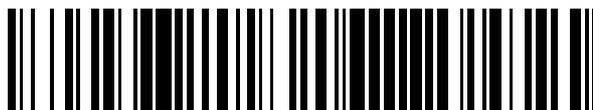


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 187**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/42** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 33/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008 E 15178198 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2957284**

54 Título: **Procedimiento de control de plagas en animales**

30 Prioridad:

**27.06.2007 US 937389 P**

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

**03.05.2018**

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY  
(100.0%)**

**Chestnut Run Plaza, 974 Center Road, P.O. Box  
2915**

**Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

ES 2 666 187 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

Procedimiento de control de plagas en animales

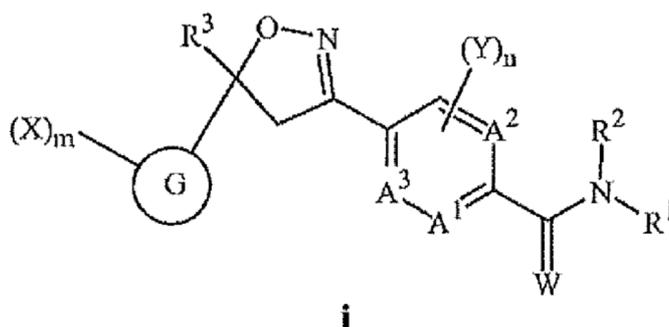
5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere al uso de compuestos en la fabricación de un medicamento para proteger un animal de una plaga de invertebrados parasitarios y de la infestación de plagas parasitarias.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El control de parásitos de animales es esencial en la salud de los animales, especialmente en las áreas de producción de alimentos y animales de compañía. Los procedimientos existentes de tratamiento y de control de parásitos se están viendo comprometidos a causa de una creciente resistencia a muchos parasiticidas comerciales actuales. Por lo tanto, es fundamental el descubrimiento de modos más eficaces para controlar los parásitos de animales. Además, es ventajoso descubrir modos de aplicar oral o parenteralmente plaguicidas a animales con objeto de evitar la posible contaminación de los seres humanos o del entorno circundante.

[0003] En la publicación de patente PCT WO 2005/085216 describe derivados de isoxazolina de Fórmula i como insecticidas



35 en la que, *inter alia*, cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es independientemente C o N; G es un anillo de benceno; W es O o S; y X es halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40 [0004] El documento US 2007/066617 A1 describe derivados de isoxazolina y plaguicidas que contienen dichos derivados.

40 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[0005] La presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado entre los siguientes:  
 45 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(2-piridinilmetil)benzamida;  
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]benzamida;  
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metiltio)etil]benzamida;  
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfinil)etil]benzamida;  
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfonyl)etil]benzamida; y  
 50 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[1-metil-3-(metiltio)propil]benzamida;

o un N-óxido o sal de los mismos;

en la fabricación de un medicamento para proteger un animal de una plaga de invertebrados parasitarios, en el que el medicamento es una forma de dosificación oral.

55 DETALLES DE LA INVENCIÓN

[0006] Como se usan en el presente documento, las expresiones "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene", "contiene" o "que contiene", y cualquier otra variación de las mismas, pretende cubrir una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, mezcla, proceso, procedimiento, artículo o aparato que comprende una lista de  
 60 elementos no se limita necesariamente a sólo esos elementos, sino que puede incluir otros elementos no expresamente enumerados o inherentes a dicha composición, mezcla, proceso, procedimiento, artículo o aparato. Además, a menos que

se afirme expresamente lo contrario, "o" se refiere a un "o" inclusivo y no a un "o" exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B se satisface mediante cualquiera de las afirmaciones siguientes: A es cierto (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es cierto (o está presente), y tanto A como B son ciertos (o están presentes).

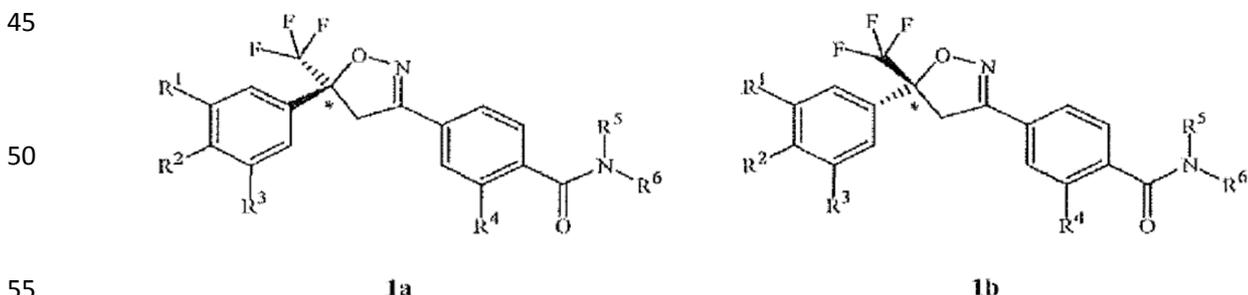
5 **[0007]** Además, se considera que los artículos indefinidos "un" y "una" que preceden a un elemento o componente de la invención son no restrictivos en cuanto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, se debería leer que "un" o "una" incluye uno o al menos uno, y la forma de palabra singular del elemento o componente también incluye el plural a menos que el número signifique obviamente que es singular.

10 **[0008]** Como se hace referencia en esta descripción, los términos "plagas", "plaga de invertebrados" y "plaga de invertebrados parasitarios" incluyen artrópodos, gasterópodos y nematodos, de importancia económica como plagas. El término "artrópodo" incluye insectos, ácaros, arañas, escorpiones, ciempiés, milpiés, cochinillas y sinfílidos. El término "gasterópodo" incluye caracoles, babosas y otros Stylommatophora. El término "nematodo" incluye todos los helmintos, tales como gusanos redondos, gusanos del corazón, y nematodos fitófagos (Nematoda), tremátodos (Tematoda),  
15 Acanthocephala, y tenias (Cestoda).

**[0009]** En el contexto de esta descripción, "control de plagas de invertebrados" significa inhibición del desarrollo de plagas de invertebrados (incluyendo mortalidad, reducción de alimentación y/o alteración del apareamiento), y se definen análogamente expresiones relacionadas. Las expresiones "plaguicida" y "plaguicidamente" se refieren a efectos observables sobre una plaga para proporcionar la protección de la plaga a un animal. Los efectos plaguicidas se refieren típicamente a disminuir la aparición o actividad de la plaga objetivo de invertebrados parasitarios. Dichos efectos sobre la plaga incluyen necrosis, muerte, crecimiento retardado, movilidad disminuida o capacidad reducida para permanecer sobre o en el animal huésped, alimentación reducida e inhibición de la reproducción. Estos efectos sobre las plagas de invertebrados parasitarios proporcionan el control (incluyendo la prevención, reducción o eliminación) de la infestación o infección parasitaria del animal.  
20  
25

**[0010]** Una "infestación" de parásitos se refiere a la presencia de parásitos en números que crean un riesgo para los animales. La infestación puede ser en el entorno (por ejemplo, en el alojamiento, el lecho del animal y en el terreno o las estructuras circundantes), sobre cultivos agrícolas u otros tipos de plantas, o sobre la piel o el pelo de un animal. Cuando la infestación es dentro de un animal (por ejemplo, en la sangre u otros tejidos internos), también se pretende que el término "infestación" sea sinónimo del término "infección" como se entiende generalmente ese término en la técnica, a menos que se afirme otra cosa.  
30

