

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 713**

51 Int. Cl.:

A01N 43/56 (2006.01)

A01N 47/02 (2006.01)

A01N 37/52 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

A01P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2004 PCT/US2004/042379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2005 WO05058038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2004 E 04814548 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 1694123**

54 Título: **Formulaciones tópicas que comprenden un derivado de 1-N-arilpirazol y una formamidina**

30 Prioridad:

17.12.2003 US 530525 P
20.02.2004 US 783459

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2018

73 Titular/es:

MERIAL LTD. (100.0%)
3239 SATELLITE BLVD.
DULUTH, GA 30096, US

72 Inventor/es:

BOECKH, ALBERT;
CRAMER, LUIZ, GUSTAVO y
SOLL, MARK, D.

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones:

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

ES 2 650 713 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones tópicas que comprenden un derivado de 1-N-arilpirazol y una formamidina

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

10 [0001] La presente invención proporciona, entre otras cosas, formulaciones tópicas novedosas que comprenden un derivado de 1-N-arilpirazol de fórmula 1 definido en este documento y amitraz y a dichas formulaciones para usar en el tratamiento de infestaciones de parásitos en mamíferos y aves. Las formulaciones de la invención presentan inventivo contra ectoparásitos, tales como pulgas y garrapatas, que es muy superior que las formulaciones que comprenden un derivado de 1-N-aripirazol solo, tales como fipronil, indicando de este modo la sinergia. Este resultado es aún más sorprendente dado el hecho de que el amitraz no se reconoce en el campo como un producto contra las pulgas.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

20 [0002] Las enfermedades parasitarias pueden ser causadas por endoparásitos o ectoparásitos. Tal como se usa en el presente documento, los endoparásitos se refieren a aquellos parásitos que viven dentro del cuerpo del huésped, ya sea dentro de un órgano (tal como el estómago, pulmones, corazón, intestinos, etc.) o simplemente bajo la piel. Los ectoparásitos son aquellos parásitos que viven en la superficie externa del huésped, pero aún así sacan nutrientes del huésped. Las enfermedades por endoparásitos pueden además subdividirse en base a la clase de parásito involucrado en la infección. Por ejemplo, las enfermedades por endoparásitos, referidas generalmente como helmintiasis, se deben a la infección del huésped con gusanos parásitos conocidos como helmintos. La helmintiasis es un problema económico mundial prevalente y serio que afecta a la infección de animales domesticados, tales como cerdos, ovejas, caballos, vacas, cabras, perros, gatos y aves de corral. Muchas de estas infecciones, causadas por el grupo de gusanos descritos como nematodos, causan enfermedades en diversas especies de animales en todo el mundo. Estas enfermedades son frecuentemente graves y pueden dar lugar a la muerte del animal infectado. Los géneros más comunes de nematodos que infectan a los animales mencionados anteriormente incluyen, pero no se limitan a, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris*, y *Parascaris*. Muchos parásitos son específicos de especie (infectan sólo un huésped) y la mayoría también tienen un sitio preferido de infección en el animal. Por lo tanto, *Haemonchus* y *Ostertagia* infectan principalmente el estómago, mientras que *Nematodirus* y *Cooperia* atacan sobre todo los intestinos. Otros endoparásitos residen en el corazón, los ojos, los pulmones, los vasos sanguíneos, y similares mientras que otros son parásitos subcutáneos. La helmintiasis puede conducir a debilidad, pérdida de peso, anemia, daño intestinal, malnutrición, y daño a otros órganos. Si no se tratan, estas enfermedades pueden causar la muerte del animal.

40 [0003] Ejemplos de endoparásitos que infectan a animales y el hombre incluyen, pero no se limitan a, parásitos gastrointestinales de los géneros *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris*, *Enterobius*, y similares. Otros endoparásitos que infectan animales y el hombre se encuentran en la sangre o en otros órganos. Ejemplos de tales parásitos incluyen, pero no se limitan a, gusanos filariales *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca*, y similares, así como las etapas extra-intestinales de los gusanos intestinales *Strongylides* y *Trichinella*. Los ectoparásitos que infestan el hombre y los animales domésticos incluyen artrópodos, tales como garrapatas, pulgas, ácaros, mosquitos, piojos, y similares, y las infecciones por estos parásitos pueden dar lugar a la transmisión de enfermedades graves e incluso mortales.

50 [0004] Las infestaciones por artrópodos ectoparásitos, incluyendo, pero no limitado a, garrapatas, ácaros, piojos, moscas de los establos, moscas de los cuernos, moscas, moscas de la cara, pulgas, mosquitos y similares son también un problema grave. La infección por estos parásitos da lugar no sólo a la pérdida de sangre y lesiones de la piel, pero también puede interferir con los hábitos alimenticios normales causando así la pérdida de peso. Las infestaciones por ectoparásitos de un huésped también pueden dar lugar a la transmisión de enfermedades graves, incluyendo, pero no limitado, a la encefalitis, anaplasmosis, babesiosis, fiebre maculosa de las montañas rocosas, la enfermedad de Lyme, ehrlichiosis, el virus del Nilo Occidental, viruela porcina, malaria, fiebre amarilla, y similares, muchas de las cuales pueden ser mortales para el huésped. Los animales pueden estar infectados por varias especies de parásitos al mismo tiempo, ya que la infección por un parásito puede debilitar al animal y hacerlo más susceptible a la infección por una segunda especie de parásito.

60 [0005] Muchos de los compuestos usados en esta invención son también activos contra plagas domésticas incluyendo, pero no limitado a, la cucaracha, *Blattella sp.*, polilla de la ropa, *Tinaeola sp.*, escarabajo de las alfombras, *Attagenus sp.* y la mosca común *Musca domestica* y contra *Solenopsis invicta* (hormigas de fuego importadas), termitas, y similares.

65 [0006] Estos compuestos son además útiles contra las plagas agrícolas tales como áfidos (*Acyrtosiphon sp.*), langostas y gorgojos del algodón, así como contra plagas de insectos que atacan granos almacenados, tales como *Tribolium sp.* y contra los estadios inmaduros de insectos que viven en tejidos vegetales. Los compuestos

antihelmínticos son también útiles como nematocida para el control de nematodos del suelo, que pueden ser de importancia agrícola.

5 [0007] Los agentes antiparasitarios también son útiles para el tratamiento y/o prevención de helmintiasis en animales domésticos, tales como ganado vacuno, ovejas, caballos, perros, gatos, cabras, cerdos y aves de corral. También son útiles en la prevención y tratamiento de infecciones parasitarias de estos animales por ectoparásitos, tales como garrapatas, ácaros, piojos, pulgas, mosquitos y similares. También son eficaces en el tratamiento de infecciones parasitarias de humanos.

10 [0008] Varios procedimientos de formulación de formulaciones antiparasitarias son conocidos en la técnica. Estos incluyen formulaciones orales, cebos, suplementos dietéticos, polvos, champús, etc. Las formulaciones para aplicaciones tópicas localizadas de formulaciones antiparasitarias también son conocidas en la técnica. Por ejemplo, para soluciones pour-on que comprenden derivados de 1-N-fenilpirazol, tales como fipronil, son conocidos en la técnica y se describen en, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.010.710, patente de Estados Unidos 6.413.542, patente de Estados Unidos 6.001.384, patente de Estados Unidos 6.413.542, así como la solicitud del mismo solicitante 10/120691, presentada el 11 abril 2002 y publicada como US 2002/0155147 y ahora concedida. Otros procedimientos de formulación de agentes antiparasitarios incluyen formulaciones o pulverizadores spot-on.

20 [0009] Las formulaciones spot-on son técnicas bien conocidas para la administración por vía tópica de un agente antiparasitario a un área limitada del huésped. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.045.536 describe tales formulaciones para ectoparásitos. Otras formulaciones spot-on incluyen las patentes de Estados Unidos 6.426.333 y la patente de Estados Unidos 6.482.425 y la solicitud USSN 10/155.397, ahora aprobada y publicada como publicación Nº US 2003-0050327A1. También se hace referencia a la Publicación No. US 2003-166688A1. WO 01/957715 describe un procedimiento para controlar ectoparásitos en pequeños roedores, así como interrumpir o prevenir las enfermedades causadas por artrópodos o pequeños roedores, que comprenden la aplicación de formulaciones tópicas, tales como composiciones spot-on, a la piel o el cabello de los roedores .

30 [0010] Los 1-N-aril-pirazoles como una clase de productos químicos son bien conocidos en la técnica, así como los procedimientos para su uso en el control de parásitos, incluyendo insectos, tales como pulgas, garrapatas, piojos o mosquitos en mamíferos, tales como ganado domesticado o los animales de compañía o aves, ya sea solos o en combinación con otros pesticidas, tales como reguladores del crecimiento de insectos. Véase, por ejemplo, EP-A-295 217, EP 295 177, EP-A-840-686, EP-A-352 944, WO 00/35844, WO 98/39972, Patente de Estados Unidos Nos. 5.122.530, 5.236.938, 5.232.940, 5.576.429, 5.814.652, 5.561.429, 6.090.751 y 6.096.329, así como la publicación No. US 2002-90381-A1. Ver también las solicitudes del mismo solicitante USSN 07/719942 (publicada como US 5246255); 08/933016 (publicada como US 6010710; 09/174598 (publicada como US 6.083.519); 08/863182 (publicada como US 5.885.607); y 08/863692 (publicada como US 6.096.329). Los compuestos de las familias definidas en estas patentes son extremadamente activos y uno de estos compuestos, 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfonilpirazol, o fipronil, es particularmente eficaz, pero no exclusivamente eficaz, contra las pulgas y garrapatas. Los 1-aril-pirazoles ejercen su actividad al ser distribuidos a través de las glándulas sebáceas de la animal.

45 [0011] Los documentos WO-A-87/3781, EP-A-295117 y EP-A-500209 describen una clase de insecticidas que son derivados de N-fenil-pirazol. Estos compuestos se administran por tener actividad contra un gran número de parásitos, incluyendo insectos y ácaros en campos tan diversos como la agricultura, la salud pública y la medicina veterinaria. La enseñanza general* de estos documentos indica que estos compuestos insecticidas se pueden administrar por diferentes vías: oral, parenteral, percutánea y tópica. La administración tópica comprende, en particular, soluciones para la piel (pour-on o spot-on), aerosoles, pociones, baños, duchas, chorros, polvos, grasas, champús, cremas, etc. Las soluciones para la piel de tipo "pour-on" pueden ser diseñadas para la administración percutánea. El ejemplo 9 del documento EP-A-295 117 y el Ejemplo 291 del documento EP-A-500209 describen una solución para la piel de tipo pour-on que contiene 15% de insecticida y 85% de sulfóxido de dimetilo, para la administración percutánea del insecticida. Los derivados de 1-N-arilpirazol son conocidos en la técnica para prevenir, tratar o controlar la infestación de ectoparásitos en los mamíferos, tales como gatos, perros y ganado.

55 [0012] El documento WO 2003/015519 describe antranilamidas y sus N-óxidos para el control de plagas, tales como artrópodos. Estos compuestos se pueden administrar por vía tópica en combinación con otros agentes activos.

[0013] El resumen de Postal, J.M. Professione Veterinaria, (1995), No.1, suplemento, pág. 17-18 describe pruebas de campo de pulverización de fipronil y pulverización de fipronil con permetrina al 2%.

