanilina, tal como pendimetalina; fosforoamidato; piridina; benzamida; ácido benzoico; cloroacetamida; metolaclor; acetamida; oxiacetamida; tetrazolinona; nitruro; benzamida; triazolocarboxamida; ácido quinolina-carboxílico; dinitrofenol; tiocarbamato; fosforoditioato; benzofurano; ácido clorocarbónico; ácido fenoxi-carboxílico, tal como 2,4-D; ácido benzoico, tal como dicamba; ácido piridina-carboxílico, tal como clopiralid, triclopir, fluroxipir y picloram; ácido quinolina-carboxílico; semicarbazona de ftalamato; ácido arilaminopropiónico; ácido arilaminopropiónico; compuestos de organoarsénico. Otros herbicidas que se pueden mezclar opcionalmente son compuestos descritos en las patentes de EE.UU. nº 7.432.226, 7.012.041, y 7.365.082. Los protectores de herbicidas adecuados incluyen, pero no se limitan a benoxacor, cloquintocet, ciometrinilo, ciprosulfamida, diclormid, diciclonon, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifeno, mefenpir, mefenato, anhídrido

naftánico y oxabetrinilo.

[0117] Los bactericidas incluyen, pero no se limitan a bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilinona, ácido furanocarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomicina, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

[0118] Los insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen los compuestos mencionados en las patentes de EE.UU. nº 7.420.062 y 7.001.903, publicación de patente de EE.UU. 2008/0234331, la bibliografía conocida por el experto en la materia, y los compuestos clasificados por IRAC (Comité de acción de resistencia a insecticidas). Los ejemplos de insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen, pero no se limitan a carbamatos; triazemato; organofosfatos; organoclorados tipo ciclodienos; fenilpirazoles; DDT; metoxiclor; piretroides; piretrinas; neonicotinoides; nicotina; bensultap; hidrocloruro de cartap; análogos de nereistoxina; espinosinas; avermectinas y milbemicinas; análogos de hormona juvenil; fenoxicarb; fenoxicarb; haluros de alquilo; cloropicrina; fluoruro de sulfurilo; criolita; pimetrozina; flonicamid; clofentezina; hexitiazox; etoxazol; Bacillus sfaericus; diafentiurón; miticidas de organoestaño; propargita; tetradifón; clorfenapir; DNOC; benzoilureas; buprofezina; ciromazina; diacilhidrazinas; azadiractina; amitraz; hidrametilnon; acequinocilo; fluacripirim; acaricidas METI; rotenona; indoxacarb; metaflumizona; derivados del ácido tetrónico; fosfuro de aluminio; cianuro; fosfina; bifenazato; fluoroacetato; inhibidores de la monooxigenasa dependientes de P450; inhibidores de esterasa; diamidas; benzoximato; quinometionato; dicofol; piridalio; bórax; tartrato emético; fumigantes, tales como bromuro de metilo; ditera; clandosano; sincocin.

[0119] Los compuestos de la invención se pueden formular de diferentes formas dependiendo de los parámetros biológicos y/o fisicoquímicos que prevalezcan. Los ejemplos de posibles formulaciones son: polvos humectables (WP), polvos solubles en agua (SP), concentrados solubles en agua, concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW) tales como emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, soluciones pulverizables, concentraciones de suspensiones (SC), dispersiones en una base de aceite o de agua, soluciones que son miscibles con aceite, suspensiones en cápsulas (CS), polvos espolvoreables (DP), productos de desinfección de semillas, gránulos para siembra a voleo y aplicación en el suelo, gránulos (GR) en forma de microgránulos, gránulos de pulverización, gránulos recubiertos y gránulos de adsorción, gránulos dispersables en agua (WG), gránulos solubles en agua (SG), formulaciones de ULV, microcápsulas y ceras.

[0120] Las formulaciones mencionadas antes se pueden preparar de una forma conocida, por ejemplo, mezclando los compuestos activos con al menos un disolvente o diluyente, emulsionantes, dispersantes y/o aglutinante o fijador, repelente de agua y opcionalmente uno o más de un desecante, estabilizante de luz UV, un colorante, un pigmento y otros productos auxiliares del procesamiento.

[0121] Estos tipos de formulación individual son conocidos en principio y se describen, por ejemplo, en: Winnacker-Kuchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], Volume 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª Edición 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3ª Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London.

[0122] Los productos auxiliares de la formulación necesarios tales como materiales inertes, tensioactivos, disolventes y otros aditivos también son conocidos y se describen, por ejemplo, en Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2ª Ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2ª Ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2ª Ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley y Wood, "Enciclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte" [Surface-active etilene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], Volume 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª Ed. 1986.

[0123] Los polvos humectables son preparaciones que son dispersables uniformemente en agua y que, además de los compuestos de la invención, también comprenden tensioactivos iónicos y/o no iónicos (humectantes, dispersantes), por ejemplo, alquilfenoles polioxietilados, alcoholes grasos polioxietilados, aminas grasas polioxietiladas, sulfatos de alcohol graso y éter poliglicólico, alcanosulfonatos o alquilbencenosulfonatos, lignosulfonato sódico, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato, dibutilnaftalenosulfonato sódico u otro oleoilmetiltaurinato sódico, además de un diluyente o sustancia inerte. Para preparar los polvos humectables, por ejemplo, los compuestos de la invención se muelen finamente en aparatos convencionales tales como molinos de martillos, molinos de soplado y molinos de chorro de aire, y se mezclan con los productos auxiliares de la formulación simultáneamente o posteriormente.