**[0011]** Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y atropoisómeros. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede presentar efectos beneficiosos cuando está enriquecido con respecto al otro u otros estereoisómeros o cuando es separado del otro u otros estereoisómeros. Además, el técnico experto sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, como estereoisómeros individuales o como una forma ópticamente activa. Por ejemplo, dos posibles enantiómeros se representan como Fórmula **1a** y Fórmula **1b**, en los que está implicado el centro quiral de isoxazolina identificado con un asterisco (\*). Análogamente, son posibles otros centros quirales en, por ejemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup>.  
35  
40



**[0012]** Las representaciones moleculares dibujadas en el presente documento siguen los acuerdos estándares para representar la estereoquímica. Para indicar la configuración espacial, los enlaces que surgen del plano del dibujo hacia el observador se indican mediante cuñas continuas en las que el extremo ancho de la cuña está unido al átomo que surge del plano del dibujo hacia el observador. Los enlaces que salen por debajo del plano del dibujo y se alejan del observador  
60

se indican mediante cuñas discontinuas en las que el extremo estrecho de la cuña está unido al átomo más alejado del observador. Las líneas de anchura constante indican enlaces con una dirección opuesta o neutral con respecto a los enlaces mostrados con cuñas continuas o discontinuas; las líneas de anchura constante también representan enlaces en moléculas o partes de moléculas en que no se pretende especificar una configuración espacial concreta.

5

**[0013]** Se cree que el enantiómero biológicamente más activo es el que corresponde a la Fórmula 1a. La Fórmula **1a** tiene la configuración (S) en el carbono quiral, y la Fórmula **1b** tiene la configuración (R) en el carbono quiral.

10

**[0014]** La invención comprende mezclas racémicas, por ejemplo, cantidades iguales de los enantiómeros que corresponden a las Fórmulas **1a** y **1b**. Además, esta invención incluye compuestos que están enriquecidos en un enantiómero con respecto a la mezcla racémica. Se incluyen también los enantiómeros esencialmente puros de compuestos de la invención, por ejemplo, los correspondientes a la Fórmula **1a** y la Fórmula **1b**.

15

**[0015]** Cuando hay enriquecimiento enantiomérico, un enantiómero está presente en mayor cantidad que el otro, y el grado de enriquecimiento puede estar definido mediante una expresión de exceso enantiomérico ("ee"), que se define como  $(2x-1) \cdot 100\%$ , donde x es la fracción molar del enantiómero dominante en la mezcla (por ejemplo, un ee de 20% corresponde a una proporción 60:40 de enantiómeros).

20

**[0016]** Preferiblemente, los compuestos de la invención presentan un exceso enantiomérico de al menos el 50%; más preferiblemente un exceso enantiomérico de al menos el 75%; aún más preferiblemente un exceso enantiomérico de al menos el 90%; y lo más preferiblemente un exceso enantiomérico de al menos el 94%. Son particularmente interesantes las realizaciones enantioméricamente puras del isómero más activo.

25

**[0017]** Los compuestos de la invención pueden comprender centros quirales adicionales. El uso de esta invención comprende mezclas racémicas, así como configuraciones espaciales enriquecidas y esencialmente puras en estos centros quirales adicionales. Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más isómeros conformacionales a causa de una rotación restringida alrededor del enlace amida. El uso de la invención comprende mezclas de isómeros conformacionales. Además, el uso de la invención incluye compuestos que están enriquecidos en un conformero con respecto a los otros.

30

**[0018]** Las realizaciones de la presente invención como se describen en las características de la invención incluyen las descritos a continuación.

35

**[0019]** Realización 1. El uso en el que el animal a proteger es un vertebrado.

**[0020]** Realización 2. El uso de la realización 1, en el que el vertebrado a proteger es un mamífero, ave o pescado.

**[0021]** Realización 3. El uso de la realización 2, en el que el vertebrado a proteger es un mamífero.

40

**[0022]** Realización 4. El uso de la realización 2, en el que el vertebrado a proteger es una ave.

**[0023]** Realización 5. El uso de la realización 2, en el que el vertebrado a proteger es pescado.

45

**[0024]** Realización 6. El uso de la realización 3, en el que el mamífero a proteger es ganado.

**[0025]** Realización 7. El uso de la realización 3, en el que el mamífero a proteger es un animal canino.

**[0026]** Realización 8. El uso de la realización 3, en el que el mamífero a proteger es un felino.

50

**[0027]** Realización 9. El uso, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un ectoparásito.

**[0028]** Realización 10. El uso, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un endoparásito.

55

**[0029]** Realización 11. El uso, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un helminto.

**[0030]** Realización 12. El uso, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un artrópodo.

60

**[0031]** Realización 13. El uso, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es una mosca, mosquito, ácaros, garrapatas, piojo, pulga, hemíptero o larva.

- 5
- [0032] Realización 14. El uso, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es una mosca, mosquito, ácaros, garrapatas, piojo, pulga, chinche de cama, triatomino o larva.
- [0033] Realización 15. El uso de la realización 14, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es una mosca o larva.
- [0034] Realización 16. El uso de la realización 14, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un mosquito.
- 10
- [0035] Realización 17. El uso de la realización 14, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es una garrapata o ácaros.
- [0036] Realización 18. El uso de la realización 14, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un piojo.
- [0037] Realización 19. El uso de la realización 14, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es una pulga.
- 15
- [0038] Realización 20. El uso de la realización 14, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un hemíptero.
- [0039] Realización 21. El uso de la realización 14, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un chinche de cama o triatomino.
- 20
- [0040] Realización 22. El uso de la realización 14, en el que el animal a proteger es un gato o un perro y la plaga de invertebrados parasitarios es una de pulgas, garrapatas o ácaros.
- [0041] Realización 23. El uso, en el que el medicamento es para administración por vía oral dos veces al año.
- 25
- [0042] Realización 24. El uso, en el que el medicamento es para administración por vía oral una vez al mes.
- [0043] Realización 25. El uso en el que el medicamento es para administración por vía oral dos veces al mes.
- [0044] Las realizaciones de esta invención, incluyendo las realizaciones 1-25 anteriores, así como cualquier otra realización descrita en el presente documento, se pueden combinar de cualquier manera.
- 30
- [0045] Los compuestos de la invención se usan para la protección de un animal de una plaga de invertebrados parasitarios mediante la administración oral del compuesto.
- 35
- [0046] La presente invención se entiende, por lo tanto, que incluye el uso de los compuestos de la invención en la fabricación de medicamentos para la protección de un animal de una plaga de invertebrados parasitarios. Los animales a proteger son como se definen en cualquiera de las Realizaciones 1-8. Las plagas de invertebrados parasitarios son como se definen en cualquiera de las realizaciones 9-21. El medicamento está en una forma de dosificación oral.
- 40
- [0047] También se describen en el presente documento compuestos de la presente invención envasados y presentados para la protección de un animal de una plaga parasitaria de invertebrados. Los animales a proteger son como se definen en cualquiera de las Realizaciones 1-8. Las plagas de invertebrados parasitarios son como se definen en cualquiera de las Realizaciones 9-21. Los compuestos de la invención pueden ser envasados y presentados como formas de dosificación oral.
- 45
- [0048] También se describe en el presente documento un proceso para la fabricación de una composición para proteger a un animal de una plaga parasitaria de invertebrados caracterizada porque un compuesto de la presente invención se mezcla con al menos un portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Los animales a proteger son como se definen en cualquiera de las Realizaciones 1-8. Las plagas de invertebrados parasitarios son como se definen en cualquiera de las Realizaciones 9-21. Las composiciones de la invención pueden ser envasados y presentados como formas de dosificación oral.
- 50
- [0049] Las isoxazolininas de la invención se pueden preparar como se describe en la Publicación de Patente PCT WO 2005/085216.
- 55
- [0050] Un experto en la técnica entenderá que no todos los heterociclos de piridina pueden formar N-óxidos; un experto en la técnica reconocerá aquellos heterociclos de piridina que pueden formar N-óxidos. Los procedimientos sintéticos para la preparación de N-óxidos de heterociclos de piridina son muy bien conocidos por un experto en la técnica, incluyendo la oxidación de heterociclos con peroxiácidos, tales como ácido peracético y ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo, tales como hidroperóxido de t-butilo, perborato de sodio y dioxiranos, tales como dimetildioxirano. Estos procedimientos para la preparación de N-óxidos se han descrito y revisado extensamente en la
- 60

