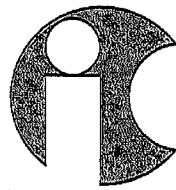




No. 14-115927- -00000-0000

Fecha: 2014-05-29 10:50:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN ARIL PIRAZOL Y
UN IMIDAZOL SUSTITUIDO, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE MERIAL LIMITEDDOMICILIO DULUTH, GEORGIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 14-115927- -00000-0000

Fecha: 2014-05-29 10:50:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

ro de radicación

C

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/065462	Fecha 2012/11/16
Publicación Internacional No.		WO 2013/074892 A1	Fecha 2013/05/23
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN ARIL PIRAZOL Y UN IMIDAZOL SUSTITUIDO, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/415, A61K 031/4164, A61K 045/006, A61P 033/014			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
MERIAL LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		30096, Estados Unidos de América.	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		Duluth,	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Georgia	Estado de Delaware
		Estados Unidos de América.	Estados Unidos de América.
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MENG		Charles, Q.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	Georgia	Johns Creek	7158 Belcrest Drive, Johns Creek, Georgia 30097, Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN		Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. U.S.A		US	61/560,969
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2011/11/17

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0056011 N° 14-0055992	Fecha 2014/05/28 Fecha 2014/05/28
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i> <i>TP #23555</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

MMSIMMSINCAID-AF265934WPC14306

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 157 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 25 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de MERIAL LIMITED. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales a 10 por \$465.000.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2013/074892 A1

(43) International Publication Date
23 May 2013 (23.05.2013)

(51) International Patent Classification:

A61K 31/415 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) A61P 33/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/065462

(22) International Filing Date:

16 November 2012 (16.11.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/560,969 17 November 2011 (17.11.2011) US

(71) Applicant: Merial Limited [US/US]; 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096 (US).

(72) Inventor: Meng, Charles, Q.; 7158 Belcrest Drive, Johns Creek, GA 30097 (US).

(74) Agent: Jarecki-Black, Judy; 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING AN ARYL PYRAZOLE AND A SUBSTITUTED IMIDAZOLE, METHODS AND USES THEREOF

(57) Abstract: This invention relates to compositions for combating parasites in animals, comprising 1-arylpyrazole compounds in combination with substituted imidazole compounds. This invention also provides for an improved methods for eradicating, controlling, and preventing parasite infestation in an animal comprising administering the compositions of the invention to an animal in need thereof.



WO 2013/074892 A1

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN ARIL PIRAZOL Y UN IMIDAZOL

SUSTITUIDO, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones
 5 veterinarias que comprenden 1-arilpirazoles en combinación
 con otros agentes activos para erradicar ectoparásitos o
 endoparásitos; el uso de estas composiciones contra
 ectoparásitos o endoparásitos, y métodos para prevenir o
 tratar infestaciones parasíticas de animales que comprenden
 10 administrar la composición inventiva de la invención al
 animal. En una modalidad, la combinación es un 1-arilpirazol
 con un imidazol sustituido que exhibe estabilidad mejorada, y
 un equipo para tratar o prevenir infestaciones parasíticas en
 animales, que comprende por lo menos un 1-arilpirazoles y por
 15 lo menos un imidazol sustituido en un solo recipiente de uso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los animales tales como mamíferos y aves son
 frecuentemente susceptibles a infestaciones/infecciones de
 parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales
 20 como insectos y endoparásitos tales como filarias y otros
 gusanos. Los animales domesticados, tales como gatos y
 perros, son frecuentemente infestados con uno o más de los
 siguientes ectoparásitos:

- pulgas (*Ctenocephalides* spp., tal como
 25 *Ctenocephalides felis* y los similares),

- garrapatas (*Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. y los similares),
- ácaros (*Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp. y los similares),
- 5 - piojos (*Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Lignonathus* spp. y los similares),
- mosquitos (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. y los similares) y
- moscas (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys*
- 10 spp., *Dematobia* spp., *Coclyomia* spp. y los similares).