[0124] Los concentrados emulsionables se preparan, por ejemplo, disolviendo los compuestos de la invención en un disolvente orgánico, por ejemplo, butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno u otros compuestos aromáticos o hidrocarburos de mayor punto de ebullición, o mezclas de estos, con adición de uno o más tensioactivos iónicos y/o no iónicos (emulsionantes). Los emulsionantes que se pueden usar son, por ejemplo, sales de calcio de ácidos alquilarilsulfónicos tales como dodecilbencenosulfonato de calcio o emulsionantes no iónicos tales como éster poliglicólico de ácido graso, éteres poliglicólicos de alquilarilo, éteres poliglicólicos de alcohol graso, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, poliéteres de alquilo, ésteres de sorbitán tales como ésteres de ácido graso de sorbitán, o ésteres de sorbitán polioxietilénico tales como ésteres de ácidos graso de sorbitán polioxietilénico.

[0125] Los polvos espolvoreables se obtienen moliendo la sustancia activa con sustancias sólidas finamente divididas, por ejemplo, talco o arcillas naturales, tales como caolín, bentonita o pirofilita, o tierra de diatomeas.

[0126] Los concentrados de suspensiones pueden ser basados en agua o aceite. Se pueden preparar, por ejemplo, moliendo en húmedo mediante molinos de bolas disponibles en el comercio, si es adecuado con adición de tensioactivos, como ya se han mencionado antes, por ejemplo, en el caso de otros tipos de formulaciones.

[0127] Las emulsiones, por ejemplo emulsiones de aceite en agua (EW), se pueden preparar por medio de agitadores, molinos coloidales y/o mezcladores estáticos usando disolventes orgánicos acuosos y, si es adecuado, tensioactivos como ya se han mencionado antes, por ejemplo, en el caso de otros tipos de formulaciones.

[0128] Los gránulos se pueden preparar por pulverización de los compuestos de la invención sobre material inerte, granulado, de adsorción, o aplicando concentrados de sustancia activa sobre la superficie de portadores tales como arena, caolinitas o de material inerte granulado, mediante aglutinantes, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), poliacrilato sódico, o alternativamente aceites minerales. Las sustancias activas adecuadas también se pueden granular de una forma que es convencional para la producción de gránulos de fertilizantes, si se desea, en una mezcla con fertilizantes.

[0129] Los gránulos dispersables en agua se preparan, como norma, por lo procedimientos habituales tales como secado por atomización, granulación en lecho fluidizado, granulación en disco, mezcla en mezcladores de alta velocidad y extrusión sin material inerte sólido. Para preparar los gránulos por disco, lecho fluidizado, extrusora y atomización, véanse, por ejemplo, los procedimientos en "Spray-Drying Handbook" 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, páginas 147 y siguientes; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5ª Ed., McGraw-Hill, New York 1973, p. 8-57.

[0130] En general, las preparaciones agroquímicas comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99% en peso y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 95% en peso, de compuestos de la invención.

[0131] La concentración de compuestos de la invención en el polvo humectable es, por ejemplo de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso, estando compuesto el resto hasta 100% en peso de componentes de formulación habituales. En el caso de concentrados emulsionables, la concentración de compuestos de la invención puede llegar a un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, y de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso. Las formulaciones en la forma de polvos espolvoreables normalmente comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consisten en de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, y de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso de compuestos de la invención. Las soluciones pulverizables comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 80%, y de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de compuestos de la invención. En el caso de gránulos dispersables en agua, el contenido de los compuestos de la invención depende en parte de si los compuestos de la invención están en forma líquida o sólida y de que productos auxiliares de la granulación, cargas y similares, se han usado. Los gránulos dispersables en agua, por ejemplo, comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 1 y aproximadamente 95%, y entre aproximadamente 10% y aproximadamente 80% en peso.

[0132] Además, las formulaciones de los compuestos de la invención comprenden, si es adecuado, los adhesivos, humectantes, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelantes, disolventes, cargas, vehículos, colorantes, antiespumantes, inhibidores de la evaporación, reguladores del pH y reguladores de la viscosidad que son convencionales en cada caso.

[0133] Las mezclas de acuerdo con la invención se pueden aplicar por el suelo, antes de brotar o después de brotar. Las mezclas de acuerdo con la invención también se pueden aplicar por la hoja. Las mezclas de acuerdo con la invención se pueden usar para la desinfección de semillas. Se pueden aplicar las mezclas de acuerdo con la invención mediante sistemas de riego, por ejemplo, por el agua de riego.

[0134] Cuando se usan como insecticidas, los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden estar presentes además en sus formulaciones disponibles en el comercio y en las formas de uso, preparados a partir de esas formulaciones, como una mezcla con agentes sinérgicos. Los agentes sinérgicos son compuestos que aumentan la acción de los compuestos activos, sin ser necesario que el agente sinérgico sea activo por sí mismo.

[0135] Cuando se usan como insecticidas, los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden estar presentes además en sus formulaciones disponibles en el comercio y en las formas de uso, preparados a partir de esas formulaciones, como una mezcla con inhibidores que reducen la degradación del compuesto activo después de uso en el entorno de la planta, en la superficie de partes de la planta o en tejidos de la planta.