literatura, véase por ejemplo: T.L. Gilchrist en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pág. 748-750, S.V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pág. 18-20, A.J. Boulton y A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M.R. Grimmett y B.R.T. Keene en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pág. 149-161, A.R. Katritzky, Ed, Academic Press.; M. Tisler y B. Stanovnik en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pág. 285-291, A.R. Katritzky y A.J. Boulton, Eds, Academic Press.; y G.W.H. Cheeseman y E.S.G. Werstiuk en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pág. 390-392, A.R. Katritzky y A.J. Boulton, Eds., Academic Press.

**[0051]** Un experto en la técnica reconoce que debido a que en el medio y en condiciones fisiológicas, las sales de los compuestos químicos están en equilibrio con sus formas no salinas correspondientes, las sales comparten la utilidad biológica de las formas no salinas. De este modo, una amplia variedad de sales de los compuestos de la invención son útiles para el control de plagas de invertebrados y parásitos de animales. Las sales de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico ácidos o valérico. Por consiguiente, el uso de la presente invención incluye los correspondientes N-óxidos y sales de los compuestos de la invención.

**[0052]** Los compuestos de la invención pueden prepararse por los procedimientos descritos en la publicación de patente PCT WO 2005/085216 junto con procedimientos conocidos en la técnica.

**[0053]** Las composiciones de los compuestos de la invención pueden contener también auxiliares y aditivos de formulación, conocidos por los expertos en la técnica como agentes adyuvantes de formulación (pudiéndose considerar que algunos de los cuales también actúan como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o agentes tensioactivos). Dichos auxiliares y aditivos de formulación pueden controlar: el pH (tampones), la formación de espuma durante el procesamiento (agentes antiespumantes, tales como poliorganosiloxanos), la sedimentación de ingredientes activos (agentes suspendedores), la viscosidad (agentes espesantes tixotrópicos), el crecimiento microbiano en el recipiente (agentes antimicrobianos), la congelación del producto (agentes anticongelantes), el color (colorantes/dispersiones de pigmentos), la eliminación por lavado (agentes formadores de películas o adhesivos), la evaporación (agentes retardadores de la evaporación), y otras características de la formulación. Los agentes formadores de películas incluyen, por ejemplo, acetatos de polivinilo, copolímeros de acetato de polivinilo), copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, alcoholes polivinílicos, copolímeros de alcohol polivinílico y ceras. Los ejemplos de auxiliares y aditivos de formulación Incluyen los enumerados en "McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, annual International and North American editions", publicado por McCutcheon's División, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; y la Publicación PCT WO 03/024222.

**[0054]** Los compuestos de la invención pueden ser empleados con al menos otro ingrediente activo para control de plagas de invertebrados parasitarios. Son particularmente interesantes otros ingredientes activos para control de plagas de invertebrados parasitarios, que tienen un diferente sitio de acción con respecto al compuesto de la invención. En ciertos casos, una combinación con al menos otro ingrediente activo para control de plagas de invertebrados parasitarios que tiene un similar espectro de control pero un diferente sitio de acción será particularmente ventajosa para el tratamiento de la resistencia. De este modo, una composición que comprende un compuesto de la invención puede comprender además una cantidad biológicamente eficaz de al menos un ingrediente activo para control de plagas de invertebrados parasitarios adicional que tenga un espectro de control similar pero un diferente sitio de acción.

**[0055]** Los compuestos de la invención pueden ser aplicados sin otros agentes adyuvantes pero, lo más frecuentemente, la aplicación será de una formulación que comprende uno o más ingredientes activos con portadores, diluyentes y agentes tensioactivos adecuados y posiblemente en combinación con un alimento, dependiendo del uso final considerado.

**[0056]** El control de parásitos de animales incluye el control de parásitos externos que son parásitos a la superficie del cuerpo del animal huésped (por ejemplo, hombros, axilas, abdomen, parte interior de los muslos) y parásitos internos que son parásitos al interior del cuerpo del animal huésped (por ejemplo, estómago, intestino, pulmón, venas, bajo la piel, tejido linfático). Las plagas que transmiten enfermedades o parasitarias externas incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, ácaros y pulgas. Los parásitos internos incluyen gusanos del corazón, lombrices y helmintos. Los compuestos y composiciones de la invención son particularmente adecuados para combatir plagas parasitarias externas. Los compuestos y composiciones de la invención son adecuados para control sistémico y/o no sistémico de la infestación o infección por parásitos en animales.

**[0057]** Los compuestos y composiciones de la invención son adecuados para combatir plagas de invertebrados parasitarios que infestan sujetos animales, incluyendo los de la naturaleza, animales de granja y animales de trabajo agrícolas. El ganado es el término utilizado para referirse (singular o pluralmente) a un animal domesticado criado intencionalmente en un entorno agrícola para producir productos, tales como alimentos o fibra, o por su trabajo; ejemplos de ganado incluyen ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, cerdos, burros, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos y gansos (por ejemplo, desarrollados para carne, leche, mantequilla, huevos, piel, cuero, plumas y/o lana). Mediante el combate de los

parásitos, se reducen las muertes y el rendimiento (en términos de carne, leche, lana, pieles, huevos, etc.), de modo que la aplicación de una composición que comprende un compuesto de la invención permite que una cría más económica y simple de los animales.