Las pulgas son un problema particular debido a que no solo afectan adversamente la salud del animal o humano, sino también causan una gran cantidad de estrés psicológico. Por otra parte, las pulgas también son vectores de agentes

15 patogénicos en animales, tales como solitaria del perro (*Dipylidium caninum*) y humanos.

Similarmente, las garrapatas también son perjudiciales a la salud física y psicológica del animal o humano. Sin embargo, el problema mucho más serio asociado con

20 las garrapatas es que son el vector de agentes patogénicos en tanto humanos como animales. Las principales enfermedades que son causadas por garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* spp.) y rickettsiosis

25 (también conocida como fiebre manchada de la Montaña Roca).

Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el hospedero. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales al hospedero.

Por otra parte, los ácaros y piojos son particularmente difíciles de combatir puesto que hay muy pocas sustancias activas que actúan en estos parásitos y requieren tratamiento frecuente.

De igual manera, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones de parásitos. Por ejemplo, los ganados vacunos son afectados por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy prevalente entre los animales de granja es la garrapata del género *Boophilus*, especialmente aquellas de las especies *microplus* (garrapata del ganado vacuno), *decoloratus* y *annulatus*. Las garrapatas, tales como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar debido a que viven en la pastura donde pastan los animales de granja. Otros parásitos importantes del ganado vacuno y ovejas son listados como sigue:

- moscas que causan miasis tales como *Dermatobia hominis* (conocida como Berne en Brasil) y *Cochlyomia hominivorax* (corónida verde); moscas que causan miasis en ovejas tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como ataque de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y África del Sur). Estas son moscas cuyas larvas constituyen el parásito del animal;

- moscas distintivas, específicamente aquellas cuyo adulto constituye el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos);
- piojos tal como *Linognathus vitulorum*, etc.; y
- 5 - ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

Los 1-arilpirazoles como una clase de químicos son bien conocidos en la técnica y ciertos compuestos en esta clase se han encontrado que son potencialmente activos contra

10 una amplia variedad de plagas y parásitos que son perjudiciales a los animales y las plantas. Por ejemplo, se conocen en la técnica derivados de 1-arilpirazol para prevenir, tratar o controlar infestaciones ectoparasíticas en mamíferos, tales como gatos, perros y ganado. Ciertos 1-

15 arilpirazoles y sus uso contra plagas son descritas en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,963,575; 5,122,530; 5,232,940; 5,236,938; 5,246,255; 5,547,974; 5,567,429; 5,576,429; 5,608,077; 5,714,191; 5,814,652; 5,885,607; 5,567,429; 5,817,688; 5,885,607; 5,916,618; 5,922,885;

20 5,994,386; 6,001,384; 6,010,710; 6,057,355; 6,069,157; 6,083,519; 6,090,751; 6,096,329; 6,124,339; 6,180,798; 6,335,357; 6,350,771; 6,372,774; 6,395,906; 6,413,542; 6,685,954; y 7,468,381, 7,514,561, 7,517,877, 7,759,381 y 7,834,003. Ver también: EP 0 234 119, EP 0 295 117, EP 0 352

25 944, EP 0 500 209, EP 0 780 378, EP 0 846 686 y EP 0 948 485,

todas las cuales son incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

Los compuestos de las familias definidas en estas patentes son extremadamente activos y uno de estos
5 compuestos, 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol, o fipronilo, es particularmente efectivo contra plagas, incluyendo pulgas y garrapatas.

La Patente de los Estados Unidos No. 7,759,381
10 describe ciertos compuestos de 1-arilpirazol que son sustituidos en la posición 5 del anillo pirazol con grupos alquilo o haloalquilo de C₁-C₄. Estos compuestos también se encontraron que son particularmente efectivos contra pulgas y garrapatas.