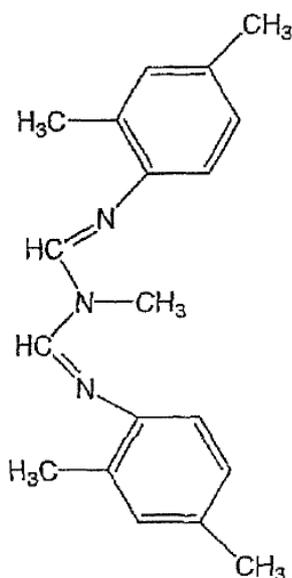
60 [0014] Folz, S.D. et. al, J. Vet. Pharmacol. Therap. 9, 150-156 (1986) describe una formulación tópica de amitraz como repelente de garrapatas y pulgas.

[0015] El resumen del documento CN1079776 describe una composición de lavado utilizada para matar ectoparásitos que comprende diformamidina.

65

[0016] El documento US 2003/0166688 se refiere a una composición que comprende un derivado de 1-fenilpirazol y emamectina.

[0017] El amitraz es conocido en la técnica como pesticida y se utiliza para controlar los ácaros de araña roja, ácaros de hojas, cochinillas y pulgones. En los animales, el amitraz se utiliza para el control de garrapatas, ácaros y piojos. Extoxnet <http://ace.orst.edu/info/extonet/Dips/amitraz.litml>. Sin embargo, el amitraz no se conoce en la técnica para el tratamiento de las pulgas. El amitraz pertenece al grupo químico de la formamidina, un grupo que incluye clordimeform y clormebuform, ambos útiles en la protección de cultivos. El amitraz, descrito en las patentes de Estados Unidos Nos. 3.781.355 y 3.864.497, tiene la siguiente estructura:



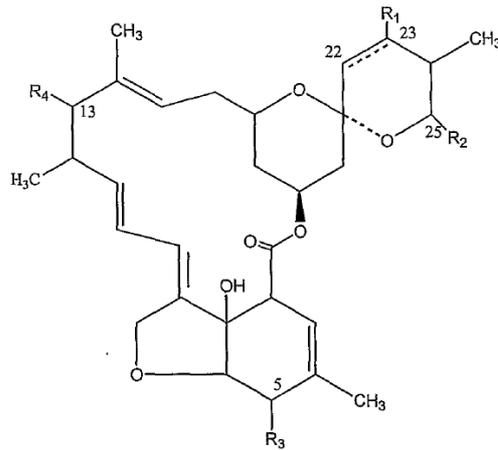
[0018] Entre otros compuestos que son conocidos en la técnica para presentar, tratar o combatir la infestación por endoparásitos y ectoparásitos se incluyen derivados de milbemicina o avermectina. La serie de compuestos de avermectina y milbemicina son agentes antihelmínticos y antiparasitarios potentes contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Los compuestos que pertenecen a esta serie son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. Las estructuras de estas dos series de compuestos están estrechamente relacionadas y ambas comparten un anillo complejo de lactona macrocíclica de 16 miembros; sin embargo, la milbemicina no contiene el sustituyente de aglicona en la posición 13 del anillo de lactona. Los productos naturales de avermectinas se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.310.519 de Albers-Schonberg, et al. y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.199.569 de Chabala et al. Para una discusión general de avermectina, que incluye una discusión de sus usos en humanos y animales, véase "Ivermectin and Abamectin," WC Campbell, ed., Springer-Verlag, Nueva York (1989). Las milbemicinas de origen natural se describen en Aoki et al., Patente de Estados Unidos 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 5.077.308, la patente de Estados Unidos 4.859.657, la patente de Estados Unidos 4.963.582, la patente de Estados Unidos 4.855.317, la patente de Estados Unidos 4.871.719, la patente de Estados Unidos 4.874.749, la patente de Estados Unidos 4.427.663, la patente de Estados Unidos 4.310.519, la patente de Estados Unidos 4.199.569, la patente de Estados Unidos 5.055.596, la patente de Estados Unidos 4.973.711, la patente de Estados Unidos 4.978.677, y la patente de Estados Unidos 4.920.148.

[0019] Las avermectinas y las milbemicinas comparten el mismo anillo de lactona macrocíclica de 16 miembros común; sin embargo, las milbemicinas no poseen el sustituyente disacárido en la posición 13 del anillo de lactona. Aunque muchos compuestos de avermectina son conocidos en la técnica, una estructura representativa de la clase de compuestos es la siguiente:

5

10

15



20

25

30

35

40

45

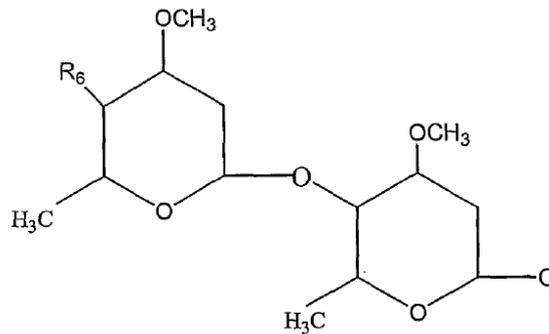
50

55

60

65

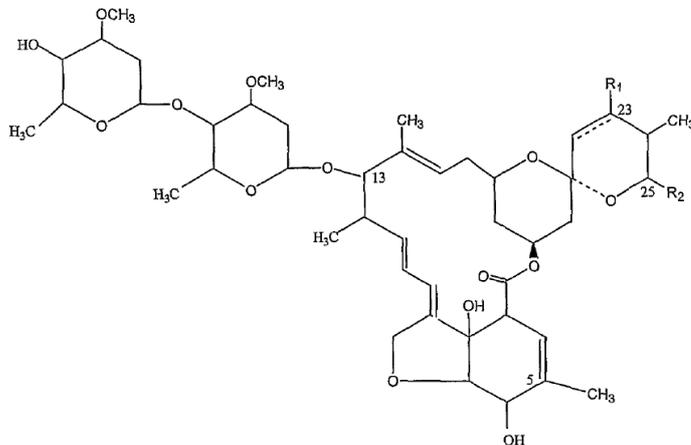
en la que la línea discontinua indica un enlace simple o un doble enlace en las posiciones 22,23;
 R₁ es hidrógeno o hidroxilo, siempre que R₁ esté presente sólo cuando la línea discontinua indica un enlace simple;
 R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 3 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;
 R₃ es hidroxilo, metoxi o =NOR₅, donde R₅ es hidrógeno o alquilo inferior; y
 R₄ es hidrógeno, hidroxilo



donde R₆ es hidroxilo, amino, mono- o di-alquiloamino inferior o alcanilamino inferior.

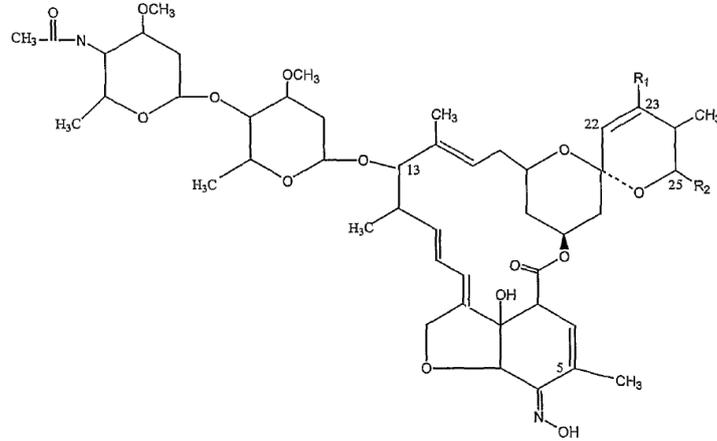
[0020] Los compuestos preferidos son avermectina Bla/Blb (abamectina), 22,23-dihidro avermectina Bla/Blb (ivermectina) y el 4"-acetilamino-5-cetoximino derivado de avermectina Bla/Blb. Tanto la abamectina como la ivermectina están aprobados como agentes antiparasitarios de amplio espectro.

[0021] Las estructuras de la abamectina y la ivermectina son las siguientes:



en las que para la abamectina la línea discontinua representa un doble enlace y R₁ no está presente y para la ivermectina el doble enlace representa un enlace sencillo y R₁ es hidrógeno; y R₂ es isopropilo o sec-butilo.

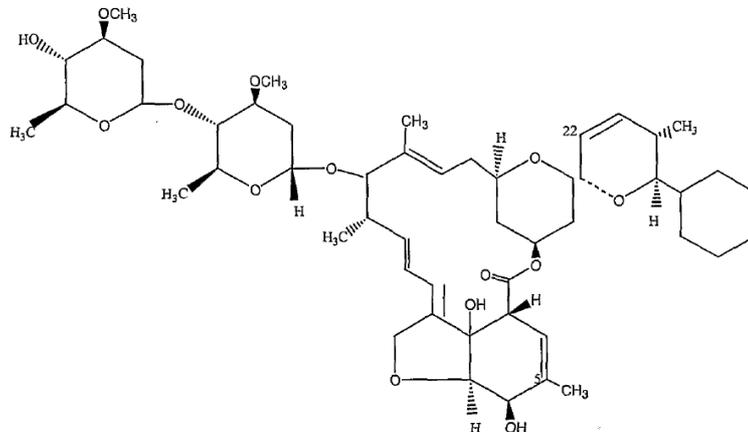
5 **[0022]** Los 4''-acetil amino-5-cetoximino derivados de avermectina B1a/B1b tienen la siguiente fórmula estructural:



25 en la que R₂ es isopropilo o sec-butilo.

[0023] Los productos de avermectina se preparan generalmente como una mezcla de al menos 80% del compuesto en el que R₂ es sec-butilo y no más de 20% del compuesto en el que R₂ es isopropilo.

30 **[0024]** Otras avermectinas preferidas, incluyen emamectina, eprinomectina y doramectina. La doramectina se describe en la Patente de Estados Unidos 5089490 y EP214738. Este compuesto tiene la siguiente estructura:



50 **[0025]** En las presentes formulaciones, la ivermectina y la eprinomectina son especialmente preferidas.

[0026] Una estructura representativa de una milbemicina es la de milbemicina α₁:

55

60

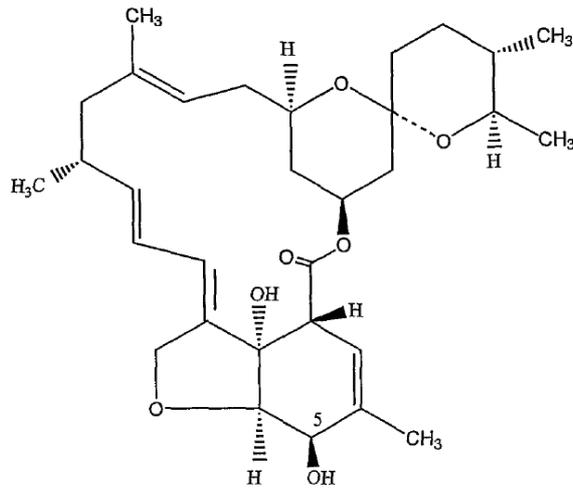
65

5

10

15

20



25

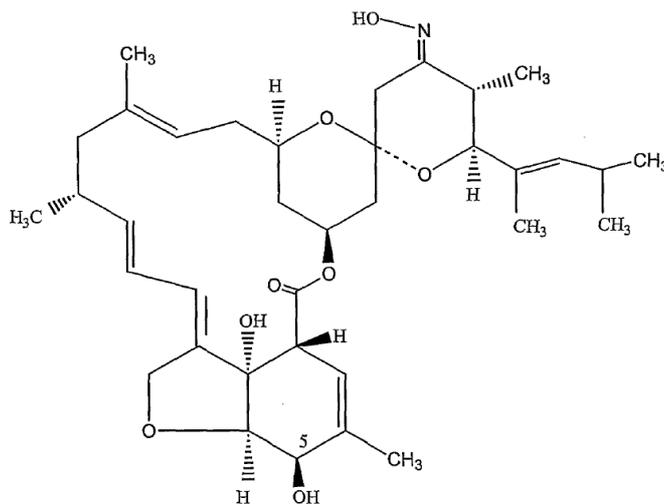
[0027] Una avermectina especialmente preferida es la moxidectina, cuya estructura es la siguiente:

30

35

40

45



El compuesto se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.089.490.