- 5 **[0058]** Los compuestos de la invención y composiciones de la invención son especialmente adecuados para combatir plagas de invertebrados parasitarios que infestan animales de compañía y animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos, aves de compañía y peces de acuario), animales de investigación y animales experimentales (por ejemplo, hámsteres, cobayas, ratas y ratones), así como los animales criados para/en zoos, hábitats salvajes y/o circos.
- 10 **[0059]** En una realización de esta invención, el animal es preferiblemente un vertebrado, y más preferiblemente un mamífero, ave o pescado. En una realización particular, el sujeto animal es un mamífero (incluyendo grandes primates, tales como seres humanos). Otros sujetos mamíferos incluyen primates (por ejemplo, monos), bovino (por ejemplo, ganado vacuno o vacas lecheras), porcino (por ejemplo, cerdos o puercos), ovino (por ejemplo, cabras u ovejas), equinos (por ejemplo, caballos), canino (por ejemplo, perros), felinos (por ejemplo, gatos domésticos), camellos, ciervos, burros, búfalos, antílopes, conejos y roedores (por ejemplo, cobayas, ardillas ratas, ratones, jerbos, y hámsteres). Las aves incluyen Anatidae (cisnes, patos y gansos), Columbidae (por ejemplo, palomas y pichones), Phasianidae (por ejemplo, perdices, urogallos y pavos), Thesienidae (por ejemplo, pollos domésticos), Psittacines (por ejemplo, periquitos, guacamayos y loros), aves de caza y aves corredoras (por ejemplo, avestruces).
- 15 **[0060]** Las aves protegidas por los compuestos de la invención pueden estar asociadas con la avicultura comercial o no comercial. Estos incluyen Anatidae, tales como cisnes, gansos y patos, Columbidae, tales como palomas y pichones, Phasianidae, como perdices, urogallos y pavos, Thesienidae, tales como pollos domésticos, y Psittacines, tales como periquitos, guacamayos y loros desarrollados para el mercado de mascotas o coleccionista, entre otros.
- 20 **[0061]** Para los propósitos de la presente invención, el término "pescado" se entenderá que incluye, sin limitación, la agrupación Teleosti de pescado, es decir, los teleósteos. Tanto el orden Salmoniformes (que incluye la familia Salmonidae) como el orden Perciformes (que incluye la familia Centrarchidae) están contenidos dentro de la agrupación Teleosti. Ejemplos de potenciales receptores de pescado incluyen el Salmonidae, Serranidae, Sparidae, Cichlidae, y Centrarchidae, entre otros.
- 25 **[0062]** También se contemplan otros animales para beneficiarse de la invención, incluyendo marsupiales (tales como canguros), reptiles (tales como tortugas de granja) y otros animales domésticos económicamente importantes para los que el uso inventivo es seguro y eficaz en el tratamiento o la prevención de la infección o infestación por el parásito.
- 30 **[0063]** Los ejemplos de plagas de invertebrados parasitarios controlados mediante la administración de un medicamento fabricado a partir de un compuesto de la invención a un animal a proteger incluyen ectoparásitos (artrópodos, ácaros, etc.) y endoparásitos (helminetos, por ejemplo, nematodos, tremátodos, cestodos, acantocéfalos, etc.).
- 35 **[0064]** La enfermedad o grupo de enfermedades descritas generalmente como helmintiasis se deben a la infección de un huésped animal con gusanos parásitos conocidos como helmintos. El término helmintos pretende incluir nematodos, tremátodos, cestodos y acantocéfalos. La helmintiasis es un problema económico prevalente y grave con animales domesticados, tales como cerdos, ovejas, caballos, vacas, cabras, perros, gatos y aves de corral.
- 40 **[0065]** Entre los helmintos, el grupo de gusanos descritos como nematodos provoca infecciones generalizadas y a veces infección grave en diversas especies de animales. Los nematodos que se contemplan para ser tratados por los compuestos de esta invención y por los procedimientos de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes géneros: *Acarathocheilonema*, *Aelurostrongylus*, *Ancylostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Crenosoma*, *Dictyocaulus*, *Dioctophyme*, *Dipetalonema*, *Diphyllobothrium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Filaroides*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Lagochilascaris*, *Loa*, *Mansonella*, *Muellerius*, *Necator*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Oxyacris*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Physaloptera*, *Protostrongylus*, *Setaria*, *Spirocercia*, *Stephanofilaria*, *Strongyloides*, *Strongylus*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichuris*, *Uncinaria* y *Wuchereria*.
- 45 **[0066]** De los anteriores, los géneros más comunes de nematodos que infectan a los animales mencionados anteriormente son *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Algunos de éstos, tales como *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* atacan principalmente el tracto intestinal mientras que otros, tales como *Haemonchus* y *Ostertagia*, son más prevalentes en el estómago, mientras que otros, tales como *Dictyocaulus* se encuentran en los pulmones. Incluso otros parásitos pueden estar localizados en otros tejidos, tales como el corazón y los vasos sanguíneos, tejido subcutáneo y linfático y similares.
- 50 **[0066]** De los anteriores, los géneros más comunes de nematodos que infectan a los animales mencionados anteriormente son *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Algunos de éstos, tales como *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* atacan principalmente el tracto intestinal mientras que otros, tales como *Haemonchus* y *Ostertagia*, son más prevalentes en el estómago, mientras que otros, tales como *Dictyocaulus* se encuentran en los pulmones. Incluso otros parásitos pueden estar localizados en otros tejidos, tales como el corazón y los vasos sanguíneos, tejido subcutáneo y linfático y similares.
- 55 **[0066]** De los anteriores, los géneros más comunes de nematodos que infectan a los animales mencionados anteriormente son *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Algunos de éstos, tales como *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* atacan principalmente el tracto intestinal mientras que otros, tales como *Haemonchus* y *Ostertagia*, son más prevalentes en el estómago, mientras que otros, tales como *Dictyocaulus* se encuentran en los pulmones. Incluso otros parásitos pueden estar localizados en otros tejidos, tales como el corazón y los vasos sanguíneos, tejido subcutáneo y linfático y similares.
- 60 **[0066]** De los anteriores, los géneros más comunes de nematodos que infectan a los animales mencionados anteriormente son *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Algunos de éstos, tales como *Nematodirus*, *Cooperia* y *Oesophagostomum* atacan principalmente el tracto intestinal mientras que otros, tales como *Haemonchus* y *Ostertagia*, son más prevalentes en el estómago, mientras que otros, tales como *Dictyocaulus* se encuentran en los pulmones. Incluso otros parásitos pueden estar localizados en otros tejidos, tales como el corazón y los vasos sanguíneos, tejido subcutáneo y linfático y similares.