15 Estos compuestos se dan como que tienen actividad contra un número muy grande de parásitos, que incluyen insectos y ácaros en campos tan variados como la agricultura, salud pública y medicina veterinaria. La enseñanza general de estos documentos indica que estos compuestos activos se
20 pueden administrar por la vía de diferentes rutas: rutas oral, parenteral, percutánea y tópica. La administración tópica comprende, en particular, soluciones para la piel (de vaciado o manchado determinado), rocíos, empapamientos, baños, duchas, chorros, polvos, grasas, champús, cremas, etc.
25 Las soluciones para la piel de tipo vaciado se pueden diseñar

por administración percutánea.

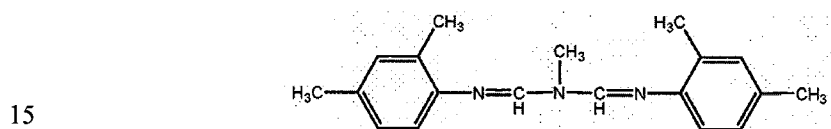
No obstante, la efectividad de ciertos compuestos de arilpirazol en ciertos parásitos, continúa siendo una necesidad para nuevas formulaciones que comprenden 1-
5 arilpirazoles en portadores farmacéuticamente aceptables que exhiben eficacia mejorada contra parásitos.

Otros compuestos que se conocen en la técnica para prevenir, tratar o controlar infestaciones endo- y ectoparasíticas incluyen derivados de milbemicina o
10 avermectina, que son compuestos naturales o semi-sintéticos que contienen un anillo macrocíclico de 16 miembros. Las series de avermectina y milbemicina de los compuestos son agentes antihelmínticos y antiparasísticos potentes contra una amplia variedad de parásitos internos y externos. La
15 avermectinas del producto natural se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 4,310,519 por Albers-Schonberg, y colaboradores, y los compuestos de 22,23-dihidro-avermectina se describen en Chabala y colaboradores, Patente de los Estados Unidos No. 4,199,569. Para una discusión general de
20 avermectinas, que incluyen una discusión de sus usos en humanos y animales, ver "Ivermectin and Abamectin", W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, New York (1989). Las milbemicinas que ocurren naturalmente se describen en Aoki y colaboradores, Patente de los Estados Unidos No. 3,950,360.

25 Otra familia de parasiticidas son las formamidinas

que incluyen pero no están limitadas a amitraz (MITABAN®, Pfizer; POINT-GUARD®, Intervet; PREVENTIC®, Virbac; TAKTIC®, Intervet), clordimeform, cloromebuform, formetanato y formparanato. Amitraz es un acaracida/insecticida bien conocido de la familia formamidina reconocida para ser útil como un agente miticida y para el control de garrapatas. Ver Plumb's Veterinary Drug Handbook (Quinta Edición), ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, página 34, (2005). La familia formamidina de los compuestos se distingue por una porción -

10 N=CR-NR'- característica. El amitraz difiere de otros miembros de la familia formamidina en que hay dos de tales porciones en la molécula. El amitraz tiene la siguiente estructura:



Un problema asociado con las composiciones que comprenden compuestos de formamidina, que incluyen amitraz, es la falta de estabilidad a largo plazo bajo ciertas condiciones. Por ejemplo, el amitraz se ha mostrado que se

20 degrada en soluciones acuosas en ciertos intervalos de pH, como es descrito, por ejemplo, en E. Corta, A. Bakkali, L.A. Berrueta, B. Gallo, F. Vicente, "Kinetics and Mechanism of Amitraz Hydrolysis in Aqueous Media by HPLC and GC-MS", Talanta 48 (1999) 189-199. Algunos degradados de amitraz han

25 mostrado además eficacia pesticida, tal como es descrito, por

ejemplo, en Osborne, M. P., "Actions of Formamidines, Local Anesthetics, Octopamine and Related Compounds Upon the Electrical Activity of Neurohaemal Organs of the Stick Insect (*Carausius morosus*) and Sense Organs of Fly Larvae (*Musca demstica*, *Calliphora erythrocephala*)", Pesticide Biochemistry and Physiology 23, 190-204 (1985).