[0136] El contenido de compuesto activo de las formas de uso preparadas a partir de formulaciones disponibles en el comercio puede variar dentro de límites amplios. La concentración de compuesto activo de las formas de uso puede ser desde 0,00000001 a 95% en peso del compuesto activo, preferiblemente entre 0,00001 y 1% en peso.

[0137] Todas las plantas y partes de plantas se pueden tratar de acuerdo con la invención. En el presente contexto como plantas debe entenderse todas las plantas y poblaciones de plantas tales como plantas silvestres o plantas cultivadas (incluyendo plantas de cultivo que se encuentran de forma natural). Las plantas de cultivo son plantas obtenidas por métodos de selección de plantas y optimización, o por métodos biotecnológicos y de modificación genética, o por combinaciones de estos métodos, que incluye plantas transgénicas, y variedades de plantas que se pueden proteger o no por derechos de criadores de plantas. Las partes de las plantas debe entenderse que significa todas las partes u órganos de plantas por encima y debajo de la tierra, tales como brotes, hojas, flores y raíces, siendo los ejemplos que se pueden mencionar hojas, agujas, pedúnculos, tallos, flores, carpóforos, frutos, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de plantas también incluyen material recolectado, y material de propagación vegetativa y generativa, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, brotes y semillas.

[0138] El tratamiento, de acuerdo con la invención, de las plantas y partes de plantas con los compuestos activos se lleva a cabo directamente o dejando que los compuestos actúen en los alrededores, hábitat o espacio de almacenamiento por los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, por inmersión, pulverización, evaporación, nebulización, esparcido, pintado, inyección y, en el caso de material de propagación, en particular en el caso de semillas, también aplicando uno o más recubrimientos.

[0139] Los compuestos activos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para tratar semillas. Una gran parte del daño a las plantas de cultivo que es causado por plagas se produce tan pronto como cuando la semilla es atacada durante el almacenamiento y después de que la semilla se introduzca en el suelo, durante e inmediatamente después de la germinación de las plantas. Esta fase es particularmente crítica puesto que las raíces y brotes de la planta en crecimiento son particularmente sensibles e incluso un daño menor puede conducir a la muerte de la planta entera. Por lo tanto, proteger la semilla y la planta que germina mediante el uso de compuestos activos adecuados es particularmente de gran interés.

[0140] El control de plagas por tratamiento de las semillas de las plantas se conoce desde hace tiempo y es objeto de continuas mejoras. Sin embargo, el tratamiento de la semilla implica una serie de problemas que no siempre se pueden resolver de forma satisfactoria. Por lo tanto, es deseable desarrollar procedimientos para la protección de la semilla y la planta que germina que prescindan de la aplicación adicional de agentes de protección del cultivo después de la siembra o después de que broten las plantas. Por lo tanto, es deseable optimizar la cantidad de compuesto activo usada en dicha forma para así proporcionar la protección máxima para la semilla y la planta que germina frente a ataques de plagas, pero sin dañar la propia planta mediante el compuesto activo usado. En particular, los procedimientos para el tratamiento de la semilla deberían tener en cuenta las propiedades insecticidas intrínsecas de las plantas transgénicas con el fin de lograr la protección óptima de la semilla y la planta que germina usándose una cantidad mínima de agente de protección del cultivo.

[0141] Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la protección de

semillas y plantas que germinan frente al ataque de plagas, por tratamiento de la semilla con un compuesto activo de acuerdo con la invención. La invención se refiere también al uso de los compuestos activos de acuerdo con la invención para el tratamiento de la semilla, para proteger la semilla y la planta resultante de las plagas. Además, la invención se refiere a semillas que se han tratado con un compuesto activo de acuerdo con la invención, para así proporcionar protección frente a plagas.

[0142] Una de las ventajas de la presente invención es que las propiedades sistémicas particulares de los compuestos activos de acuerdo con la invención significan que el tratamiento de la semilla con estos compuestos activos no solo protege a la propia semilla, sino también las plantas resultantes que brotan después, frente a las plagas. De esta forma, se puede prescindir del tratamiento intermedio del cultivo en el momento de la siembra o poco después.

[0143] Además, debe considerarse como ventajoso que los compuestos activos de acuerdo con la invención se pueden usar también en semillas transgénicas, pudiendo expresar las plantas que surgen de la semilla una proteína dirigida contra las plagas. Mediante el tratamiento de dicha semilla con los compuestos activos de acuerdo con la invención, algunas plagas se pueden controlar simplemente mediante la expresión, por ejemplo, de proteína insecticida, y se pueden proteger además por los compuestos activos de acuerdo con la invención frente a daños.

[0144] Los compuestos activos de acuerdo con la invención son adecuados para proteger la semilla de cualquier variedad de planta como ya se ha mencionado antes, que se use en agricultura, en invernadero, en bosques o en horticultura. En particular, se pueden citar semillas de maíz, cacahuete, canola, colza, amapola, soja, algodón, remolacha (por ejemplo remolacha azucarera y remolacha forrajera), arroz, sorgo y mijo, trigo, cebada, avena, centeno, girasol, tabaco, patatas o verduras (por ejemplo, plantas de tomates, col). Los compuestos activos de acuerdo con la invención son también adecuados para el tratamiento de semillas de plantas frutales y verduras como ya se han mencionado antes. El tratamiento de la semilla de maíz, soja, algodón, trigo y canola o colza, es de particular importancia.