- 5 [0067] Los tremátodos que se contemplan para ser tratados por los compuestos de esta invención y por el uso de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes géneros: *Alaria*, *Fasciola*, *Nanophyetus*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* y *Schistosoma*.
- [0068] Los cestodos que se contemplan para ser tratados por los compuestos de esta invención y por el uso de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes géneros: *Diphyllobothrium*, *Diplydium*, *Spirometra* y *Taenia*.
- 10 [0069] Los géneros más comunes de parásitos del tracto gastrointestinal de los seres humanos son *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* y *Enterobius*. Otros géneros médicamente importantes de parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos fuera del tracto gastrointestinal son los gusanos filariales, tales como *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* y *Loa*, así como *Dracunculus* y las etapas extraintestinales de los gusanos intestinales *Strongyloides* y *Trichinella*.
- 15 [0070] Numerosos otros géneros de helmintos y las especies se conocen en la técnica, y también se contemplan para ser tratados por los compuestos de la invención. Estos se enumeran en gran detalle en los libros de texto de Parasitología Clínica Veterinaria, Volumen 1, Helminths, E.J.L. Soulsby, F.A. Davis Co., Filadelfia, Pa.; Helminths, Arthropods and Protozoa, (6ª Edición de Monning's VETERINARY Helminthology and Entomology), E.J.L. Soulsby, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, MD.
- 20 [0071] Los compuestos de la invención son eficaces contra un número de ectoparásitos de animales (por ejemplo, ectoparásitos artrópodos de mamíferos y aves).
- 25 [0072] Las plagas de insectos y ácaros incluyen, por ejemplo, insectos mordedores, tales como moscas y mosquitos, ácaros, garrapatas, piojos, pulgas, chinches, gusanos parásitos, y similares.
- 30 [0073] Las moscas adultas incluyen, por ejemplo, la mosca de los cuernos o *Haematobia irritans*, la mosca del caballo o *Tabanus spp.*, la mosca estable o *Stomoxys calcitrans*, la mosca negra o *Simulium spp.*, la mosca del ciervo o *Chrysops spp.*, la mosca piojo o *Melophagus ovinus*, y la mosca tsé-tsé o *Glossina spp.* Las larvas de mosca parasitarias incluyen, por ejemplo, la mosca bot (*Oestrus ovis* y *Cuterebra spp.*), la mosca azul o *Phaenicia spp.*, el gusano barrenador o *Cochliomyia hominivorax*, la larva de ganado o *Hypoderma spp.*, gusano de la lana y el *Gastrophilus* de caballos. Los mosquitos incluyen, por ejemplo, *Culex spp.*, *Anopheles spp.* y *Aedes spp.*
- 35 [0074] Los ácaros incluyen *Mesostigmata spp.*, por ejemplo, mesostigmátidos, tales como el ácaro rojo de la gallina, *Dermanyssus gallinae*; ácaros de la sarna, tales como *Sarcoptidae spp.*, por ejemplo, *Sarcoptes scabier*, ácaros aradores, tales como *Psoroptidae spp.*, incluyendo *Chorioptes bovis* y *Psoroptes ovis*; niguas, por ejemplo, *Trombiculidae spp.*, por ejemplo, la nigua de América del Norte, *Trombicula alfreddugesi*.
- 40 [0075] Las garrapatas incluyen, por ejemplo, garrapatas de cuerpo blando que incluyen *Argasidae spp.*, por ejemplo, *Argas spp.* y *Ornithodoros spp.*; y garrapatas de cuerpo duro que incluyen *Ixodidae spp.*, por ejemplo, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* y otras *Rhipicephalus spp.* (incluyendo el anterior género *Boophilus*).
- 45 [0076] Los piojos incluyen, por ejemplo, piojos chupadores, por ejemplo, *Menopon spp.* y *Bovicola spp.*; piojos masticadores, por ejemplo, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.* y *Solenopotes spp.*
- 50 [0077] Las pulgas incluyen, por ejemplo, *Ctenocephalides spp.*, tales como la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*) y la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla spp.*, tal como la pulga oriental de la rata (*Xenopsylla cheopis*); y *Pulex spp.*, tal como la pulga del ser humano (*Pulex irritans*).
- [0078] Los hemípteros incluyen, por ejemplo, *Cimicidae* o por ejemplo, la chinche común (*Cimex lectularius*); *Triatominae spp.* incluyendo triatomídeos también conocidos como vinchucas; por ejemplo *Rhodnius prolixus* y *Triatoma spp.*
- 55 [0079] En general, moscas, pulgas, piojos, mosquitos, jejenes, ácaros, garrapatas y helmintos causan enormes pérdidas a los sectores de la ganadería y animales de compañía. Los parásitos artrópodos también son una molestia para los seres humanos y pueden portar organismos causantes de enfermedades en humanos y animales.
- 60 [0080] Numerosas otras plagas de invertebrados parasitarios son conocidos en la técnica, y también se contemplan para ser tratados por los compuestos de la invención. Estos se enumeran en gran detalle en Medical and Veterinary Entomology, D.S. Kettle, John Wiley & Sons, Nueva York y Toronto; Control of Arthropod Pests of Livestock: A review of Technology, R.O. Drummand, J.E., y George S.E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Florida.

[0081] En particular, los compuestos de la invención son especialmente eficaces contra ectoparásitos incluyendo *Stomoxys calcitrans* (mosca de establo); garrapatas, tales como *Ixodes spp.*, *Boophilus spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Dermacentor spp.*, *Hyalomma spp.* y *Haemaphysalis spp.*; y pulgas, tales como *Ctenocephalides felis* (pulga del gato) y *Ctenocephalides canis* (pulga del perro).

[0082] Los compuestos de la invención también pueden ser eficaces contra ectoparásitos, incluyendo: moscas tales como *Haematobia (Lyperosia) irritans* (mosca del cuerno), *Simulium spp.* (mosca negra), *Glossina spp.* (moscas tse-tsé), *Hydrotaea irritans* (mosca de la cabeza), *Musca autumnalis* (mosca de la cara), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Morellia simplex* (mosca de sudor), *Tabanus spp.* (mosca del caballo), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (moscarda verde), *Calliphora spp.* (mosca azul), *Protophormia spp.*, *Oestrus ovis* (mosca bot nasal), *Culicoides spp.* (mosquitos), *Hippobosca equina*, *Gastrophilus intestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* y *Gastrophilus nasalis*; piojos, tales como *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *spiniger Heterodoxus*, *Lignonathus setosus* y *Trichodectes canis*; garrapatas de ovinos, tales como *Melophagus ovinus*; y ácaros tales como *Psoroptes spp.*, *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella spp.*, *Notoedres cati*, *Trombicula spp.* y *Otodectes Cyanotis* (ácaros del oído).

[0083] Se pueden administrar otros compuestos o agentes biológicamente activos al mismo o diferente tiempo que los compuestos de la invención. Dichos compuestos, por ejemplo, pueden ser agentes adjuntos útiles en las composiciones de la invención. Como se indica más adelante, dichos compuestos biológicamente activos pueden estar incluidos en una composición de compuestos de la invención. Dichos compuestos biológicamente activos para usar en la presente invención incluyen plaguicidas de organofosfato. Esta clase de plaguicidas presenta una actividad muy amplia como insecticidas y, en ciertos casos, actividad antihelmíntica. Los plaguicidas de organofosfato incluyen, por ejemplo, dicrotofós, terbufós, dimetoato, diazinón, disulfotón, triclorfón, azinfós-metil, clorpirifós, malatión, oxidemetón-metil, metamidofós, acetato, etil-paratión, metil-paratión, mevinfós, forato, carbofenotión y fosadona. También se contempla que las composiciones de compuestos de la invención incluyan plaguicidas de tipo carbamato, incluyendo, por ejemplo, carbarilo, carbofurano, aldicarb, molinato, metomilo, carbofurano, etc., así como combinaciones con los plaguicidas de tipo organocloro. Se contempla además que las composiciones de compuestos de la invención incluyan combinaciones con plaguicidas biológicos, incluyendo repelentes, las piretrinas (así como variaciones sintéticas de las mismas, por ejemplo, aletrina, resmetrina, permetrina y tralometrina) y nicotina, que se emplea a menudo como un acaricida. Otras combinaciones contempladas son aquéllas con plaguicidas variados que incluyen: *Bacillus thuringiensis*, clorobencilato, formamidinas (por ejemplo, amitraz), compuestos de cobre (por ejemplo, hidróxido de cobre y oxiclورو-sulfato cúprico), ciflutrina, cipermetrina, dicofol, endosuifano, esfenvalerato, fenvalerato, lambda-cihalotrina, metoxiclor y azufre.

[0084] Son de interés los compuestos o agentes biológicamente activos adicionales seleccionados entre antihelmínticos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, avermectinas (por ejemplo, ivermectina, moxidectina y milbemicina), benzimidazoles (por ejemplo, albendazol y triclabendazol), salicilanilidas (por ejemplo, closantel y oxiclozanida), fenoles sustituidos (por ejemplo, nitroxinilo), pirimidinas (por ejemplo, pirantel), imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol) y praziquantel.