50

[0028] Se conocen otras clases de compuestos para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos. Estas clases incluyen benzimidazoles, que son eficaces contra las tenias, lombrices pulmonares y gusanos redondos, imidazotiazoles, que son eficaces contra gusanos redondos, tenias y lombrices pulmonares, y los piretroides. Ejemplos de benzimidazoles incluyen albendazol (patente de Estados Unidos 3.915.986); fenbendazol (patente de Estados Unidos 3.954.791), mebendazol (patente de Estados Unidos 3.657.261), oxibendazol (patente de Estados Unidos 3.574.845) y triclabendazol (Patente de Estados Unidos 4.197.307). Un ejemplo de un imidazotiazol es levamisol (patente de Estados Unidos 3.529.350).

55

60

[0029] Los piretroides son una clase de insecticidas derivadas de origen natural o sintéticos. Los piretroides sintéticos incluyen piretrina I y piretrina II. Los piretroides sintéticos incluyen permetrina (patente de Estados Unidos 4.113.968), resmetrina, y sumitrina (Patentes de Estados Unidos 3.934.023 y 2.348.930), deltametrina y fenvalerato.

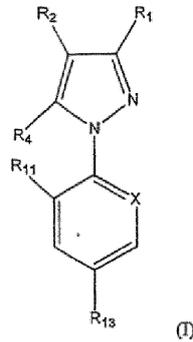
CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

65

[0030] La presente invención proporciona, entre otras cosas, formulaciones tópicas novedosas que comprenden un derivado de 1-N-arilpirazol de fórmula I

5

10



15

en la que

R₁ es CN;

R₂ es S(O)_nR₃;

20 R₃ es haloalquilo;

R₄ es NH₂;

R₁₁ y R₁₂ representan, independientemente uno de otro, halógeno;

R₁₃ representa un haloalquilo;

n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;

25 X representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C-R₁₂, formando las otras tres valencias del átomo de carbono parte del anillo aromático;

y amitraz y a dichas formulaciones para usar en el tratamiento, control o prevención de infestaciones de parásitos en mamíferos o aves. Las formulaciones de la invención incluyen formulaciones Spot-On, vertido o pulverización y pueden incluir un ectoparasiticida adicional, tal como un compuesto de IGR, un derivado de avermectina o milbemicina, o un insecticida piretroide, y antihelmínticos, tales como benzimidazoles e imidazotiazoles. La formulación de la invención proporciona una mayor duración de control de parásitos a un ritmo más rápido de control. La fórmula de la invención sigue siendo eficaz hasta tres meses después de la primera aplicación. Además, las formulaciones de la invención evitan fijación de la garrapata al animal, proporcionando de este modo protección contra las enfermedades transmitidas por garrapatas. Los ectoparásitos que se pueden controlar, tratar o prevenir mediante la presente invención incluyen garrapatas, pulgas, ácaros, sarna, piojos, mosquitos, moscas y larvas del ganado.

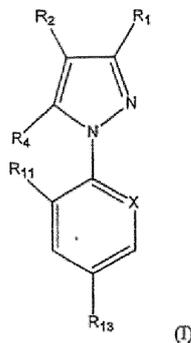
35

[0031] Más específicamente, la presente invención proporciona, entre otras cosas, una formulación tópica parasiticida, que comprende:

40 a) una cantidad eficaz de una combinación ectoparasiticida que comprende amitraz y un derivado de 1-N-arylpirazol de fórmula I

45

50



55

en la que

R₁ es CN;

60 R₂ es S(O)_nR₃;

R₃ es haloalquilo;

R₄ es NH₂;

R₁₁ y R₁₂ representan, independientemente uno de otro, halógeno;

R₁₃ representa un haloalquilo;

65 n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;

X representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C-R₁₂, formando las otras tres valencias del átomo de carbono parte del anillo aromático;

b) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable; y

c) opcionalmente, un inhibidor de la cristalización.

[0032] Una realización adicional de la presente invención son formulaciones de Spot-On, vertido o pulverización que comprenden además al menos un agente antiparasitico o antihelmintico, tal como un compuesto de IGR, un derivado de milbemicina o avermectina, un piretroide, un bencimidazol, tales como albendazol, fenbenzazol, mebendazol, oxibendazol, o triclobendazol, o un imidazotiazol, tal como levamisol.

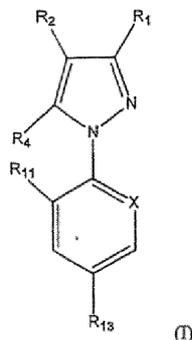
[0033] La presente invención proporciona además la formulación tópica parasitico descrita en este documento para usar en la prevención, eliminación o control de parásitos en un mamífero o un ave en necesidad de la misma o un entorno en el que residen. Los animales incluyen mamíferos, tales como perros, gatos, cebras y caballos y aves, tales como pollos, pavos y codornices. Los entornos incluyen casas de animales, tales como camas para perro o gato, establos de caballos y arenero de pollo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

[0034] Otros objetos, características y aspectos de la presente invención se describen en, o son obvias a partir de, la siguiente descripción detallada. Debe entenderse por un experto ordinario en la técnica que la presente discusión es una descripción de sólo realizaciones de ejemplo y no se pretende limitar los aspectos más amplios de la presente invención, cuyos aspectos más amplios están incorporados en la construcción de los ejemplos. De hecho, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una realización se pueden utilizar en otra realización para producir una realización adicional. Se pretende que la presente invención cubra dichas modificaciones y variaciones como comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

[0035] Por conveniencia, ciertos términos empleados en la memoria, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se recogen en el presente documento.

[0036] Definiciones: Tal como se utiliza en el presente documento, el término "que comprende" en esta descripción puede significar "que incluye" o pueden tener el significado dado comúnmente al término "que comprende" en la Ley de Patentes de Estados Unidos.



en la que:

R₁ es un átomo de halógeno, CN o alquilo;

R₂ es S(O)_nR₃ o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

R₃ es alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno o haloalquino;

R₄ es un sustituyente hidrógeno, halógeno, NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇, C(O)OR₇, alquilo, haloalquilo, OR₈ o -N=C(R₉)(R₁₀);

R₅ y R₆ representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, C(O)alquilo, S(O)_rCF₃ o alcoxycarbonilo, o R₅ y R₆ juntos pueden combinar para formar un anillo de 5 a 7 miembros.

R₇ representa un grupo alquilo o haloalquilo;

R₈ representa un grupo alquilo, haloalquilo o un hidrógeno;

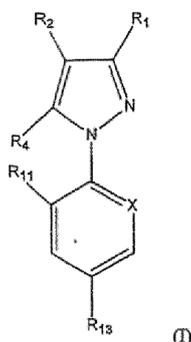
R₉ representa un grupo alquilo o un hidrógeno;

R₁₀ representa un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₁ y R₁₂ representan, independientemente enter sí, hidrógeno, halógeno CN o NO₂;

R₁₃ representa un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo, haloalcoxi, S(O)_qCF₃ o SF₅;

[0037] El primer aspecto de la invención se refiere a una formulación tópica parasiticida que comprende
a) una cantidad eficaz de una combinación ectoparasiticida que comprende amitraz y un derivado de 1-N-arilpirazol de fórmula I



en la que

R₁ es CN;

R₂ es S(O)_nR₃;

R₃ es haloalquilo;

R₄ es NH₂;

R₁₁ y R₁₂ representan, independientemente uno de otro, halógeno;

R₁₃ representa un haloalquilo;

n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;

X representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C-R₁₂, las otras tres valencias del átomo de carbono formando parte del anillo aromático;

b) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable; y

c) opcionalmente, un inhibidor de la cristalización.

R₈ representa un alquilo o haloalquilo o un hidrógeno;

R₉ representa un alquilo o un átomo de hidrógeno;

R₁₀ representa un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₁ y R₁₂ representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno CN o NO₂;

R₁₃ representa un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo, haloalcoxi, S(O)_qCF₃ o SF₅;

m, n, q y r representan, independientemente uno de otro, un número entero igual a 0, 1 o 2;

X representa un átomo de nitrógeno trivalente o un C-R₁₂, las otras tres valencias del átomo de carbono formando parte del anillo aromático;

con la condición de que, cuando R₁ es metilo, entonces R₃ es haloalquilo, R₄ es NH₂,

R₁₁ es Cl, R₁₃ es CF₃ y X es N o bien R₂ es 4,5-dicianoimidazol-2-ilo, R₄ es Cl, R₁₁ es Cl, R₁₃ es CF₃ y X es C-Cl; y/o

[0038] Más preferiblemente, esta invención proporciona una formulación spot-on parasitaria en la que el 1-N-arilpirazol en la combinación ectoparasítica es un compuesto de la fórmula (I) en la que:

R₁ es un átomo de halógeno, CN o metilo;

R₂ es S(O)_nR₃ o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

R₃ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R₄ representa un átomo de hidrógeno o halógeno; o NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ o C(O)OR₇, alquilo, haloalquilo u OR₈ o -N=C(R₉)(R₁₀);

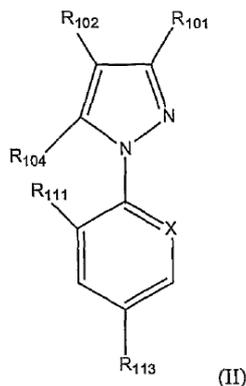
[0039] En una realización, el vehículo portador líquido comprende un disolvente y un co-disolvente, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, en particular, N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, etilenglicol, ésteres de ácidos grasos de ftalato de dietilo, tales como éster dietílico o adipato de diisobutilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol o metanol; y

un inhibidor de la 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, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietileno; lecitina, carboximetilcelulosa sódica, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

[0040] Los derivados de 1-N-arilpirazol de fórmula I más especialmente preferidos que se utilizarán en formulaciones spot-on y de vertido de la invención son:

(A) 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfonilpirazol;

[0041] Otros derivados de 1-N-arilpirazol a ser utilizados en la formulación para la invención que se prefieren son los de la fórmula (II)



20 en la que:

R₁₀₁ es ciano, -C(O)alquilo, C(S)NH₂, alquilo, haloalquilo, C(=NOH)NH₂ o C(=NNH₂)NH₂;

R₁₀₂ es S(O)_nR₁₀₃, alquenilo, haloalquenilo, cicloalquilo, halocicloalquilo o alquinilo;

R₁₀₃ es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo;

R₁₀₄ es -N=C(R₁₀₅)-ZR₁₀₆, -N=C(R₁₀₅)-N(R₁₀₇)-R₁₀₈; o N(R₁₀₉)-C(R₁₀₅)=NR₁₀₆;

25 R₁₀₅ es hidrógeno; alquilo; o alquilo sustituido por halógeno, alcoxi, haloalcoxi o -S(O)_mR₁₀₅;

R₁₀₆ y R₁₀₇ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, o alquilo sustituido por uno o más halógeno, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano o -S(O)_mR₁₁₅; o alquilo sustituido con fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, nitro y grupo alquilo; o

30 R₁₀₇ y R₁₀₈ pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo de 3 a 7 miembros que puede contener adicionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre;

R₁₀₈ es alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, -C(O)R₁₁₄ o -S(O)_tR₁₁₀;

R₁₀₉, R₁₁₀ y R₁₁₄ son alquilo o haloalquilo;

R₁₁₁ y R₁₁₂ se seleccionan independientemente de halógeno, hidrógeno, CN y NO₂

35 R₁₁₃ se selecciona de halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, -S(O)_qCF₃, y -SF₅;

R₁₁₅ es alquilo o haloalquilo;

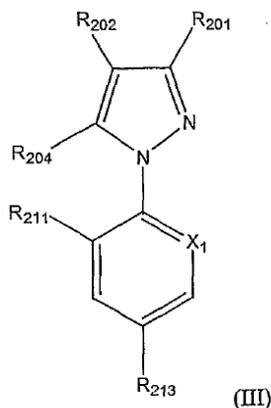
X se selecciona de nitrógeno y C-R₁₁₂;

Z es O, S(O)_a; o NR₁₀₇;

a', m', n' y q' se seleccionan independientemente de 0, 1, y 2; y

40 t' es 0, 1 o 2; y sales veterinarias aceptables de los mismos.