[0145] Como ya se ha mencionado antes, el tratamiento de la semilla transgénica con un compuesto activo de acuerdo con la invención también es de particular importancia. Esto puede ser semillas de plantas, que como norma, comprenden al menos un gen heterólogo que gobierna la expresión de un polipéptido con propiedades insecticidas particulares. En este contexto, los genes heterólogos en la semilla transgénica se pueden obtener de microorganismos tales como Bacillus, Rhizobium, Pseudomonas, Serratia, Trichoderma, Clavibacter, Glomus o Gliocladium. La presente invención es adecuada para el tratamiento de la semilla transgénica que comprende al menos un gen heterólogo procedente de Bacillus sp. cuyo producto génico muestra actividad contra el gusano barrenador europeo y/o el gusano de la raíz del maíz.

[0146] En el contexto de la presente invención, el compuesto activo de acuerdo con la invención se aplica a la semilla solo o en una formulación adecuada. Preferiblemente, la semilla se trata en un estado que es suficientemente estable para evitar el daño durante el tratamiento. En general, la semilla se puede tratar en cualquier momento de tiempo entre la recolección y la siembra. La semilla usada normalmente se ha separado de la planta y está exenta de espigas, vainas, tallos, recubrimientos, pelos o la carne de los frutos.

[0147] Cuando se trata la semilla, en general debe tenerse cuidado de que la cantidad de compuesto activo de acuerdo con la invención aplicada a la semilla y/o la cantidad de aditivos adicionales se seleccione de forma que no se afecte de forma adversa a la germinación de la semilla, o que la planta resultante no se dañe. Esto debe tenerse en mente, en particular, en el caso de compuestos activos que pueden tener efectos fitotóxicos en determinadas tasas de aplicación.

[0148] Como ya se ha mencionado antes, se pueden tratar todas las plantas o sus partes de acuerdo con la invención. En una realización, se trata la especie de planta silvestre y las variedades de plantas, o los obtenidos por métodos de reproducción biológica convencionales, tales como cruce o fusión de protoplastos, y partes de las mismas. En otra realización, se tratan las plantas transgénicas y variedades de plantas obtenidas por métodos de modificación genética, si es adecuado en combinación con métodos convencionales, y partes de las mismas. En otra realización más, se tratan de acuerdo con la invención las plantas de las variedades de plantas que en cada caso están disponibles en el comercio o se usan. Debe entenderse que las variedades de plantas significa plantas que tienen nuevas propiedades (“rasgos”) que se han obtenido por reproducción convencional, por mutagénesis o por técnicas de ADN recombinantes. Estas pueden ser variedades, bio o genotipos.

[0149] Dependiendo de las especies de plantas o variedades de plantas, su localización y condiciones de

crecimiento (suelos, clima, periodo de vegetación, dieta), el tratamiento de acuerdo con la invención también puede producir efectos sinérgicos. Por lo tanto, se puede, por ejemplo, lograr los efectos de menores tasas de aplicación, ampliación del espectro de actividad, un aumento de la actividad de los compuestos activos y composiciones que se pueden usar de acuerdo con la invención, mejor desarrollo de la planta, mayor tolerancia a altas o bajas temperaturas, mayor tolerancia a la sequía o alto contenido salino del suelo, mayor rendimiento de la floración, mayor facilidad de recolección, maduración acelerada, mayores rendimientos de recolección, mayor calidad y/o mayor valor nutricional de los productos recolectados, mejor estabilidad en el almacenamiento y/o procesabilidad de los productos recolectados.

[0150] Las plantas transgénicas o variedades de plantas (obtenidas por modificación genética) que se van a tratar preferiblemente de acuerdo con la invención, incluyen todas las plantas que, en virtud de la modificación genética, reciben material genético que imparte rasgos útiles, particularmente ventajosos a estas plantas. Los ejemplos de dichas plantas son mejor desarrollo de la planta, mayor tolerancia a altas o bajas temperaturas, mayor tolerancia a la sequía o alto contenido salino del suelo, mayor rendimiento de la floración, maduración acelerada, mayores rendimientos de recolección, mayor calidad y/o mayor valor nutricional de los productos recolectados, mejor estabilidad en el almacenamiento y/o procesabilidad de los productos recolectados. Ejemplos mejores y particularmente destacados de dichos rasgos son una mejor defensa de las plantas contra las plagas animales o microbianas, tales como insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias y/o virus, y también mayor tolerancia de las plantas a algunos compuestos activos como herbicidas. Los ejemplos de plantas transgénicas que se pueden mencionar son las plantas cultivadas importantes tales como cereales (trigo, arroz), maíz, soja, patatas, remolacha azucarera, tomates, guisantes y otras variedades de verduras, algodón, tabaco, colza y también plantas de frutos (con las frutas manzanas, peras, frutas cítricas y uvas), y se destaca en particular el maíz, soja, patatas, algodón, tabaco y colza. Los rasgos incluyen, pero no se limitan a mayor defensa de las plantas contra insectos, arácnidos, nematodos y babosas y caracoles, en virtud de las toxinas formadas en las plantas, y las formadas en las plantas por el material genético de Bacillus thuringiensis (por ejemplo, por los genes CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c, Cry2Ab, Cry3Bb y CryIF y también combinaciones de los mismos) (denominados en los sucesivo “plantas Bt”). Los rasgos también incluyen, pero no se limitan a mayor defensa de las plantas contra hongos, bacterias y virus por resistencia sistémica adquirida (SAR), sistemina, fitoalexinas, elicitores y genes de resistencia y las proteínas y toxinas expresadas de forma correspondiente. Los rasgos incluyen además, pero no se limitan a mayor tolerancia de las plantas a determinados compuestos activos como herbicidas, por ejemplo, imidazolinonas, sulfonilureas, glifosato o fosfinotricina (por ejemplo el gen “PAT”). Los genes que imparten los rasgos deseados en cuestión también pueden estar presentes en combinación unos con otros en las plantas transgénicas. Los ejemplos de “plantas Bt” que se pueden mencionar son variedades de maíz, variedades de algodón, variedades de soja y variedades de patata, que se venden con los nombres comerciales YIELD GARD® (tal como maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), Nucotn® (algodón) y NewLeaf® (patata). Los ejemplos de plantas tolerantes a herbicidas que se pueden mencionar son variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja, que se venden con los nombres comerciales de Roundup Ready® (tolerancia a glifosato, por ejemplo, maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia a fosinotricina, por ejemplo colza), IMI® (tolerancia a imidazolinonas) y STS® (tolerancia a sulfonilureas, por ejemplo maíz). Las plantas resistentes a herbicidas (plantas criadas de una forma convencional para la tolerancia a herbicidas) incluyen las variedades vendidas con el nombre Clearfield® (por ejemplo maíz).