[0085] Otros compuestos o agentes biológicamente activos útiles en las composiciones de los compuestos de la invención para el presente uso pueden ser seleccionados de entre agentes reguladores del crecimiento de insectos (IGRs; del inglés, Insect Growth Regulators) y análogos de hormonas juveniles (JHAs; del inglés, Juvenile Hormone Analogues), tales como diflubenzurón, triflumurón, fluazurón, ciromazina, metopreno, etc., proporcionándose de este modo un control tanto inicial como prolongado de los parásitos (en todas las fases del desarrollo del insecto, incluyendo los huevos) sobre el sujeto animal, así como dentro del entorno del sujeto animal.

[0086] Son de interés los compuestos o agentes biológicamente activos seleccionados de la clase avermectina de compuestos antiparasitarios. Como se indicó anteriormente, la familia avermectina de compuestos incluye agentes antiparasitarios muy potentes conocidos por ser útiles contra un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en los mamíferos.

[0087] Un compuesto preferido para uso dentro del alcance de la presente invención es la ivermectina. La ivermectina es un derivado semisintético de la avermectina y se produce generalmente como una mezcla de al menos 80% de 22,23-dihidroavermectina B<sub>1a</sub> y menos de 20% de 22,23-dihidroavermectina B<sub>1b</sub>. La ivermectina se describe en la Patente de Estados Unidos No. 4.199.569.

[0088] La abamectina es una avermectina que se describe como avermectina B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub> en la Patente de Estados Unidos No. 4.310.519. La abamectina contiene al menos 80% de avermectina B<sub>1a</sub> y no más de 20% de avermectina B<sub>1b</sub>.

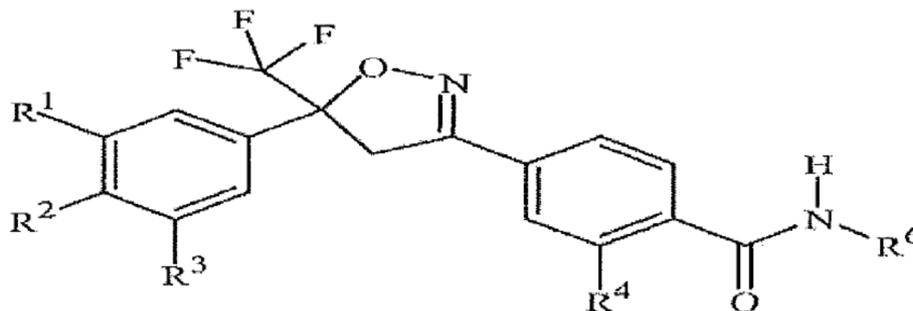
- [0089] Otra avermectina preferida es la doramectina, también conocida como 25-ciclohexil-avermectina B<sub>1</sub>. En la Patente de Estados Unidos No. 5.089.480 se describen la estructura y la preparación de la doramectina.
- 5 [0090] Otra avermectina preferida es la moxidectina. La moxidectina, también conocida como LL-F28249 alfa, es conocida por la Patente de Estados Unidos No. 4.916.154.
- [0091] Otra avermectina preferida es la selamectina. La selamectina es monosacárido de 25-ciclohexil-25-des(1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)-avermectina B<sub>1</sub>.
- 10 [0092] La milbemicina, o B41, es una sustancia que se aísla del caldo de fermentación de una cepa de *Streptomyces* que produce milbemicina. En las Patentes de Estados Unidos Nos. 3.950.360 y 3.984.564 se describen el microorganismo, las condiciones de fermentación y los procedimientos de aislamiento.
- 15 [0093] La emamectina (4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B<sub>1</sub>), que se puede preparar del modo descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.288.710 y 5.399.717, es una mezcla de dos compuestos homólogos, 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B<sub>1a</sub> y 4"-desoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B<sub>1b</sub>. Se emplea preferiblemente una sal de emamectina. Los ejemplos no restrictivos de sales de emamectina que se pueden utilizar en la presente invención incluyen las sales descritas en la Patente de Estados Unidos No. 5.288.710, por ejemplo, sales derivadas del ácido benzoico, ácido benzoico sustituido, ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido maleico, y similares. Lo más preferiblemente, la sal de emamectina usada en la presente invención es benzoato de emamectina.
- 20 [0094] La eprinomectina se conoce químicamente como 4"-epi-acetilamino-4"-desoxi-avermectina B<sub>1</sub>. La eprinomectina se desarrolló específicamente para ser utilizado en todas las clases de ganado y grupos de edad. Fue la primera avermectina en mostrar una actividad de amplio espectro contra endoparásitos y ectoparásitos, a la vez que también deja residuos mínimos en carne y leche. Tiene la ventaja adicional de ser muy potente cuando se administra tópicamente.
- 25 [0095] Las composiciones de compuestos de la invención para el presente uso comprenden opcionalmente combinaciones de uno o más de los compuestos antiparasitarios siguientes: compuestos de imidazo[1,2-b]piridazina, como los descritos por la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2005/0182059 A1; compuestos de 1-(4-mono- y di-halometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol, como los descritos por la Patente de Estados Unidos No. 7.361.689; derivados de trifluorometanosulfonilida-oxima-éter, como los descritos por la Patente de Estados Unidos No. 7.312.248; y derivados de n-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida y n-[(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida, como los descritos por la Publicación de Solicitud de Patente PCT WO 2006/135648.
- 30 [0096] Las composiciones pueden comprender además un anti-tremátodo. Los anti-tremátodos adecuados incluyen, por ejemplo, triclabendazol, fembendazol, albendazol, clorsulón y oxibendazol. Se entenderá que las combinaciones anteriores pueden incluir además combinaciones de compuestos activos antibióticos, antiparasitarios y anti-tremátodo.
- 35 [0097] Además de las combinaciones anteriores, también se contempla usar las composiciones con otros remedios para la salud de los animales, tales como oligoelementos, antiinflamatorios, agentes antiinfectivos, hormonas, preparaciones dermatológicas, incluyendo antisépticos y desinfectantes, y productos inmunobiológicos, tales como vacunas y antisueros para la prevención de una enfermedad.
- 40 [0098] Por ejemplo, dichos agentes antiinfectivos incluyen uno o más antibióticos que opcionalmente se administran conjuntamente durante el tratamiento usando los procedimientos de la invención, por ejemplo, en una composición combinada y/o en formas de dosificación independientes. Los antibióticos conocidos en la técnica adecuados para este fin incluyen, por ejemplo, los enumerados a continuación.
- 45 [0099] Un antibiótico útil es el florfenicol, también conocido como D-(treo)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Otro compuesto antibiótico preferido es el D-(treo)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-difluoroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Otro antibiótico útil es el tianfenicol. En las Patentes de Estados Unidos Nos. 4.311.857, 4.582.918, 4.973.750, 4.876.352, 5.227.494, 4.743.700, 5.567.844, 5.105.009, 5.382.673, 5.352.832 y 5.663.361 se describen procesos para la fabricación de estos compuestos antibióticos, y productos intermedios útiles en tales procesos. Se han descrito otros compuestos análogos y/o profármacos de florfenicol, y dichos compuestos análogos pueden ser también empleados en las composiciones y procedimientos de la presente invención (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nos. 7.041.670 y 7.153.842).
- 50 [0100] Otro compuesto antibiótico útil es la tilmicosina. La tilmicosina es un antibiótico macrólido que se define químicamente como 20-dihidro-20-desoxi-20-(cis-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-desmicosina y es descrito en la Patente de Estados Unidos No. 4.820.695.
- 55 [0100] Otro compuesto antibiótico útil es la tilmicosina. La tilmicosina es un antibiótico macrólido que se define químicamente como 20-dihidro-20-desoxi-20-(cis-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-desmicosina y es descrito en la Patente de Estados Unidos No. 4.820.695.
- 60