[0042] Otros derivados de 1-N-arilpirazol preferidos que pueden incluirse en las formulaciones de la invención son aquellos compuestos de fórmula (III):



en las que:

R₂₀₁ es ciano, C(O)alquilo, C(S)NH₂, alquilo, C(=NOH)NH₂ o C(=NNH₂)NH₂;

R₂₀₂ es S(O)_hR₂₀₃, alquenilo, haloalquenilo, cicloalquilo, halocicloalquilo o alquinilo;

65 R₂₀₃ es alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo;

R₂₀₄ es -N(R₂₀₅)C(O)CR₂₀₆R₂₀₇R₂₀₈, -N(R₂₀₅)C(O)arilo o -N(R₂₀₅)C(O)OR₂₀₇;

R₂₀₅ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino;

R₂₀₆ es hidrógeno, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, formiloxi, alquilcarboniloxi, haloalquilcarboniloxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfino, haloalquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, di(haloalquil)amino, cicloalquiloxi, halocicloalquiloxi, alcoxialcoxi, haloalcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, ariloxi, o arilalcoxi;

R₂₀₇ y R₂₀₈ son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, o halocicloalquilo; o R₂₀₇ y R₂₀₈ pueden formar junto con el carbono al que están unidos un anillo de 3 a 7 miembros que adicionalmente puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

X₁ se selecciona de nitrógeno y C-R₂₁₂;

R₂₁₁ y R₂₁₂ se seleccionan independientemente de halógeno, hidrógeno, CN y NO₂;

R₂₁₃ se selecciona de halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, -S(O)_kCF₃ y -SF₅;

y

h y k se seleccionan independientemente de 0, 1, y 2;

y portadores excipientes y sales veterinarias aceptables de los mismos.

[0043] Una clase preferida de compuestos de fórmula (II) para usar en la formulación de la invención es aquella en la que:

R₁₀₁ es ciano o alquilo;

R₁₀₂ es S(O)_nR₁₀₃;

R₁₀₃ es alquilo o haloalquilo;

R₁₀₄ es -N=C(R₁₀₅)-ZR₁₀₆;

R₁₀₅ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

Z es O, S(O)_a; o NR₁₀₇;

R₁₀₆ y R₁₀₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo no sustituido o sustituido; o

R₁₀₆ y R₁₀₇ pueden formar junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo de 3 a 7 miembros que puede contener adicionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; X se selecciona de nitrógeno y C-R₁₁₂;

R₁₁₁ y R₁₁₂ se seleccionan independientemente de halógeno, hidrógeno, CN y NO₂;

R₁₁₃ se selecciona de halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, -S(O)_qCF₃, y -SF₅;

a', n' y q' se seleccionan independientemente de 0, 1, y 2.

[0044] Preferiblemente, R₁₀₆ es alquilo que está sustituido por uno o más de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfuro, sulfóxido, sulfona, o restos fenilo o piridilo, de los cuales cada resto fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, nitro, y alquilo.

[0045] Preferiblemente, el 1-N-arilpirazol tiene una o más de las siguientes características:

R₁₀₁ es ciano;

R₁₀₄ es -N=C(R₁₀₅)-ZR₁₀₆ y Z es -NR₁₀₇;

X es C-R₁₁₂; R₁₁₁ y R₁₁₂ representan un átomo de cloro; y R₁₁₃ es CF₃, OCF₃ o -SF₅;

R₁₁₂ es -S(O)_nCF₃ y n es 0, 1, o 2.

[0046] Una clase preferida adicional de 1-N-aril-pirazoles que pueden incluirse en las formulaciones o estrategias de la invención son los de fórmula II en los que:

R₁₀₁ es ciano o alquilo; R₁₀₄ es -N=C(R₁₀₅)-ZR₁₀₆; y R₁₀₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

[0047] Los compuestos de fórmula (II) tienen preferiblemente una o más de las siguientes características:

R₁₀₁, es ciano o metilo;

R₁₀₃ es halometilo (preferiblemente CF₃);

R₁₁₁ y R₁₁₂ representan cada uno independientemente un átomo de halógeno;

X es C-R₁₁₂;

R₁₁₃ es haloalquilo (preferiblemente CF₃ haloalcoxi (preferiblemente OCF₃), o -SF₅; o

n' es 0, 1 o 2 (preferiblemente 0 ó 1).

[0048] Una clase preferida adicional de compuestos de fórmula (II) para usar en las formulaciones y procedimientos de la invención son aquellos en los que:

R₁₀₁ es ciano;

R₁₀₂ es S(O)_nR₁₀₃;

R₁₀₃ es halometilo;

R₁₀₄ es -N=C(R₁₀₅)-ZR₁₀₆;

Z es NR₁₀₇;

R₁₀₅ es hidrógeno o alquilo;

R₁₀₆ y R₁₀₇ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino; o alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano o -S(O)_mR₁₅; o alquilo sustituido con fenilo o piridilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, nitro y alquilo;

X se selecciona de nitrógeno y C-R₁₁₂;

R₁₀₆ y R₁₁₂ representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; R₁₁₃ se selecciona de haloalquilo, haloalcoxi y -SF₅; R₁₁₅ es alquilo o haloalquilo; y m' y n' se seleccionan independientemente de 0, 1, y 2.

5

[0049] Una clase preferida adicional de compuestos de fórmula (II) son aquellos en los que:

R₁₀₁ es ciano;

R₁₀₂ es S(O)_nCF₃;

R₁₀₄ es -N=C(R₁₀₅)-Z-R₁₀₆ o -N=C(R₁₀₅)-N(R₁₀₇)-R₁₀₈;

10 Z es NR₁₀₇;

R₁₀₅ es hidrógeno o alquilo;

R₁₀₆ y R₁₀₇ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo; o alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano o -S(O)R₁₁₅; o metilo sustituido con fenilo o piridilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, nitro y alquilo;

15

R₁₀₈ es alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino o -S(O)_rR₁₁₀;

X se selecciona de nitrógeno y C-R₁₁₂;

R₁₀₉, R₁₁₀ y R₁₁₄ representan independientemente alquilo o haloalquilo;

R₁₁₁ y R₁₁₂ representan cada uno un átomo de cloro;

20 R₁₁₃ es CF₃ o -SF₅; y

m' y n' son 0, 1 o 2; y t' es 0 o 2.

[0050] Una clase preferida adicional de compuestos de fórmula (II) son aquellos en los que:

R₁₀₁ es ciano;

25 R₁₀₂ es S(O)_{n1}CF₃;

R₁₀₄ es -N=C(R₁₀₅)-Z-R₁₀₆;

Z es NR₁₀₇;

R₁₀₅ es hidrógeno o metilo;

30

R₁₀₆ y R₁₀₇ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo; o alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano o -S(O)_mR₁₁₅; o alquilo sustituido con fenilo o piridilo cuyos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, nitro y alquilo;

X es C-R₁₁₂

R₁₁₁ y R₁₁₂ representan cada uno un átomo de cloro;

35 R₁₁₃ es CF₃ o -SF₅;

m' es cero, uno o dos; y

n' es 0 o 1.

[0051] Una clase preferida adicional de compuestos de fórmula (II) son aquellos en los que:

40 R₁₀₁ es ciano;

R₁₀₂ es S(O)_nF₃;

R₁₀₄ es -N=C(R₁₀₅)-Z-R₁₀₆;

Z es NR₁₀₇;

R₁₀₅ y R₁₀₇ representan cada uno un átomo de hidrógeno;

45 R₁₀₆ es alquilo o haloalquilo;

X es C-R₁₁₂;

R₁₁₁ y R₁₁₂ representan cada uno un átomo de cloro;

R₁₁₃ es CF₃ o -SF₅; y

n' es 0.

50

[0052] Los compuestos de fórmula (III) que son preferidos según la presente invención son aquellos en los que:

R₂₀₁ es ciano;

R₂₀₂ es S(O)_hR₂₀₃;

R₂₀₃ es alquilo o haloalquilo;

55 R₂₀₄ es -N(R₂₀₅)C(O)CR₂₀₆R₂₀₇R₂₀₈;

R₂₀₅ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y halocicloalquilalquilo;

R₂₀₆ es alcoxi, haloalcoxi, o hidrógeno;

R₂₀₇ y R₂₀₈ son independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; o

R₂₀₇ y R₂₀₈ pueden formar junto con el carbono al que están unidos un anillo de 3 a 7 miembros que adicionalmente pueden contener uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

60

X₁ se selecciona de nitrógeno y C-R₂₁₂;

R₂₁₁ y R₂₁₂ se seleccionan independientemente de halógeno, hidrógeno, CN y NO₂;

R₂₁₃ se selecciona de halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, -S(O)_kCF₃, y -SF₅; y

h y k se seleccionan independientemente de 0, 1, y 2.

65

[0053] Un grupo preferido de compuestos de fórmula (III) es aquel en el que el anillo que está formado por R₂₀₇ y R₂₀₈ contiene uno o más heteroátomos, más preferiblemente un átomo de oxígeno.

[0054] Los compuestos de fórmula (III) de la presente invención tienen preferiblemente una o más de las siguientes características:

R₂₀₁ es ciano;

R₂₀₃ es halometilo, preferiblemente CF₃;

R₂₁₁ y R₂₁₂ son independientemente halógeno;

X₁ es C-R₂₁₂;

R₂₁₃ es haloalquilo, haloalcoxi o -SF₅; o

h es 0 o 1, o 2, preferiblemente 0 o 1.

[0055] Una clase preferida de compuestos en la que R₂₀₄ es N(R₂₀₅)C(O)CR₂₀₆R₂₀₇R₂₀₈.

[0056] Otra clase preferida de compuestos en la que R₂₀₄ es N(R₂₀₅)C(O)arilo.

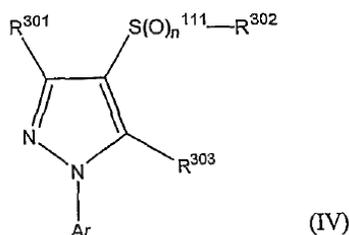
[0057] Otra clase preferida de compuestos en la que R₂₀₄ es N(R₂₀₅)C(O)OR₂₀₇.

[0058] Preferiblemente, R₂₀₅ es alquilo C₁-C₄, más preferiblemente alquilo C₁-C₂, más preferiblemente metilo.