[0151] En el campo de los insecticidas domésticos, los compuestos activos de acuerdo con la invención se usan solos o en combinación con otros compuestos activos adecuados, tales como ésteres fosfóricos, carbamatos, piretroides, neonicotinoides, reguladores del crecimiento o compuestos activos, de otras clases conocidas de insecticidas.

[0152] Se ha encontrado además que los compuestos activos de acuerdo con la invención también tienen una acción insecticida fuerte contra insectos que destruyen materiales industriales.

[0153] Se pueden mencionar los siguientes insectos como ejemplos, pero sin ninguna limitación: escarabajos, himenópteros, termitas y pececillos de plata.

[0154] Los materiales industriales en la relación presente debe entenderse que significan materiales no vivos, tales como, preferiblemente, plásticos, adhesivos, colas, papeles y cartones, cueros, madera y productos de madera procesados y composiciones de recubrimiento.

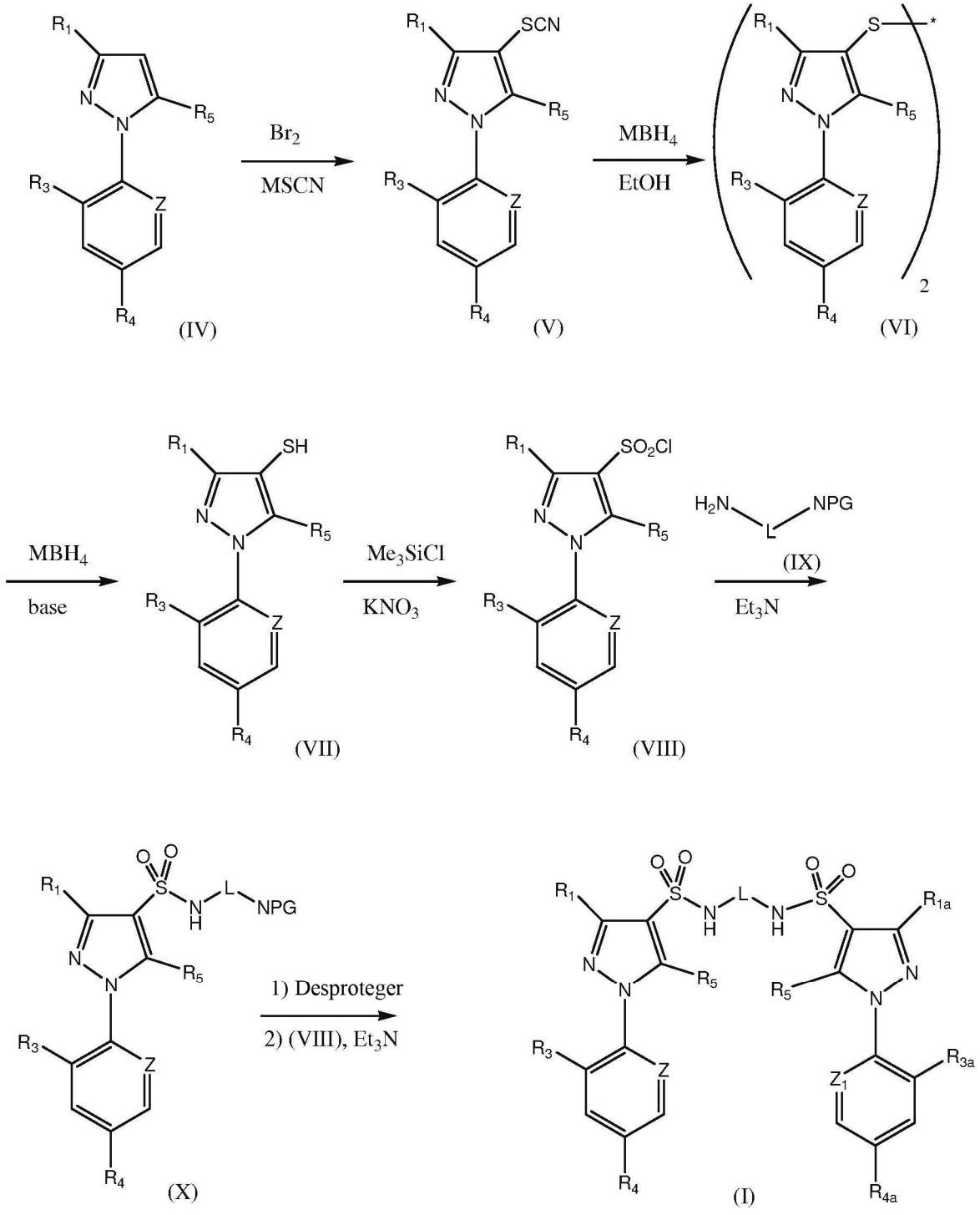
[0155] Los compuestos activos de acuerdo con la invención se usan en aerosoles, productos de pulverización sin presión, por ejemplo, pulverizadores de bomba y atomizadores, sistemas de nebulización automáticos,