- [0101] Otro antibiótico útil es la tulatromicina. La tulatromicina puede ser preparada de acuerdo con los procedimientos expuestos en la Patente de Estados Unidos No. 6.825.327.
- 5 [0102] Otros antibióticos incluyen las cefalosporinas, tales como, por ejemplo, ceftiofur, cefquinoma, etcétera. La concentración de la cefalosporina en la formulación de la presente invención varía opcionalmente entre aproximadamente 1 mg/ml y 500 mg/ml.
- 10 [0103] Otro antibiótico útil incluye las fluoroquinolonas, tales como, por ejemplo, enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin y marbofloxacin. En el caso del enrofloxacin, se puede administrar en una concentración de aproximadamente 100 mg/ml. El danofloxacin puede estar presente en una concentración de aproximadamente 180 mg/ml.
- 15 [0104] Otros antibióticos macrólidos útiles incluyen compuestos de la clase de los cetólidos, o, más específicamente, los azálidos. Dichos compuestos se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos. 6.514.945, 6.472.371, 6.270.768, 6.437.151, 6.271.255, 6.239.112, 5.958.888, 6.339.063 y 6.054.434.
- 20 [0105] Otros antibióticos útiles incluyen las tetraciclinas, particularmente clortetraciclina y oxitetraciclina. Otros antibióticos pueden incluir  $\beta$ -lactamas, tales como penicilinas, por ejemplo, penicilina, ampicilina y amoxicilina, o una combinación de amoxicilina con ácido clavulánico u otros Inhibidores de beta-lactamasa.
- [0106] El medicamento puede ser administrado en una forma de liberación controlada en formulaciones de liberación lenta oralmente administradas.
- 25 [0107] Una composición parasiticida comprende típicamente una mezcla de un compuesto de la invención, un N-óxido o una sal del mismo, con uno o más portadores farmacéutica o veterinariamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares seleccionados con respecto a la prevista vía de administración (oral) y de acuerdo con la práctica estándar. Además, se selecciona un portador adecuado basándose en la compatibilidad con los uno o más ingredientes activos en la composición, incluyendo consideraciones tales como la estabilidad relativa al pH y el contenido de humedad. Por lo tanto, es interesante una composición para proteger a un animal de una plaga de parásitos invertebrados que comprende una cantidad parasitariamente eficaz de un compuesto de la invención y al menos un portador.
- 30 [0108] Se ha descubierto que los compuestos de la invención presentan unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas sorprendentemente favorables que proporcionan disponibilidad sistémica a partir de la administración oral y la ingestión. Por lo tanto, después de la ingestión por el animal que va a resultar protegido, las concentraciones parasiticidamente eficaces de compuestos de la invención en el torrente sanguíneo protegen al animal tratado de plagas chupadoras de sangre, tales como pulgas, garrapatas y piojos. Por lo tanto, es de interés una composición para proteger a un animal de una plaga de parásitos invertebrados en una forma para administración oral (es decir, que comprende, además de una cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de la invención, uno o más portadores seleccionados de entre aglutinantes y cargas adecuados para administración oral y portadores para concentrados de pienso).
- 35 [0109] Para administración oral en forma de disoluciones (la forma más fácilmente asequible para absorción), emulsiones, suspensiones, pastas, geles, cápsulas, comprimidos, bolos, polvos, gránulos, y bloques de pienso/agua/preparación salina y retención en el rumen, se puede formular un compuesto de la invención con aglutinantes/cargas conocidos en la técnica por ser adecuados para composiciones para administración oral, tales como azúcares y derivados de azúcar (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol), almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata), celulosa y derivados (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y etilhidroxicelulosa), derivados proteicos (por ejemplo, zeína y gelatina) y polímeros sintéticos (por ejemplo, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona).
- 40 [0110] Si se desea, se pueden añadir lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), agentes disgregantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, agar y ácido alginico) y colorantes o pigmentos. Las pastas y los geles también contienen a menudo adhesivos (por ejemplo, goma arábica, ácido alginico, bentonita, celulosa, goma xantana y silicato coloidal de magnesio y aluminio) para ayudar a mantener la composición en contacto con la cavidad oral y evitar que sea fácilmente expulsada.
- 50 [0111] Una realización preferida es una composición formulada en un producto masticable y/o comestible (por ejemplo, un obsequio masticable o un comprimido comestible). Dicho producto tendría idealmente un sabor, una textura y/o un aroma preferidos por el animal que se va a proteger, con objeto de facilitar la administración oral del compuesto de la invención.
- 55 [0112] Si las composiciones parasiticidas están en forma de concentrados de pienso, el portador se selecciona típicamente entre pienso de alto rendimiento, cereales de pienso y concentrados proteicos. Dichas composiciones que contienen concentrados de pienso pueden comprender, además de los ingredientes activos parasiticidas, aditivos que promuevan la
- 60

salud o el desarrollo del animal, la mejora de la calidad de la carne de animales de sacrificio o en cualquier caso útiles en la cría de animales. Estos aditivos pueden incluir, por ejemplo, vitaminas, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes bacteriostáticos, agentes fungistáticos, agentes coccidiostáticos y hormonas.

- 5 [0113] Las formulaciones para el uso de esta invención pueden incluir un antioxidante, tal como hidroxitolueno butilado (BHT; del inglés, butylated hydroxytoluene). El antioxidante está generalmente presente en cantidades de 0,1-5% (peso/volumen). Algunas de las formulaciones requieren un agente solubilizante, tal como ácido oleico, para disolver el agente activo, particularmente si se incluye spinosad.
- 10 [0114] Se pueden emplear otros sistemas de liberación para compuestos farmacéuticos relativamente hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de liberación para fármacos hidrófobos. Además, si es necesario, se pueden emplear disolventes orgánicos tales como el dimetilsulfóxido.
- 15 [0115] La tasa de aplicación requerida para un control eficaz de la plaga de invertebrados parasitarios (es decir, "la cantidad plaguicidamente eficaz") dependerá de factores, tales como la especie de la plaga de invertebrados parasitarios que se va a controlar, el ciclo vital de la plaga, la fase vital, su tamaño, su localización, el momento del año, la cosecha o animal huésped, la conducta alimentaria, la conducta de apareamiento, la humedad ambiental, la temperatura, y similares. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad plaguicidamente eficaz necesaria para el nivel deseado de control de la plaga de invertebrados parasitarios.
- 20 [0116] En general, para uso veterinario, se administra un compuesto de la invención o una composición de compuestos de la invención en una cantidad plaguicidamente eficaz a un animal, en particular un animal homeotermo, que va a ser protegido de plagas de invertebrados parasitarios. Una cantidad plaguicidamente eficaz es la cantidad de ingrediente activo necesaria para alcanzar un efecto observable que disminuye la presencia o actividad de la plaga de invertebrados parasitarios objetivo. Un experto en la técnica entenderá que la dosis plaguicidamente eficaz puede variar en cuanto a los diferentes compuestos y composiciones útiles para el uso de la presente invención, el efecto y la duración plaguicidas deseados, la especie de la plaga de invertebrados parasitarios objetivo, el animal que se va a proteger, el modo de aplicación y similares, y la cantidad necesaria para alcanzar un resultado concreto puede determinarse a través de una sencilla experimentación.
- 25 [0117] Para administración oral a animales, una dosis de un compuesto de la presente invención administrado en intervalos adecuados varía típicamente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del animal.
- 30 [0118] Los intervalos adecuados para la administración de compuestos de la presente invención a animales varían de aproximadamente una vez al día a aproximadamente una vez al año. Son de interés los intervalos de administración que varían de aproximadamente una vez a la semana a aproximadamente una vez cada 6 meses. Son de particular interés los intervalos de administración mensuales (es decir, administrar el compuesto al animal una vez al mes).
- 35 [0119] Los ensayos siguientes demuestran la eficacia del control de compuestos de la fórmula siguiente sobre plagas específicas. La "eficacia del control" representa la inhibición del desarrollo (incluyendo la mortalidad) de plagas de invertebrados parasitarios que causa una alimentación significativamente reducida. Sin embargo, la protección por control de plagas proporcionada por los compuestos no se limita a estas especies. Véanse las Tablas A y B de índices para las descripciones de compuestos. Los compuestos 7-10 se incluyen únicamente por referencia.
- 40
- 45