Por lo tanto, aunque los parasiticidas de formamidina, que incluyen amitraz, tienen utilidad considerable para tratar y prevenir infestaciones parasíticas, hay varios problemas asociados con utilizar amitraz como un parasitocida en un producto farmacéutico veterinario comercial. Estos problemas incluyen: (1) estabilidad insuficiente en ciertos valores de pH: mientras que el amitraz es estable en valores de pH más altos, el amitraz tiende a hidrolizarse a través del tiempo a intervalos de pH comúnmente asociados con el uso fisiológico (por ejemplo, pH de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 6.0); (2) el amitraz no es efectivo para el control de pulgas; y (3) las composiciones que comprenden amitraz no pueden proporcionar una vida en anaquel suficientemente a largo plazo en mezclas con algunos agentes antiparasíticos y ciertos portadores. Por ejemplo, las composiciones que contienen amitraz no pueden tener suficiente estabilidad a largo plazo (vida en anaquel) en ciertos sistemas de solvente que son óptimos para otros agentes antiparasíticos con los

cuales se pueden combinar.

Una composición que comprende un 1-aril-pirazol con un compuesto de formamidina, por ejemplo fipronil con amitraz, que exhibe eficacia sinérgica contra
5 ectoparásitos es descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 7,531,186 por Boeckh y colaboradores; sin embargo ciertas modalidades de la composición, donde un 1-arilpirazol y una formamidina están presente conjuntamente en ciertos portadores, no pueden tener una vida en anaquel
10 suficientemente a largo plazo. Una razón posible para la vida en anaquel insuficiente a largo plazo es que el fipronil es estable en un pH de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 6.0, mientras que el amitraz se degradará a este intervalo de pH.

15 Interesantemente, otra familia de compuestos generalmente conocidos como imidazoles sustituidos se ha mostrado que tienen actividad insecticida modesta. Esta clase de compuestos también se conoce para la actividad en los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2. Ver, por ejemplo,
20 Whitlock y colaboradores, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, (2008), 2930-2934 y Whitlock y colaboradores, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, (2009), 3118-3121 con respecto a la actividad agonista parcial de imidazoles sustituidos en los adrenoceptores alfa-1A.

25 La Patente de los Estados Unidos No. 7,417,057 y su

Patente de los Estados Unidos divisional No. 7,767,667 por
Dixson y colaboradores, describe heterociclos pesticidas que
incluyen derivados de imidazol. Los heterociclos pesticidas
de las patentes '057 y '667 se demostraron que son
5 moderadamente activos contra áfidos del algodón en
concentración alta (300 ppm durante 24 horas).

La Patente de los Estados Unidos No. 7,592,362 y su
Patente de los Estados Unidos divisional No. 7,825,149 por
Chubb y colaboradores, describe cientos de compuestos de
10 imidazol que se reportan útiles como parasiticidas aunque
nada de datos en las patentes muestra esto.

El documento WO 2010/020896 por Chubb y
colaboradores, describe una combinación de un imidazol 2-
bencil sustituido, alfa sustituido, un 1-arilpirazol (por
15 ejemplo, fipronil) y opcionalmente un regulador de
crecimiento de insecto (por ejemplo, s-metopreno). Probado en
formulaciones *in vivo* demostró alguna eficacia contra *C.*
felis (es decir, pulgas de gato) hacia 35 días y contra *I.*
ricinus (es decir, garrapata de semilla de ricino) hacia el
20 día 28.

El documento WO 2011/092604 por Chubb y
colaboradores, describe una combinación de miditraz, fipronil
un modificador de ácido y opcionalmente por lo menos un
antioxidante.

25 A pesar del trabajo hecho a la fecha de sintetizar

compuestos para controlar parásitos, permanece una necesidad en la técnica para formulaciones, métodos de almacenamiento y métodos de administración para parasiticidas de animal en una formulación sinérgicamente activa.

5 La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión que tal documento sea disponible como la técnica previa a la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones y
10 formulaciones que comprende un compuesto de 1-arilpirazol en combinación con un compuesto de imidazol sustituido, formulaciones y usos o usos veterinarios de las mismas para el tratamiento o profilaxis de infestaciones parasíticas de animales (ya sea silvestres o domesticados), que incluyen
15 ganado y animales de compañía tales como gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado vacuno, con el objetivo de liberar estos hospederos de parásitos comúnmente encontrados por tales animales.