nebulizadores, espumas, geles, productos evaporadores con comprimidos evaporadores hechos de celulosa o polímero, evaporadores líquidos, evaporadores de gel y membrana, evaporadores accionador por propulsores, sistemas de evaporación sin energía o pasivos, papeles para polillas, bolsas para polillas y geles para polillas, como gránulos o polvos de espolvoreo, en cebos, para la dispersión o en estaciones de cebo.

[0156] Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (es decir, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química) o procedimientos descritos, por ejemplo, en una o más patentes de EE.UU. nº 6.350.771, 6.750.230, 5.232.940, documentos WO 01/32663 y EP 780 378 (patente de EE.UU. nº 5.817.688). El experto en la materia apreciará que también se pueden usar otros procedimientos que se describen en las referencias citadas en el presente documento. También apreciará el experto en la materia que el orden de las etapas sintéticas usadas se puede variar y dependerá entre otros de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de productos intermedios clave, y la estrategia de grupos protectores (si los hay) que hay que adoptar (véase, p. ej. "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)", Greene and Wuts, ed., Wiley-Interscience, (1999). Claramente, dichos factores también influirán en la elección de los reactivos para usar en dichas etapas sintéticas.

[0157] La invención se describe además mediante los siguientes ejemplos no limitantes que ilustran más la invención, y no se pretende, ni debe interpretarse que limite el alcance de la invención.

[0158] Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con, por ejemplo, los procedimientos descritos en el esquema 1. Los derivados de pirazol tales como (IV), ejemplos de los cuales se describen en el documento EP 0295117, se pueden tratar con bromo seguido de un tiocianato de metal. La reducción del tiocianato se puede producir en presencia de una base tal como un borohidruro metálico en un disolvente alcohólico para generar el disulfuro (VI). La exposición adicional del disulfuro a un borohidruro metálico puede proporcionar el tiol (VII). La oxidación del tiol para obtener el cloruro de sulfonilo se puede lograr usando, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo y un nitrato de metal alcalino tal como nitrato potásico (véase, p. ej., Journal of Organic Chemistry 2007, 72, 5847, y referencias citadas en el mismo). Alternativamente, se puede usar cloruro de sulfurilo en lugar de cloruro de trimetilsililo para la etapa de oxidación. El cloruro de sulfonilo resultante después se puede acoplar con un conector (IX) (protegido en un extremo y designado como “PG”) que contiene un grupo amino terminal para dar (X). La eliminación del grupo protector puede generar la amina libre, que a su vez se puede hacer reaccionar después con un segundo derivado de cloruro de sulfonilo de un 1-arilpirazol para generar el producto dimérico (I).



Esquema 1. Síntesis de compuestos de fórmula (I).

[0159] Esta invención se dirige también a una composición para usar en el tratamiento de un animal (p. ej., un mamífero o ave) contra la infección ectoparasitaria. Los mamíferos que se pueden tratar incluyen, pero no se

limitan a seres humanos, gatos, perros, ganado, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. En una realización de la invención, los mamíferos tratados son seres humanos, gatos o perros.

[0160] En otra realización para usar en el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito son uno o más insectos o arácnidos que incluyen los del género *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Ambylomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenoptes, Trichodectes y Felicola.*

[0161] En otra realización para usar en el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es del género *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen pero no se limitan a pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, mosca azul y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a pulgas de perros y gatos (*Ctenocephalides felis, Ctenocephalides* sp. y similares), garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyoma* sp. y similares), y ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Lignonathus* sp., y similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., y similares) y moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dematobia* sp., *Cochliomyia* sp., y similares). En otra realización más para usar en el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una mosca y/o garrapata.

[0162] Ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen, pero no se limitan al género de garrapatas *Boophilus*, en especial las de las especies *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *annulatus*; moscas que producen miasis tales como *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil) y *Cochlyomia hominivorax* (mosca del gusano barrenador); moscas que causan miasis en ovejas tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como moscardas verdes en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Las propias moscas, en particular cuyos adultos constituyen el parásito, tales como *Haematobia irritants* (mosca de los cuernos); piojos tales como *Linognathus vituli* etc.; y ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la materia que son dañinos para animales y seres humanos. Estos incluyen, por ejemplo, larvas de dípteros que migran.

[0163] Cuando se añade un agente antihelmíntico a la composición de la invención, la composición también se puede usar para tratar contra endoparásitos tales como los helmintos seleccionados del grupo que consiste en *Anaplocephala, Ancylostoma, Anecator, Ascaris, Capillaria, Cooperia, Dipylidium, Dirofilaria, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Haemonchus, Oesophagostumum, Ostertagia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris* y *Trichostrongylus*.