[0059] Preferiblemente, R₂₀₆ es alcoxi, lo más preferiblemente metoxi, etoxi o propoxi.

[0060] Preferiblemente R₂₀₇ y R₂₀₈ son ambos hidrógeno.

[0061] Otro grupo especialmente preferido de derivados de 1-N-arilpirazol son derivados de 4-tiocarbonilpirazol de la fórmula:

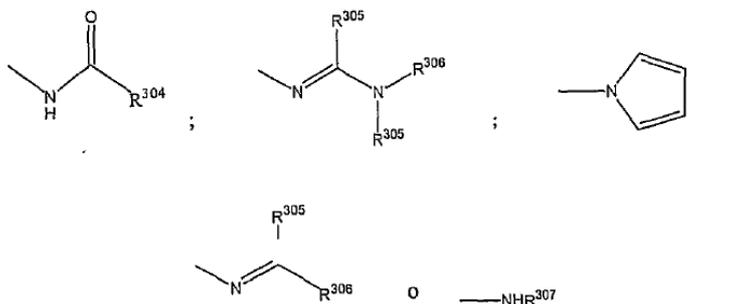


en la que

R³⁰¹ es H₂N-C(S)-,

R³⁰² es halógenoalquilo, halógenoalquenilo o halógenoalquinilo,

R³⁰³ es hidrógeno, amino o uno de los siguientes grupos:



en las que

R³⁰⁴ representa alquilo, halogenoalquilo, alcoxi alquilo o en cada caso fenilo o piridilo opcionalmente sustituido,

R³⁰⁵ representa hidrógeno o alquilo,

R³⁰⁶ representa hidrógeno, alquilo o en cada caso fenilo o piridilo opcionalmente sustituido y

R³⁰⁷ representa alquilo, alquenilo, alquinilo, formilo, alquilcarbonilo, halógenoalquilcarbonilo o alcocarbonilo;

Ar representa en cada caso fenilo o piridilo opcionalmente sustituido y n representa un número 0, 1 o 2.

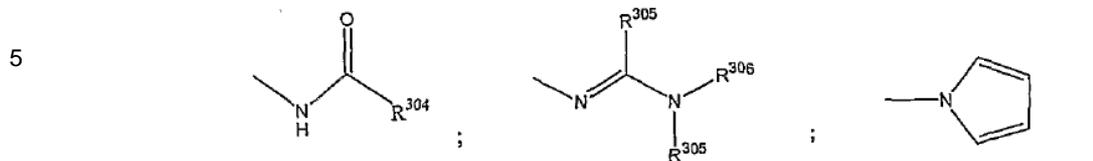
[0062] Los derivados especialmente preferidos de fórmula (IV) son aquellos en los que

R³⁰¹ representa H₂N-C(S)-;

R³⁰² representa preferentemente halogenoalquilo (C₁-C₆) que tiene de 1 a 12 átomos de halógeno; halogenoalquenilo (C₂-C₆) que tiene de 1 a 8 átomos de halógeno o halogenoalquinilo (C₁-C₆) que tiene

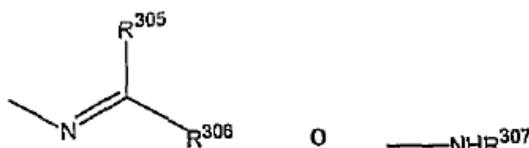
de 1 a 6 átomos de halógeno;

R³⁰³ representa preferiblemente hidrógeno, amino o uno de los siguientes grupos:



10

15



20

en las que:

R³⁰⁴ representa alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₁-C₆) que tiene de 1 a 3 átomos de halógeno, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆), o representa fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente monosustituido a trisustituido por sustituyentes iguales o diferentes del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halógenoalquilo C₁-C₄, halógenoalcoxi C₁-C₄ o halógenoalquil C₁-C₄-tio que tiene en cada caso de 1 a 5 átomos de halógeno,

R³⁰⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

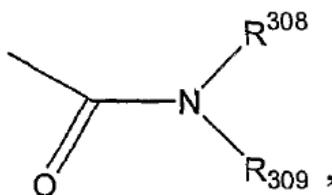
R³⁰⁶ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), fenilo que está opcionalmente monosustituido a trisustituido con sustituyentes iguales o diferentes del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halógeno C₁-C₄-alquilo, halógeno C₁-C₄-alcoxi o halógenoalquil-C₁-C₄-tio que tiene en cada caso de 1 a 5 átomos de halógeno o hidroxilo, o representa piridilo que está sustituido por ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halógenoalquilo C₁-C₄, halógenoalcoxi C₁-C₄ o halógenoalquil C₁-C₄-tio que tiene en cada caso de 1 a 5 átomos de halógeno, y

R³⁰⁷ representa alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), formilo, alquil (C₁-C₆) carbonilo, halógenoalquil (C₁-C₆)-carbonilo que tiene de 1 a 6 átomos de halógeno o alcoxi (C₁-C₆) carbonilo;

Ar representa preferiblemente fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente monosustituido a trisustituido con sustituyentes iguales o diferentes del grupo que consiste en halógenoalquilo (C₁-C₆), halógenoalquil (C₁-C₆)tio, halógeno(C₁-C₆) alcoxi, alcoxi (C₁-C₆), metoxi, hidrazina, dialquil (C₁-C₆)-hidrazino, amino, alquil (C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquil (C₁-C₆)imino, ciano, alquilo (C₁-C₆)tio o el grupo

40

45



50 en la que

R³⁰⁸ y R³⁰⁹ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₆)

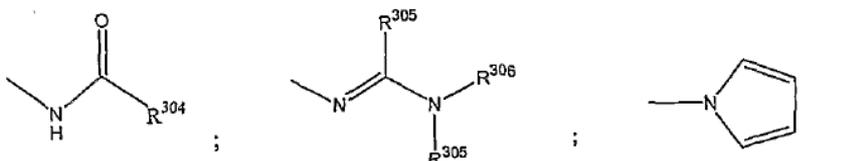
n¹¹¹ representa preferiblemente un número 0, 1 o 2.

R³⁰¹ representa H₂N-C(S)-;

R³⁰² representa con especial preferencia halógenoalquilo (C₁-C₄) que tiene 1 ó 9 átomos de halógeno iguales o diferentes del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo, halógenoalqueno (C₂-C₄) que tiene 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes del grupo que consiste en flúor, cloro o bromo o halógenoalquino (C₂-C₄) que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo;

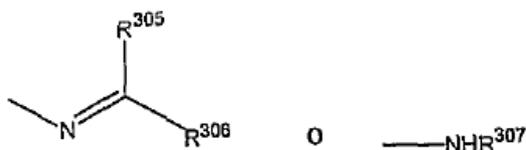
R³⁰³ representa con especial preferencia hidrógeno, amino o uno de los siguientes grupos:

60



65

5



10

en los que

R³⁰⁴ representa alquilo (C₁-C₄), halogenoalquilo (C₁-C₄) que tiene 1-3 átomos de halógeno, alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₂), o fenilo que está opcionalmente monosustituido a trisustituido con sustituyentes iguales o diferentes del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₂, halógenoalcoxi C₁-C₂ o halógenoalquil C₁-C₂-tio que tiene en cada caso de 1 a 3 átomos de halógeno,

15

R³⁰⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R³⁰⁶ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o fenilo que está opcionalmente monosustituido o disustituido por sustituyentes iguales o diferentes del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógenoalquilo C₁-C₂, halógenoalcoxi C₁-C₂ o halógenoalquil C₁-C₂ -tio que tiene en cada caso de 1 a 3 átomos de halógeno, en particular 4-hidroxi-3-metoxi-fenilo, y

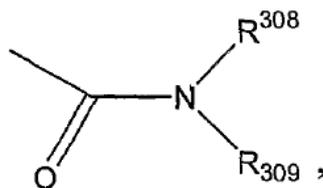
20

R³⁰⁷ representa alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), formilo, alquil (C₁-C₄) carbonilo, halógenoalquil (C₁-C₄) carbonilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes del grupo que consiste en flúor, cloro o bromo o alcoxi (C₁-C₄) carbonilo;

25

Ar representa con especial preferencia fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente monosustituido a trisustituido con sustituyentes iguales o diferentes, del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometilitio, trifluorometoxi, metoxi, hidrazina, dimetilhidrazino, amino, metilamino, dimetilamino, iminometilo, ciano, metilitio o el grupo

30



35

en el que

R³⁰⁸ y R³⁰⁹ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

n¹¹¹ representa especialmente preferiblemente un número 0, 1 o 2.

40

[0063] Los compuestos de fórmula (IV) que se prefieren más preferiblemente son aquellos en los que

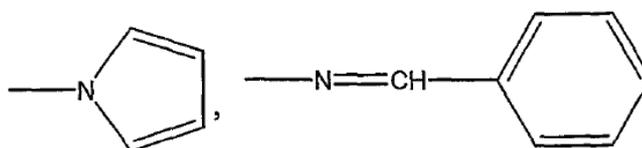
R³⁰¹ representa H₂N-C(S) -;

R³⁰² representa lo más preferiblemente uno de los grupos siguientes: -CF₃, -CHF₂CF₂-CH₃, -CF₃-CHF₂, -CF₂CHFCl, -CH₂CF₃, -CH₂CF₂Cl, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CF₂-CFCl-CF₃, -C(Cl)(CF₃)-CF₂Cl, -C(Cl)(CF₃)-CHCl-CF₃, -C(CF₃)=CCl₂

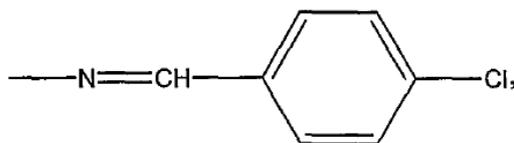
45

R³⁰³ representa lo más preferiblemente hidrógeno, amino o uno de los grupos: -NH-CO-CH₃, -NH-CO-C₂H₅, -N=CH-NH₂, -N=C(CH₃)-NH₂, -N=CH-N(CH₃)₂, -N=C(CH₃)-N(CH₃)₂,

50



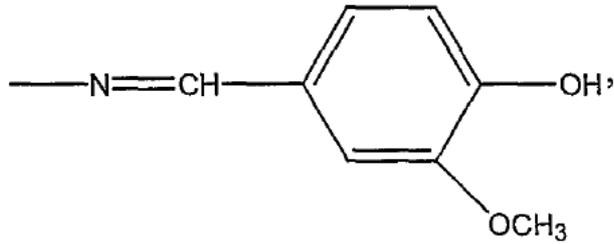
55



60

65

5



10

-NHC₂H₅ o -NH-CH₂-CH=CH₂.

Ar representa lo más preferiblemente

15

(1) fenilo que está disustituido o trisustituido con sustituyentes iguales o diferentes, en los que el flúor o el cloro ocupan la posición 2, el trifluorometilo la posición 4 y el flúor, cloro, ciano, metoxi, metiltio, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio o hidrazino la posición 6; o

(2) un sustituyente 2-piridilo que está sustituido en la posición 4 por trifluorometilo, y en la posición 6 por flúor o cloro.