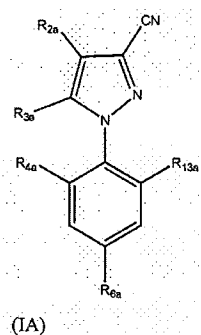
La invención también proporciona métodos para el
20 tratamiento o prevención de infestaciones parasíticas en animales, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un 1-arilpirazol en combinación con por lo menos un compuesto de imidazol sustituido al animal. De manera sorprendente, se ha encontrado que las composiciones inventivas y
25 formulaciones descritas en la presente exhiben estabilidad

superior y eficacia sinérgica contra parásitos perjudiciales durante una duración larga comparada con las composiciones conocidas en la técnica. En particular, la presente invención ha superado sorprendentemente los
 5 problemas asociados con la inestabilidad de una formamidina en solución y los problemas asociados con la inestabilidad de una solución que comprende un 1-arilpirazol y una formamidina.

Las composiciones o formulaciones de la invención
 10 incluyen formulaciones de manchado determinado, de vaciado o rocío y pueden incluir un ectoparasitocida adicional, tal como un regulador de crecimiento de insecto (IGR), un derivado de avermectina o milbemicina, un acaricida, un insecticida piretroide o un antihelmíntico, tales como
 15 bencimidazoles o imidazotiazoles.

Un aspecto de la invención proporciona composiciones que comprenden por lo menos un compuesto de 1-aril-5-alkil o 1-aril-5-haloalkilpirazol de la fórmula (IA)

20

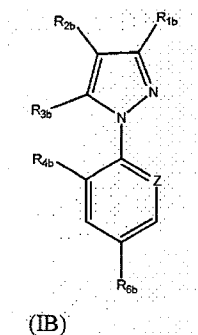


en donde las variables R_{2a} , R_{3a} , R_{4a} , R_{6a} y R_{13a} son como se
 25 definen enseguida, en combinación con un imidazol sustituido

definido después en la presente, un portador veterinariamente aceptable y opcionalmente con por lo menos un inhibidor de cristalización.

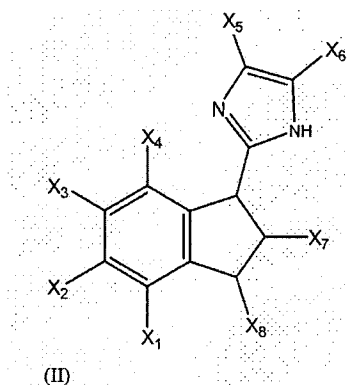
En algunas modalidades, los compuestos de 1-
5 arilpirazol tienen la fórmula (IB) mostrada enseguida, donde las variables R_{2b} , R_{3b} , R_{4b} , R_{6b} y Z se describen enseguida.

10



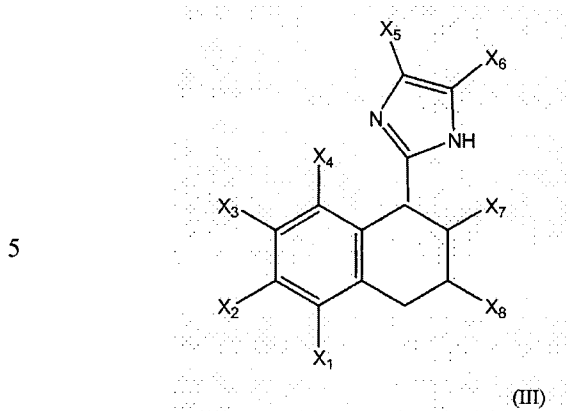
En otras modalidades, los compuestos de imidazol
sustituido en las composiciones de la invención tienen la
fórmula (II) mostrada enseguida, donde las variables X_1 , X_2 ,
15 X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 y X_8 se describen enseguida.