[0164] En otra realización de la invención, los compuestos y composiciones de la invención son adecuados para controlar plagas tales como insectos seleccionados del grupo que consiste en *Blatella germanica, Heliothis virescens, Leptinotarsa decemlineata, Tetramorium caespitum* y combinaciones de los mismos.

[0165] Los nematodos fitoparasitarios incluyen, por ejemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus* dipsaci, *Globodera* spp., *Heliocotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus* similis, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

[0166] Además, con o sin los otros agentes plaguicidas añadidos a la composición, la invención también se puede usar para tratar otras plagas que incluyen, pero no se limitan a plagas:

(1) del orden de Isopoda, por ejemplo, *Oniscus asellus, Armadillidium vulgare* y *Porcellio scaber*;

(2) del orden de Diplopoda, por ejemplo *Blaniulus guttulatus*;

(3) del orden de Chilopoda, por ejemplo *Geophilus carpophagus y Scutigera* spp.;

(4) del orden de Symphyla, por ejemplo *Scutigerella immaculata*;

(5) del orden de Thysanura, por ejemplo *Lepisma saccharina*;

(6) del orden de Collembola, por ejemplo *Onychiurus armatus*;

(7) del orden de Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis, Periplaneta americana, Leucophaea maderae* y *Blattella*

germanica;

(8) del orden de Hymenoptera, por ejemplo *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* y *Vespa* spp.;

(9) del orden de Siphonaptera, por ejemplo *Xenopsylla cheopis* y *Ceratophyllus* spp.;

(10) del orden de Anoplura (Phthiraptera), por ejemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;

(11) de la clase de Arachnida, por ejemplo, *Acarus siro, Aceria sheldoni, Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa, Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae, Eotetranychus* spp., *Epitrimerus pyri, Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans, Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora, Polyphagotarsonemus latus, Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus, Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*;

(12) de la clase de Bivalva, por ejemplo, *Dreissena* spp.;

(13) del orden de Coleoptera, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus, Adoretus* spp., *Agelastica alni, Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis, Anobium punctatum, Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus, Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus, Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealahdica, Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi, Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae, Gibbium psylloides, Heteronychits arator, Hylamorpha elegans, Hylotrupes bajulus, Hypera postica, Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus oryzophilus, Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus, Melolontha melolontha, Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographits, Niptus hololeucus, Oryctes rhinoceros, Oryzaephilus surinamensis, Otiorrhynchus sulcatus, Oxycetonia jucunda, Phaedon cochleariae, Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psylliodes chrysocephala, Ptinus spp., Rhizobius ventralis, Rhizopertha dominica, Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor, Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.;

(14) del orden de Diptera, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus, Calliphora erythrocephala, Ceratitis capitata, Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophagy, Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae, Dermatobia hominis, Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit, Pegomyia hyoscyami, Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa, Wohlfahrtia* spp.;

(15) de la clase de Gastropoda, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;

(16) de la clase de helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenal, Ancylostoma ceylanicum, Acylostoma braziliensis, Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides, Ascaris* spp., *Brugia malayi, Brugia timori, Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp, *Dictyocaulus filaria, Diphyllobothrium latum, Dracunculus medinensis, Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis, Enterobius vermicularis, Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana, Hyostrongulus* spp., *Loa Loa, Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus, Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongyloides fuelleborni, Strongyloides stercoralis, Stronyloides* spp., *Taenia saginata, Taenia solium, Trichinella spiralis, Trichinella nativa, Trichinella britovi, Trichinella nelsoni, Trichinella pseudopsiralis, Trichostrongulus* spp., *Trichuris trichuria, Wuchereria bancrofti*;

(17) del orden de Heteroptera, por ejemplo, *Anasa tristis, Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida, Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus, Dasynus piperis, Dichelops furcatus, Diconocoris hewetti, Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus, Leptocorisa* spp., *Leptoglossus phyllopus, Lygus* spp., *Macropes excavatus, Miridae, Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae, Piesma quadrata, Piezodorus* spp., *Psallus seriatus, Pseudacysta persea, Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis, Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi, Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(18) del orden de Homoptera, por ejemplo, *Acyrthosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp.,

Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui, Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri, Aphis* spp., *Arboridia apicalis, Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani, Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysii, Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae, Calligypona marginata, Carneocephala fulgida, Ceratovacuna lanigera, Cercopidae, Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii, Chionaspis tegalensis, Chlorita onukii, Chromaphis juglandicola, Chrysomphalus ficus, Cicadulina mbila, Coccomytilus halli, Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis, Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus, Geococcus coffeae, Homalodisca coagulata, Hyalopterus arundinis, Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus, Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi, Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata, Melanaphis sacchari, Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum, Monellia costalis, Monelliopsis pecanis, Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri, Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens, Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga, Parabemisia myricae, Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis, Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii, Phorodon humuli, Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae, Planococcus spp*., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona, Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas, Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus, Schizaphis graminum, Selenaspidus articulatus, Sogata* spp., *Sogatella furcifera, Sogatodes* spp., *Stictocephala festina, Tenalaphara malayensis, Tinocallis caryaefoliae, Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum, Trioza* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*;

(19) del orden de Isoptera, por ejemplo, Reticulitermes spp., Odontotermes spp.;