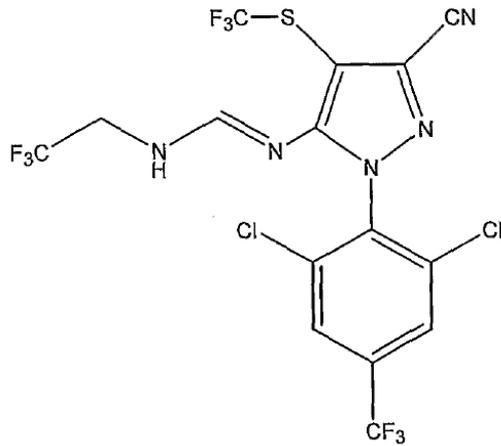
20

n¹¹¹ representa lo más preferiblemente uno de los números enteros compuesto 0, 1 ó 2. Un compuesto más especialmente preferido es aquel en que R³⁰² es -CF₃, R³⁰³ es amino, Ar es un fenilo que está trisustituido y los sustituyentes son un grupo cloro en posición 2, un grupo trifluorometilo en posición 4 y un grupo cloro en posición 6, y n¹¹¹ es 1.

25

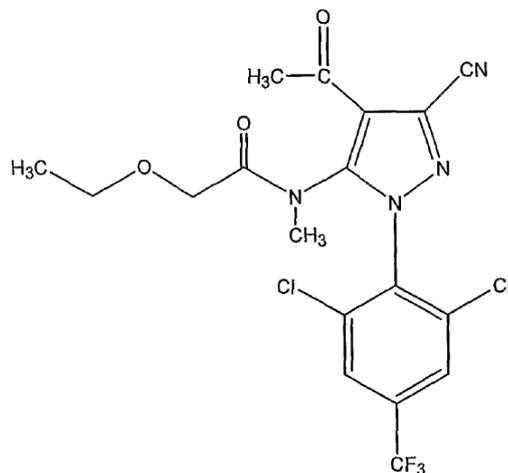
[0064] Los compuestos especialmente preferidos son los de las fórmulas.

30



(II-A)

45

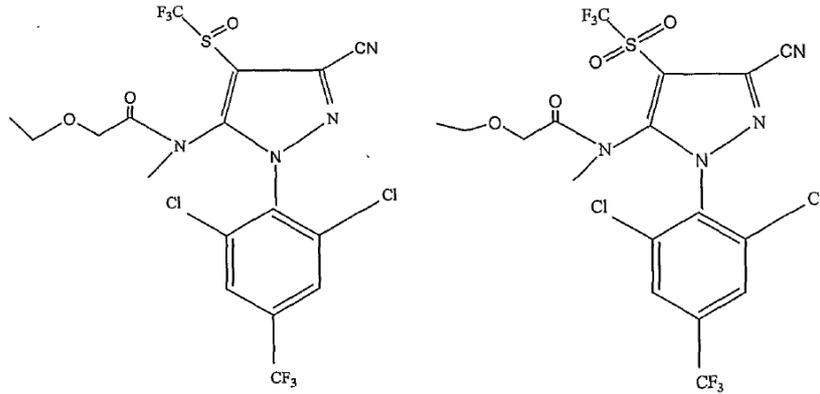


(III-B)

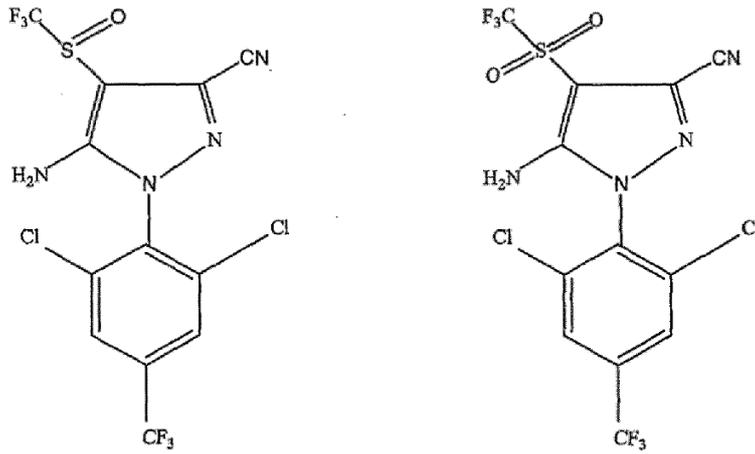
60

65

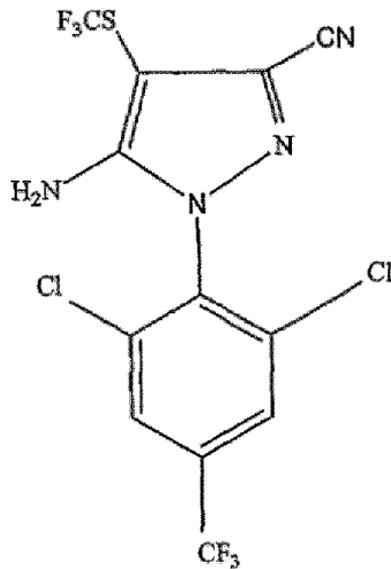
[0065] Otros 1-N-aryl-pirazoles preferidos incluyen los siguientes compuestos:



[0066] Otros 1-N-aryl-pirazoles preferidos incluyen los siguientes compuestos:



[0067] El derivado de 1-N-arylpirazol especialmente preferido además de fipronil incluye fipronil tio



[0068] Además de la patente que discute derivados de 1-N-aril-pirazoles discutidos previamente, un experto en la técnica podría fabricar estos compuestos mediante la adopción de procedimientos descritos en el documento DE 19928155, DE 19853560, WO 2000031043, DE 19650197, WO 9824769, US 6265430, US 2001007876.

5 **[0069]** Los grupos alquilo de la definición de los compuestos (1) de la fórmula (I) generalmente comprenden de 1 a 6 átomos de carbono.

10 **[0070]** A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo son grupos alquilo generalmente inferior, es decir que tienen de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Generalmente, el grupo haloalquilo tiene de uno a cuatro átomos de carbono. El grupo haloalquilo puede contener uno o más átomos de halógeno; los grupos preferidos de este tipo incluyen $-CF_3$.

15 **[0071]** En los compuestos de fórmula (I) R_1 es CN, R_3 es haloalquilo, R_4 es NH_2 , R_{11} y R_{12} son, independientemente uno de otro, un átomo de halógeno y R_{13} es haloalquilo. Preferentemente aún, X es C- R_{12} . Un compuesto de fórmula (I) que se prefiere muy particularmente en la invención es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfonilpirazol o fipronil.

20 **[0072]** Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según uno u otro de los procesos descritos en las solicitudes de patente WO 87/3781, 93/6089 y 94/21606, y 00/59862 o la solicitud de patente Europea 295.117 o cualquier otro proceso que se incluya en la competencia de una persona experta en la técnica que es un experto en la síntesis química. Para la preparación química de los productos de la invención, una persona experta en la técnica se considera que tiene a su disposición, entre otras cosas, todo el contenido de "Chemical Abstracts" y de los documentos que se citan en el mismo.

25 **[0073]** Como se discutió anteriormente, el amitraz es bien conocido en la técnica y se puede obtener de una fuente comercial. El amitraz pertenece a un grupo químico conocido como las formamidinas. La presente invención comprende el uso en composiciones de la invención y usos de amitraz. Las formamidinas son insecticidas que tienen la estructura $-N=CH-N$, tales como amitraz, clordimeform, clormebuform, formetanato, y 1-dimetil-2-(2'-metil-4'-clorofenil)-formamidina (Clorfenamidin) que, sin desear necesariamente estar obligado por ninguna teoría particular, son útiles como insecticidas mediante la inhibición de la monoamina oxidasa y/o la interferencia con el sistema nervioso de un insecto (por ejemplo, puertas sensibles al voltaje en las membranas nerviosas) y son especialmente útiles contra todos los estadios de los ácaros y garrapatas. Las cantidades de aplicación a los animales de estos insecticidas se pueden determinar a partir de usos conocidos de estos insecticidas, sin gran experimentación. (Por ejemplo, MITABAN es un producto comercialmente disponible de amitraz aprobado para el ganado, cerdos, y perros, en los Estados Unidos, que se utiliza típicamente como un collar para perros, pero también está disponible en formas líquidas, tales como un concentrado líquido; el amitraz tiene una LD50 oral en ratas de 800 mg/kg, una LD50 dérmica en conejos de >200 mg / kg; cuando se aplica a la piel de perro en una solución al 0,025% de amitraz produce sedación transitoria, disminución de la temperatura rectal y aumento de la glucosa en sangre, y el amitraz es bien tolerado cuando se administra a 0,25 mg/kg / d x 90 días, con dosis de 1-4 mg/kg, observando hiperglucemia de forma consistente, siendo la sedación el efecto indeseable más frecuente). En consecuencia, en las composiciones y usos de la invención, se emplea ventajosamente el amitraz.

45 **[0074]** Los compuestos parasiticidas útiles en la presente invención también incluyen aquellos con un efecto ovicida y/o larvicida en los estadios inmaduros de diversos ectoparásitos. Muchos de éstos ya se conocen, por ejemplo de la patente de Estados Unidos No. 5.439.924. Entre estos compuestos se presentan compuestos reguladores del crecimiento de insectos (IGR) que actúan bloqueando el desarrollo de las fases inmaduras (huevos y larvas) en estadios adultos, o mediante la inhibición de la síntesis de quitina. Es conocido además que la patente FR-A-2713889, que en general describe la combinación de al menos un compuesto de tipo IGR (regulador del crecimiento de insectos), comprende compuestos con actividad de la hormona juvenil e inhibidores de la síntesis de quitina, con al menos uno de los tres compuestos N-arildiazol, en particular, fipronil, para controlar muchos insectos dañinos pertenecientes a muy diversas órdenes. Ver también las patentes de Estados Unidos Nos. 6.797.724, 6.685.954, 6.413.542, 6.096.329, ya que los IGR en las mismas y formulaciones en las mismas, que contienen adicionalmente uno o más de formamidina, tales como amitraz o clordimeform, puede usarse en la práctica de esta invención.

55 **[0075]** Los compuestos IGR son otra clase de insecticidas o acaricidas, que se proporcionan en las formulaciones de cebo en esta invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el experto y representan una amplia gama de diferentes clases químicas. Estos compuestos actúan todos interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los compuestos con un efecto ovicida y/o larvicida en los estadios inmaduros de diversos ectoparásitos son ya conocidos, por ejemplo de la patente de Estados Unidos No. 5.439.924. Entre estos compuestos descritos están aquellos compuestos IGR que actúan ya sea bloqueando el desarrollo de los estadios inmaduros (huevos y larvas) en estadios adultos, o mediante la inhibición de la síntesis de quitina. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 3.748.356; patente de Estados Unidos 3.818.047; patente de Estados Unidos 4.225.598; patente de Estados Unidos 4.798.837; y la patente de Estados Unidos 4.751.225, así como en los documentos EP 179 022 o UK 2.140.010. La patente francesa No. A-2.713.889 describe en general una combinación de IGR que comprende al menos un compuesto con actividad de la hormona juvenil e inhibidores de la síntesis de quitina, con al menos uno de los tres

compuestos N-arilpirazol, en particular, fipronil, para controlar muchos insectos dañinos que pertenecen a órdenes muy variadas.

[0076] Ejemplos de compuestos IGR que se pueden utilizar en esta invención incluyen compuestos que mimetizan hormonas juveniles, en particular:

azadiractin (Agridyne)

diufenolan (Novartis)

fenoxicarb (Novartis)

hidropreno (Novartis)

kinopreno (Novartis)

metopreno (Novartis)

piriproxifen (Sumitomo/Mgk)

tetrahidroazadiractin (Agridyne)

4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridizin-3(2H)-ona e inhibidores de la síntesis de quitina, en particular:

clorfluazuron (Ishihara Sangyo)

ciromazina (Novartis)

diflubenzuron (Solvay Duphar)

fluazuron (Novartis)

flucicloخورon (Solvay Duphar)

flufenoxuron (Cyanamid)

hexaflumuron (Dow Elanco)

lufenuron (Novartis)

tebufenozida (Rohm & Haas)

teflubenzuron (Cyanamid)

triflumuron (Bayer).