20



En todavía otras modalidades, los compuestos de
imidazol sustituido en las composiciones de la invención
tienen la fórmula (III) mostrada enseguida, donde las
25 variables X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 y X_8 se describen

enseguida.



En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones y métodos que comprenden por lo menos un compuesto de 1-arilpirazol y por lo menos un compuesto de imidazol sustituido en un portador veterinariamente aceptable. Los métodos y composiciones permiten composiciones sinérgicas estables que comprenden compuestos de 1-arilpirazol y compuestos de imidazol sustituido que tienen actividad superior contra parásitos. En algunas modalidades, el compuesto de 1-arilpirazol es fipronil y el compuesto de imidazol sustituido es 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-7-metil-1H-inden-1-ilo). En algunas modalidades, el compuesto(s) de 1-arilpirazol se administra simultáneamente con el compuesto(s) de imidazol sustituido en un portador común.

También se proporcionan composiciones de combinación de 1-arilpirazol e imidazol sustituido estables en ciertos portadores. En algunas modalidades, los portadores incluyen solventes con constantes dieléctricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 que son aceptables

para el uso farmacéutico o veterinario. En otras modalidades, los portadores incluyen solventes apróticos o solventes apróticos polares. En aun otras modalidades, el portador incluye solventes apróticos o solventes apróticos polares con
5 constantes dieléctricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 30.

La invención también proporciona un equipo para el tratamiento o prevención de una infestación parasítica en un animal, que comprende por lo menos un compuesto de 1-
10 arilpirazol en combinación con por lo menos un compuesto de imidazol sustituido en un portador veterinariamente aceptable común y un recipiente.

Por consiguiente, es un objetivo de la invención no abarcar dentro de la invención cualquier producto previamente
15 conocido, proceso para hacer el producto, o método para utilizar el producto previamente conocido tal que los Solicitantes se reservan el derecho y de esta manera describen una renuncia de cualquier producto, proceso o método previamente conocido. Se observa además que la
20 invención no se propone abarcar dentro del alcance de la invención cualquier producto, proceso o elaboración del producto o método para utilizar el producto, que no cumpla la descripción escrita y requerimientos de habilidad de la USPTO (35 U.S.C. § 1 12, primer párrafo) o la EPO (Artículo 83 del
25 EPC), tal que los Solicitantes se reservan del derecho y de

esta manera describen un renuncia de cualquier producto, proceso de elaboración del producto o método para utilizar el producto previamente descrito.

Estas y otras modalidades se describen o son obvias de y abarcadas por, la siguiente Descripción Detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona composiciones y formulaciones novedosas e inventivas que comprenden por lo menos un compuesto de 1-arilpirazol en combinación con uno o más compuesto(s) de imidazol sustituido y un portador o diluyente veterinariamente aceptable. También se proporcionan métodos y usos para el tratamiento o profilaxis de infecciones parasíticas e infestaciones de animales, que comprenden administrar una cantidad efectiva de una composición de la invención al animal. De manera sorprendente, se ha encontrado que las composiciones y formulaciones inventivas descritas en la presente que comprenden un compuesto de 1-arilpirazol en combinación con un compuesto de imidazol sustituido exhiben estabilidad superior y eficacia, incluyendo eficacia sinérgica en algunas modalidades, contra parásitos perjudiciales. En particular, la presente invención ha superado sorprendentemente los problemas asociados con otras formulaciones, tal como la falta de estabilidad a largo plazo de una formamidina en solución y los problemas asociados con

la vida en anaquel insuficiente de una composición que comprende un 1-arilpirazol y una formamidina en ciertos portadores.