(20) del orden de Lepidoptera, por ejemplo, *Acronicta major, Aedia leucomelas, Agrotis* spp., *Alabama argillacea, Anticarsia* spp., *Barathra brassicae, Bucculatrix thurberiella, Bupalus piniarius, Cacoecia podana, Capua reticulana, Carpocapsa pomonella, Cheimatobia brumata, Chilo* spp., C*horistoneura fumiferana, Clysia ambiguella, Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana, Ephestia kuehniella, Euproctis chrysorrhoea, Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella, Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella, Homona magnanima, Hypohomeuta padella, Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella, Lithophane antennata, Loxagrotis albicosta, Lymantria* spp., *Malacosoma neustria, Mamestra brassicae, Mocis repanda, Mythimna separata, Oria* spp., *Oulema oryzae, Panolis flammea, Pectinophora gossypiella, Phyllocnistis citrella, Pieris* spp., *Plutella xylostella, Prodenia* spp., *Pseudaletia spp., Pseudoplusia includens, Pyrausta nubilalis, Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatalis, Tinea pellionella, Tineola bisselliella, Tortrix viridana, Trichoplusia* spp.;

(21) del orden de Orthoptera, por ejemplo, *Acheta domesticus, Blatta orientalis, Blattella germanica, Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae, Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana, Schistocerca gregaria*.;

(22) del orden de Thysanoptera, por ejemplo, *Baliothrips biformis, Enneothrips flavens, Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis, Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus, Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni, Thrips* spp.;

(23) de la clase de Protozoa, por ejemplo, *Eimeria* spp.

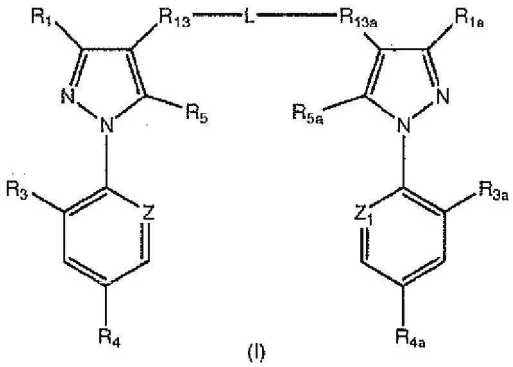
[0167] Si es adecuado, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar, en determinadas concentraciones o tasas de aplicación también como herbicidas, protectores, reguladores del crecimiento o agentes para mejorar las propiedades de las plantas, o como microbiocidas, por ejemplo, como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluyendo agentes contra viroides) o como agentes contra MLO (organismos de tipo micoplasma) y RLO (organismos de tipo rickettsia). Si es adecuado, se pueden usar como productos intermedios o precursores para la síntesis de otros compuestos activos.

[0168] En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se pueden aplicar contra una sola plaga o combinaciones de las mismas.

[0169] Los compuestos activos de acuerdo con la invención, en combinación con una buena tolerancia de la planta y toxicidad favorable para los animales de sangre caliente, y ser bien tolerados por el entorno, son adecuados para proteger plantas y órganos de plantas, para aumentar los rendimientos de las cosechas, para mejorar la calidad del material recolectado y para la represión de plagas en animales, en particular de insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos, que se encuentran en agricultura, en horticultura, en cría de animales, en bosques, en jardines e instalaciones de ocio, en la protección de productos almacenados y de materiales, y en el sector de la higiene. Se pueden usar preferiblemente como agente de protección para plantas. Son activos contra especies normalmente sensibles y resistentes y contra todas o algunas etapas del desarrollo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

R_1 y R_{1a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ciano y -C(S)NR_7R_{11};
R_3 y R_{3a} son halógeno;
R_4 y R_{4a} son halogenoalquilo;
R_5 y R_{5a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo y -$NR_{11}R_{12}$;
Z y Z_1 son C-R_3;
R_7 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo;
R_{11} y R_{12} son hidrógeno;
R_{13} y R_{13a} son -$S(O)_n$-;
L es alquilo; y
n es independientemente 0, 1 o 2; o
una sal del mismo.

2. Una composición para el tratamiento o prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal, que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable en veterinaria.

3. La composición de la reivindicación 2, en la que la composición es una formulación tópica, dérmica o subdérmica.

4. La composición de la reivindicación 2, en la que la composición es una microemulsión, pasta, formulación de vertido dorsal, formulación lista para usar, formulación aplicada con cuentagotas, solución oral, emulsión, solución inyectable, suspensión o formulación entérica.

5. La composición de la reivindicación 2, que además comprende un ingrediente activo como plaguicida adicional.

6. La composición de la reivindicación 5, en donde el ingrediente activo como plaguicida adicional se selecciona del grupo que consiste en arilpirazoles, ácido nodulispórico o derivados del mismo, lactonas macrocíclicas, formamidinas, piretroides, reguladores del crecimiento de insectos, compuestos de bencenodisulfonamida, agentes para cestodos, derivados de piridilmetilo, depsipéptidos y mezclas de los mismos.

7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, para usar en el tratamiento de un animal contra infestación o infección parasitaria.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, para usar en la represión de plagas.

9. Un procedimiento de preparación de composiciones plaguicidas, **caracterizado porque** se mezcla un compuesto de la reivindicación 1 con diluyentes y/o sustancias tensioactivas.

10. Un procedimiento para la represión de plagas, en el que un compuesto de la reivindicación 1 se deja que actúe en el entorno de las plagas o en las plantas, partes de las plantas, semillas, suelos, zonas, materiales o espacios para mantenerlos exentos de las mismas.