[0077] Estos compuestos se definen por su nombre común internacional (The Pesticide Manual, 10ª edición, 1994, Ed. Clive Tomlin, Gran Bretaña).

[0078] Los inhibidores de síntesis de quitina también incluyen compuestos, tales como 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea. Novalurón (Isagro, empresa italiana) es también un ejemplo de un compuesto de IGR.

[0079] Los compuestos IGR preferidos incluyen metoprenos, piriproxifens, hidropreno, ciromazina, lufenurón, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea y novalurón.

[0080] Otras clases de compuestos que se pueden combinar con la combinación ectoparasiticida de la invención incluyen derivados de avermectina y milbemicina, piretroides, benzamidazoles e imidazoles. Las avermectinas o milbemicinas preferidas incluyen doramectina, enamectina, abamectina, eprinomectina, ivermectina, selamectina, moxidectina y oxima de milbemicina. Los piretroides preferidos incluyen las piretrinas, permectrina, resmetrina y sumitrina. Los bencimidazoles preferidos incluyen albendazol, fenbenazol, mebendazol, oxicendazol y triclabendazol. Un imidazoleotiazol preferido es levamisol. La cantidad de estos compuestos para ser incluida con la combinación ectoparasiticida de la invención depende del tipo de animal y el grado de infestación. Las cantidades de estos compuestos se determinan fácilmente por un experto en la técnica. Las cantidades representativas incluyen de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, con las avermectinas teniendo el intervalo preferido de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg y las otras clases de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg.

[0081] La administración de la formulación de la invención puede ser intermitente en el tiempo y se puede administrar diariamente, semanal, de forma quincenal, mensual, bimensual, trimestral, o incluso para duraciones de tiempo más largos. El período de tiempo entre los tratamientos depende de factores, tales como el parásito o parásitos que está siendo tratado, el grado de infestación, el tipo de animal, mamífero o un ave, y el entorno en el que reside. Está dentro del nivel de habilidad del practicante determinar un periodo de administración específico para una situación particular. La presente invención contempla la formulación de la invención para su uso en la lucha permanentemente de un parásito en un entorno en el que el animal es sometido a una fuerte presión parasitaria, donde la administración es a una frecuencia muy por debajo de una administración diaria en este caso. Por ejemplo, es preferible para el tratamiento según la invención que se lleve a cabo mensualmente en mamíferos, tales como en los perros y en gatos.

[0082] Las formulaciones spot-on se pueden preparar por disolución de los principios activos en el vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la formulación spot-on se puede preparar mediante la encapsulación del principio activo para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped. Los compuestos pueden administrarse continuamente, particularmente para profilaxis, mediante procedimientos conocidos. Generalmente,

una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria pero, por supuesto, puede haber ejemplos en los que se indican intervalos de dosificación más altos o bajos y éstos están dentro del alcance de este periodo de administración específico para una situación particular. La presente invención contempla la formulación de la invención para usar en la lucha contra los mosquitos en un entorno en el que el animal está sometido a una fuerte presión por mosquitos donde la administración es a una frecuencia muy por debajo de una administración diaria en este caso. Por ejemplo, es preferible para el tratamiento según la invención llevarlo a cabo mensualmente en perros y en gatos y/o aves.

[0083] Las formulaciones spot-on y pour-on se pueden preparar por disolución de los principios activos en el vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la formulación spot-on se puede preparar mediante la encapsulación del principio activo para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped. Los compuestos pueden administrarse continuamente, particularmente para profilaxis, mediante procedimientos conocidos. Generalmente, una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de 1-N-arilpirazol de fórmula I y de 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de amitraz administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un periodo de 1 a 5 días será satisfactoria pero, por supuesto puede haber ejemplos en los que se indican intervalos de dosificación más altos o bajos y éstos están dentro del alcance de la invención. Está dentro de la experiencia rutinaria del experto determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específico.

[0084] Preferiblemente, una única formulación que contiene el 1-N-arilpirazol de fórmula I está en un portador sustancialmente líquido y está en una forma que hace posible una única aplicación o una aplicación repetida un pequeño número de veces. La formulación se administrará al animal sobre una región muy localizada del animal, preferiblemente entre los dos hombros. Está dentro de la experiencia rutinaria del experto determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específicos. Lo más preferiblemente, esta región localizada tiene un área superficial de menos de 10 cm², especialmente entre 5 y 10 cm² de área. Sorprendentemente, se ha descubierto que dicha formulación es muy eficaz contra ambos parásitos objetivo.

[0085] La cantidad de 1-N-arilpirazol de fórmula I para animales que son de tamaño pequeño es preferiblemente mayor que aproximadamente 0,01 mg y de manera particularmente preferida entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso del animal.

[0086] También puede ser preferible usar formulaciones de liberación controlada.

[0087] La presente invención también proporciona un procedimiento para la limpieza del pelaje y la piel de los animales mediante la eliminación de los parásitos que se encuentran presentes y de sus residuos y los excrementos. Los animales tratados de este modo presentan un pelaje que es más agradable a la vista y más agradable al tacto.

[0088] La invención también se refiere a dicho procedimiento con un objetivo terapéutico destinado al tratamiento y prevención de la parasitosis que tienen consecuencias patógenas.

[0089] Las formulaciones de la presente invención proporcionan la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente a un punto en el animal, generalmente entre los dos hombros (solución de tipo spot-on). Se ha descubierto que las formulaciones de la invención son especialmente activas contra los parásitos cuando las formulaciones se aplican a los animales, tales como mamíferos, especialmente perros, gatos, ovejas, cerdos, ganado vacuno y caballos y aves, especialmente pollos, pavos y codornices. La combinación ectoparasitocida puede estar ventajosamente presente en esta formulación en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (porcentajes en peso por volumen = p/V). El vehículo portador líquido comprende un disolvente orgánico farmacéutica o veterinariamente aceptable y opcionalmente un codisolvente orgánico.

[0090] También se contemplan las sales de ácidos o bases farmacéutica o veterinariamente aceptables, cuando sea aplicable, de los compuestos activos proporcionados en el presente documento. El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos halogenados, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéutica y veterinariamente aceptables, ácidos dicarboxílicos ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. 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 tricarbóxico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos, alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, farmacéutica o veterinariamente aceptables 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 linoléico y ácido fenilesteárico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicohéptico, y ácido lactobiónico.

[0091] El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables, Dichas bases incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales de aminas de hidrocarburos y heterocíclicas habituales, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfina y piperidina.

[0092] El disolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá preferiblemente una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35, preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30, representando el contenido de este disolvente en la composición global preferiblemente el resto hasta 100% de la composición. Es dentro del nivel de habilidad del experto seleccionar un disolvente adecuado sobre la base de estos parámetros.

[0093] El codisolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá preferiblemente un punto de ebullición de menos de aproximadamente 100°C, preferiblemente de menos de aproximadamente 80°C, y tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40, preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30; este codisolvente puede estar presente en la composición, ventajosamente, según una proporción de peso/peso (p/p) con respecto al disolvente de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2; el codisolvente es volátil con el fin de actuar en particular como promotor de secado y es miscible con agua y/o con el disolvente. Una ventaja que está dentro del nivel de habilidad del experto para seleccionar un disolvente adecuado sobre la base de estos parámetros.

[0094] El disolvente orgánico para el portador líquido incluye los disolventes orgánicos comúnmente aceptables conocidos en la técnica de la formulación. Estos disolventes 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 de dietilenglicol (Transcutol). Estos disolventes pueden complementarse con diversos excipientes según la naturaleza de las fases deseadas, tales como triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (Estasan o Miglyol 812), ácido oleico o propilenglicol.

[0095] El portador líquido también puede comprender una microemulsión. Las microemulsiones también son adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos translúcidos e isotrópicos.

[0096] Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase aceitosa o, por el contrario, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor de 200 nm (1000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas activas de superficie (SA) y coactivas de superficie (Co-SA) que, mediante la reducción de la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

[0097] La fase oleosa puede estar formada en particular de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o, alternativamente, de mezclas de tales compuestos. La fase oleosa comprende preferiblemente triglicéridos, y más preferiblemente, triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. La fase oleosa representará, en particular, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; más particularmente, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%, preferiblemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.

[0098] La fase acuosa incluye, por ejemplo, derivados de agua o glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. El propilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol y éter monoetílico de dipropilenglicol son especialmente preferidos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.

[0099] Los tensioactivos para la microemulsión incluyen éter monoetílico de dietilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicosilados o poliglicerilo-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

[0100] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, fase acuosa, agente tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro de la capacidad del técnico usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación.

[0101] La proporción de cotensioactivo con respecto a tensioactivo será preferiblemente de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. Habrá preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cotensioactivo en la microemulsión

[0102] Del mismo modo, los codisolventes son también bien conocidos por un practicante en la técnica de formulación. Los codisolventes preferidos son aquellos que son un promotor de secado e incluyen, por ejemplo, etanol absoluto, isopropanol (2-propanol) o metanol.

[0103] El inhibidor de la cristalización puede estar presente en particular en una proporción de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (p/v), preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%. El inhibidor corresponde preferiblemente a la prueba en la que 0,3 ml de una solución que comprende 10% (p/v) del compuesto de fórmula (I) en un portador líquido y 10% del inhibidor se depositan en un portaobjetos de vidrio a 20°C y se deja reposar durante 24 horas. A continuación, se observa el portaobjetos a simple vista. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona pocos o ningún cristal, y, en particular menos de 10 cristales, preferiblemente 0 cristales.

[0104] A pesar de que esto no es preferido, la formulación puede comprender opcionalmente agua, en particular en una proporción de 0 a aproximadamente 30% (volumen por volumen V/V), en particular de 0 a aproximadamente 5%.

[0105] La formulación también puede comprender un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire, siendo este agente, en particular, presente en una proporción de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% (p/V), preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05%.

[0106] Los inhibidores de cristalización que se pueden utilizar en la invención incluyen:

- polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros;

- tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, en particular lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecibencenosulfonato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular los derivados de aceite de coco;

- 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 hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

- sales de amina de fórmula $N^+HR'R''R'''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

- tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, por ejemplo, polisorbato 80, o éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

- tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo;

- o, preferiblemente, una mezcla de al menos dos de los compuestos indicados anteriormente.

[0107] En una realización particularmente preferida, se utilizará un par de inhibidores de la cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y un agente tensioactivo. Estos agentes serán seleccionados en particular de los compuestos mencionados anteriormente como inhibidor de la cristalización.

[0108] Los agentes formadores de película particularmente preferidos de tipo polimérico incluyen:

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

[0109] Los agentes tensioactivos especialmente preferidos incluyen los preparados de agentes tensioactivos no iónicos, preferiblemente ésteres polioxietilenados de sorbitán y, en particular, los diversos grados de polisorbato, por ejemplo polisorbato 80.

[0110] El agente formador de película y el agente tensioactivo pueden incorporarse en particular en cantidades similares o iguales dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionadas en otra parte.

[0111] El par así constituido asegura, de una manera notable, los objetivos de la ausencia de cristalización en la capa y de mantenimiento de la apariencia estética de la piel, es decir, sin una tendencia a la adherencia o hacia un aspecto pegajoso, a pesar la alta concentración de material activo.