TABLA A DEL ÍNDICE



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	pf (°C)
1	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> (2-piridinilo)	67-69
2	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	*
3	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O) NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	*
4	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	*
5	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(O)CH <sub>3</sub>	*
6	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*
7	Cl	H	Cl	F	CH <sub>2</sub> (2-piridinilo)	*
8	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	*
9	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	(R)- CH(CH <sub>3</sub> )C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	*
10	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*

\*Véase la Tabla B del índice para los datos de <sup>1</sup>H RMN

#### TABLA B DEL ÍNDICE

Compuesto	Datos de <sup>1</sup> H RMN (solución de CDCl <sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario) <sup>a</sup>
2	δ 7,52 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 6,20 (br s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).
3	δ 7,43-7,54 (m, 6H), 6,99 (br t, 1H), 6,75 (br t, 1H), 4,21 (d, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,47 (s, 3H).
4	δ 7,51 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 5,74 (br d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,3 (d, 3H).
5	δ 7,5 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,84 (br s, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).
6	δ 7,5 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,58 (br s, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).
7	δ 8,6 (d, 1H), 8,2 (t, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,7 (dt, 1H), 7,6-7,4 (m, 5H), 7,3 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,8 (d, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,7 (d, 1H).
8	δ 7,5 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 5,75 (br s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).
9	δ 7,36-7,51 (m, 7H), 6,85 (dd, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,51 (d, 3H).
10	δ 7,5 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,71 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,69 (s, 6H).

<sup>a</sup>datos de <sup>1</sup>H RMN están en ppm de campo abajo de tetrametilsilano. Los acoplamientos se designan por (s)-singlete, (d)-doblete, (t)-triplete, (q)-cuatriplete, (dd)-doblete de dobletes, (dt)-doblete de tripletes, (br)-picos amplios, (m)-multiplete.

- 5 [0120] En la Publicación de Patente PCT WO 2005/085216 se describen procedimientos para preparar los compuestos enumerados en la Tabla A de índices.

#### EJEMPLOS BIOLÓGICOS DE LA INVENCION

##### 10 ENSAYO A

- 15 [0121] Para evaluar el control de la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*), se administró oralmente un compuesto de ensayo en una cantidad de 10 mg/kg solubilizado en propilenglicol/glicerol formal (60:40) a un ratón CD-1® (macho de aproximadamente 30 g, obtenido de Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, Estados Unidos). Dos horas después de la administración oral del compuesto de ensayo, se aplicaron aproximadamente de 8 a 16 pulgas adultas a cada ratón. A continuación, se evaluó la mortalidad de las pulgas 48 horas después de la aplicación de las pulgas al ratón.

- 20 [0122] De los compuestos examinados, los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 50%: 1, 2, 3 y 4.

##### 20 ENSAYO B

- 25 [0123] Para evaluar el control de la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*), se administró oralmente un compuesto de ensayo en una cantidad de 10 mg/kg solubilizado en propilenglicol/glicerol formal (60:40) a un ratón CD-1® (macho de aproximadamente 30 g, obtenido de Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, Estados Unidos). Veinticuatro

horas después de la administración oral del compuesto de ensayo, se aplicaron aproximadamente de 8 a 16 pulgas adultas a cada ratón. A continuación, se evaluó la mortalidad de las pulgas 48 horas después de la aplicación de las pulgas al ratón.

- 5 **[0124]** De los compuestos examinados, los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 20%: 1, 2 y 3. Los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 50%: 2 y 3.

ENSAYO C (referencia)

- 10 **[0125]** Para evaluar el control de la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*), se administró subcutáneamente un compuesto de ensayo en una cantidad de 10 mg/kg solubilizado en propilenglicol/glicerol formal (60:40) a un ratón CD-1® (macho de aproximadamente 30 g obtenido de Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, Estados Unidos). Dos horas después de la administración del compuesto de ensayo, se aplicaron aproximadamente de 8 a 16 pulgas adultas a cada ratón. A continuación, se evaluó la mortalidad de las pulgas, 48 horas después de la aplicación de las pulgas al ratón.

- 15 **[0126]** De los compuestos examinados, los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 20%: 1, 2 y 3. Los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 50%: 1 y 3.

ENSAYO D

- 20 **[0127]** Para evaluar el control de la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*), se solubilizó un compuesto de ensayo en propilenglicol/glicerol formal (60:40) y a continuación se diluyó en sangre bovina hasta una tasa de ensayo final de 30 ppm. Se introdujo la sangre tratada en un tubo y se cubrió el fondo del tubo con una membrana. Se dejó que aproximadamente 10 pulgas adultas del gato se alimentaran de la sangre tratada a través de la membrana. A continuación, se evaluó la mortalidad de las pulgas adultas 72 horas más tarde.

- 25 **[0128]** De los compuestos examinados, los siguientes compuestos dieron lugar a una mortalidad de al menos 50%: 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de un compuesto seleccionado entre los siguientes:  
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-(2-piridinilmetil)benzamida;  
 5 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]benzamida;  
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metiltio)etil]benzamida;  
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfinil)etil]benzamida;  
 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[2-(metilsulfonyl)etil]benzamida; y  
 10 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-2-metil-N-[1-metil-3-(metiltio)propil]benzamida;
- o un N-óxido o sal de los mismos;  
 en la fabricación de un medicamento para proteger un animal de una plaga de invertebrados parasitarios, en el que el medicamento es una forma de dosificación oral.
- 15 2. Uso, según la reivindicación 1, en el que el animal a proteger es ganado.
3. Uso, según la reivindicación 1, en el que el animal a proteger es un animal canino.
4. Uso, según la reivindicación 1, en el que el animal a proteger es un felino.
- 20 5. Uso, según la reivindicación 1, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un ectoparásito.
6. Uso, según la reivindicación 1, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es un artrópodo.
- 25 7. Uso, según la reivindicación 1, en el que la plaga de invertebrados parasitarios es una mosca, mosquito, ácaro, garrapata, piojo, pulga, hemíptero o larva.
8. Uso, según la reivindicación 7, en el que el animal a proteger es un gato o un perro y la plaga de invertebrados parasitarios es una pulga, garrapata o ácaro.
- 30 9. Uso, según la reivindicación 1, en el que el medicamento es para administración por vía oral dos veces al año.
10. Uso, según la reivindicación 1, en el que el medicamento es para administración por vía oral una vez al mes.
- 35 11. Uso, según la reivindicación 1, en el que el medicamento es para administración por vía oral dos veces al mes.
12. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es para administración en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del animal.
- 40 13. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es para administración en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del animal.