[0112] Los agentes antioxidantes particularmente preferidos son los convencionales en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfato de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

5 **[0113]** Los adyuvantes de formulación discutidos anteriormente son bien conocidos por el profesional en esta técnica y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante la simple mezcla de los constituyentes como se define anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y a continuación se añaden los otros ingredientes o adyuvantes.

10 **[0114]** El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml, preferiblemente del orden de aproximadamente 0,5 ml, para los gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 ml para los perros, dependiendo del peso del animal.

15 **[0115]** Las soluciones de vertido según la invención, que son ventajosamente oleosas, generalmente comprenden un diluyente o vehículo y también un disolvente (disolvente orgánico) para el compuesto si el último no es soluble en el diluyente. Las bajas concentraciones de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10% peso/volumen, más particularmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2%, son preferidas. De manera óptima, el valor está entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 1,5%, en particular en la región de aproximadamente 1%.

20 **[0116]** Entre los disolventes orgánicos que se pueden utilizar en las soluciones de vertido de la invención se pueden mencionar en particular: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenglicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, en particular N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, etilenglicol y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

25 **[0117]** Como vehículo o diluyente para las soluciones de vertido de la presente invención se pueden mencionar en particular: aceites vegetales, tales como, 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, vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (en particular, C₈ a C₁₂).

30 **[0118]** Un emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador de película se añadirán preferiblemente, seleccionándose este agente en particular de:
 polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano, en particular aceites de polidimetilsiloxano (PDMS), por ejemplo, aquellos que contienen funcionalidades silanol, o un aceite 45V2,
 tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, en particular, lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos, en particular los derivados de aceite de coco,
 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 hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados e Y es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
 sales de amina de fórmula N⁺R["]R["]R["], en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
 tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietilenados, en particular polisorbato 80, éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilado, tales como el polioxipropileno-éster; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol,
 55 alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,
 tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o una mezcla de al menos dos de estos agentes.

60 **[0119]** El disolvente se utilizará en proporción con la concentración del compuesto y su solubilidad en este disolvente.

[0120] El emoliente se usa preferiblemente en una proporción de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, en particular de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5%, en volumen.

65

[0121] La presente invención proporciona además formulaciones en pulverización parasiticidas que comprenden:
a) una cantidad eficaz de una combinación ectoparasiticida que comprende un derivado de 1-N-arilpirazol de fórmula I y amitraz; y

b) un vehículo portador líquido farmacéutica aceptable o veterinariamente aceptable

5 Los vehículos portadores preferidos incluyen isopropanol, etanol, metanol, acetona, éter(es), propilenglicol, polietilenglicol, glicol formal, DGME y DMSO.

Ejemplos:

10 **[0122]** Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención:

Ejemplo 1

15 **[0123]** La siguiente formulación según la presente invención se preparó mediante técnicas convencionales:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
fipronil	10,0
amitraz	5,0
etanol	10,0
polividona	5,0
polisorbato 80	5,0
hidroxianisol butilado	0,02
hidroxitolueno butilado	0,01
diéter monoetílico de etilenglicol	c.s. 100

Ejemplo 2

20 **[0124]** La siguiente formulación según la presente invención se preparó mediante técnicas convencionales:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
fipronil	10,0
amitraz	15,0
etanol	10,0
polividona	5,0
polisorbato 80	5,0
hidroxianisol butilado	0,02
hidroxitolueno butilado	0,01
diéter monoetílico de etilenglicol	c.s. 100

Ejemplo 3

25 **[0125]** La siguiente formulación según la presente invención se preparó mediante técnicas convencionales:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
fipronil	10,0
amitraz	12,0
etanol	10,0
polividona	5,0
polisorbato 80	5,0
hidroxianisol butilado	0,02
hidroxitolueno butilado	0,01
diéter monoetílico de etilenglicol	c.s. 100

Ejemplo Comparativo 4

30 **[0126]** La siguiente formulación, no según la presente invención, se preparó mediante técnicas convencionales:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
fipronil	10,0
etanol	10,0
polividona	5,0
polisorbato 80	5,0
hidroxianisol butilado	0,02
hidroxitolueno butilado	0,01
diéter monoetílico de etilenglicol	c.s. 100

Ejemplo 5

5 **[0127]** La duración de la eficacia de la formulación del Ejemplo 3 (según la presente invención) se comparó con la formulación del Ejemplo Comparativo 4 contra las garrapatas en los perros. Los resultados se presentan a continuación:

Duración de la eficacia contra garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* en perros. (% de eficacia en los recuentos de 48 horas)

10

	Días después del tratamiento								
	2	9	16	23	30	37	44	51	58
Fipronil 10%	99,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	87,6%	74,8%	66,2%	36,3%
Fipronil 10% + Amitraz 12%	99,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	94,8%	84,1%	83,5%

15 **[0128]** Como puede verse, la formulación según la presente invención permaneció efectiva durante un período mucho más largo que el fipronil solo.

Ejemplo 6

15

20 **[0129]** La velocidad de la eficacia de la formulación del Ejemplo 3 (según la presente invención) se comparó con la formulación del Ejemplo Comparativo 4 contra las garrapatas en los perros. Los resultados se presentan a continuación:

Velocidad de eficacia contra garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* en perros. (Los recuentos de eficacia se llevaron a cabo 6 horas después de cada infestación semanal)

25

	Días después del tratamiento						
	0	7	14	21	28	35	42
Fipronil 10%	--	98,6%	91,0%	21,3%	18,8%	7,9%	--
Fipronil 10% + Amitraz 12%	23,8%	100,0%	100,0%	95,6%	95,2%	52,2%	7,6%

25 **[0130]** Como puede verse, la formulación según la presente invención presenta una velocidad más rápida de eficacia que una formulación que comprende fipronil solo.

Ejemplo 7

30

30 **[0131]** La duración de la eficacia de la formulación del Ejemplo 3 (según la presente invención) se comparó con la formulación del Ejemplo Comparativo 4 contra pulgas en perros. Los resultados se presentan a continuación:

Duración de la eficacia contra las pulgas (% de eficacia contra las pulgas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

35

		Días después del tratamiento					
		2	23	30	37	44	51
Ejemplo 4	Fipronil 10%	100,0%	100,0%	99,0%	93,8%	69,4%	41,48%
Ejemplo 3	Fipronil 10% + Amitraz 12%	100,0%	100,0%	100,0%	98,4 %	96,3%	94,6%

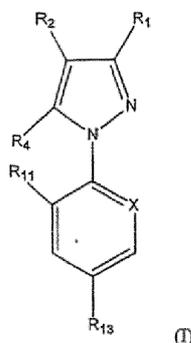
[0132] Como puede verse, la formulación según la presente invención permaneció eficaz durante un período de tiempo mucho mayor que el tiempo que una formulación que comprende fipronil solo. Esta eficacia mejorada es sorprendente, ya que el amitraz no se conoce en la técnica para ser utilizado en el tratamiento de las infestaciones por pulgas en mamíferos y aves.

5

REIVINDICACIONES

1. Formulación tópica parasiticida, que comprende:

a) una cantidad eficaz de una combinación ectoparasiticida que comprende amitraz y un derivado de 1-N-arilpirazol de fórmula I



en la que

R₁ es CN;

R₂ es S(O)_nR₃;

R₃ es haloalquilo;

R₄ es NH₂;

R₁₁ y R₁₂ representan, independientemente uno de otro, halógeno;

R₁₃ representa un haloalquilo;

n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;

X representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C-R₁₂, formando las otras tres valencias del átomo de carbono parte del anillo aromático;

b) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable; y

c) opcionalmente, un inhibidor de la cristalización.

2. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 1, en la que

el vehículo portador líquido comprende un disolvente y un codisolvente, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, etilenglicol, ésteres de ácidos grasos de ftalato de dietilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol y metanol,

el inhibidor de la cristalización está presente y se selecciona del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados, lecitina, carboximetilcelulosa sódica, y derivados acrílicos, y una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

3. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 2, en la que la formulación comprende además un antioxidante.

4. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 3, en la que el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo y tiosulfato de sodio.

5. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 2, en la que el agua está presente en una proporción del 0 al 30% v/v.

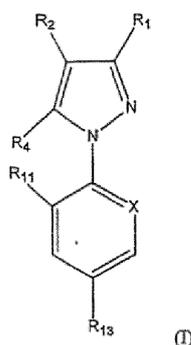
6. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 2, en la que el inhibidor de la cristalización está presente en una cantidad del 1 al 20% p/v.

7. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 1, en la que la formulación es una formulación pour-on.

8. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 1, en la que la formulación es una formulación spot-on.

9. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 1, en la que la formulación es una formulación para pulverización.

10. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 2, en la que el tensioactivo aniónico son estearatos alcalinos, abietato de sodio; sulfatos de alquilo; dodecylbencenosulfonato sódico, dioctil sulfosuccinato sódico y ácidos grasos;
- 5 el tensioactivo catiónico son sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R'''' Y^-$, en la que los radicales R independientemente son radicales hidrocarbonados, opcionalmente hidroxilados, e Y^- es un anión de un ácido fuerte;
- la sal de amina es una sal de amina de $N^+R'R''R'''$, en la que los radicales R independientemente son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados;
- 10 el tensioactivo no iónico son ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, éteres de alquilo polioxietilenados, estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y el tensioactivo anfótero son compuestos de betaína sustituidos con laurilo.
- 15 11. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 1, en la que el derivado de 1-N-arilpirazol es fipronil.
12. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 1, en la que la formulación comprende además un regulador del crecimiento de insectos.
- 20 13. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 1, en la que el 1-N-arilpirazol es fipronil, el portador farmacéutica o veterinariamente aceptable es éter monoetílico de dietilenglicol, el inhibidor de la cristalización es polividona, el tensioactivo es polisorbato 80 y el antioxidante es hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.
- 25 14. Formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 1, que comprende además al menos un derivado de milbemicina o avermectina, antihelmíntico de imidazotiazida, antihelmíntico de benzimidazol o un piretroide.
15. Utilización de una formulación tópica parasiticida, según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para prevenir, controlar o eliminar parásitos en un mamífero o ave.
- 30 16. Utilización, según la reivindicación 15, en la que la actividad antiparasitaria dura un periodo de tiempo extendido de un mes a tres meses.
17. Utilización, según la reivindicación 15, en la que el 1-N-arilpirazol es fipronil, el mamífero es un gato o un perro y los parásitos son pulgas, garrapatas o ambos.
- 35 18. Formulación tópica parasiticida, que comprende
- a) una cantidad eficaz de una combinación ectoparasiticida que comprende amitraz y un derivado de 1-N-arilpirazol de fórmula I



- 55 en la que
- R_1 es CN;
- R_2 es $S(O)_nR_3$;
- R_3 es haloalquilo;
- R_4 es NH_2 ;
- 60 R_{11} y R_{12} representan, independientemente uno de otro, halógeno;
- R_{13} representa un haloalquilo;
- n representa un número entero igual a 0, 1 o 2;
- X representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C- R_{12} , formando las otras tres valencias del átomo de carbono parte del anillo aromático;
- 65 b) un vehículo portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable; y
- c) opcionalmente, un inhibidor de la cristalización.

para utilizar en prevenir, controlar o eliminar parásitos en un mamífero o ave.

19. Formulación tópica parasiticida para utilizar, según la reivindicación 18, en la que la actividad antiparasitaria dura un periodo de tiempo extendido de un mes a tres meses.

5 20. Formulación tópica parasiticida para utilizar, según la reivindicación 18, en la que el 1-N-arilpirazol es fipronil, el mamífero es un gato o un perro y los parásitos son pulgas, garrapatas o ambos.

10

15