La invención incluye por lo menos las siguientes
5 características:

(a) En una modalidad, la invención proporciona composiciones veterinarias novedosas que comprenden por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, junto con un imidazol
10 sustituido de la fórmula (II) o fórmula (III) y un portador o diluyente veterinariamente aceptable, que exhibe actividad superior contra parásitos de animal y estabilidad mejorada;

(b) métodos para el tratamiento o prevención de infestaciones parasíticas en un animal que comprende
15 administrar una cantidad efectiva de una composición que comprende por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, y un imidazol sustituido de la fórmula (II) o fórmula (III), o sales veterinariamente aceptables del mismo, al animal en un
20 portador o diluyente veterinariamente aceptable;

(c) métodos para el tratamiento o prevención de infestaciones parasíticas en animales que comprenden administrar una cantidad efectiva de por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) y por lo menos un imidazol
25 sustituido de la fórmula (II) o fórmula (III), o sales

veterinariamente aceptables del mismo, junto con portadores o diluyentes veterinariamente aceptables, en donde el(los) 1-arilpirazoles y el compuesto(s) de imidazol sustituido se administran simultáneamente;

5 (d) métodos para el tratamiento o prevención de infestaciones parasíticas en animales que comprenden administrar una cantidad efectiva de por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) y por lo menos un imidazol sustituido de la fórmula (II) o fórmula (III), o sales
10 veterinariamente aceptables del mismo, junto con portadores o diluyentes veterinariamente aceptables, en donde el 1-arilpirazol(es) y el compuesto(s) de imidazol sustituido se administran simultáneamente y el 1-arilpirazol(es) y el imidazol(es) sustituido están en portadores separados;

15 (e) métodos para el tratamiento o prevención de infestaciones parasíticas en animales que comprenden administrar una cantidad efectiva de por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) y por lo menos un imidazol sustituido de la fórmula (II) o fórmula (III), o sales
20 veterinariamente aceptables del mismo, junto con portadores o diluyentes veterinariamente aceptables, en donde el 1-arilpirazol(es) y el imidazol(es) sustituido se administran simultáneamente utilizando un recipiente que mantiene el 1-arilpirazol y el imidazol sustituido en un portador común.

25 En esta descripción y en las reivindicaciones, los

términos tales como "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y los similares pueden tener el significado adscrito a estos en la ley de Patentes de los Estados Unidos y pueden significar "incluye", "que incluye",
5 y los similares; "que consiste esencialmente de" o "consiste esencialmente" de igual manera tienen el significado adscrito en la ley de Patentes de los Estados Unidos y el término es de extremo abierto, permitiendo la presencia de más de lo que es citado mientras que las características básicas o
10 novedosas de lo que es citado no se cambie por la presencia de más de lo que es citado, pero excluye modalidades de la técnica previa.

También se observa que en esta descripción y en las reivindicaciones o párrafos, los compuestos de la invención
15 se proponen para incluir todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluyen formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas con hasta 15% en peso de la estructura cristalina) de las mismas.

Definiciones

20 Los términos utilizados en la presente tendrán su significado habitual en la técnica a menos de que sea especificado de otra manera. Las porciones orgánicas mencionadas en las definiciones de las variables de la fórmula (I) o (II) son - similares al término halógeno -
25 términos colectivos para listados individuales de los

miembros del grupo individual. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

El término "animal" se utiliza en la presente para incluir todos los mamíferos, aves y peces y también incluye
5 todos los animales vertebrados, incluyendo humanos. Los animales incluyen, pero no están limitadas a, humanos, gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, venados, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluyen un animal individual en todas las etapas de desarrollo,
10 incluyendo etapas embriónicas y fetales.

El término "alquilo" se refiere a hidrocarburos rectos, ramificados, cíclicos, primarios, secundarios o terciarios, saturados, que incluyen aquellos que tienen 1 a 20 átomos. En algunas modalidades, los grupos alquilo
15 incluirán grupo alquilo de C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 o C_1-C_4 . Ejemplos de alquilo de C_1-C_{10} incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetil-
20 propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo,
25 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-

metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo de C₁-C₄ significa por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

5 Los grupos alquilo cíclicos, que son abarcados por alquilo, se pueden referir como "cicloalquilo" e incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen solos o múltiples anillos condensados. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos de C₄-C₇
10 o C₃-C₄. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y los similares.

Los grupos alquilo y cicloalquilo descritos en la presente pueden ser no sustituidos o sustituidos con una o
15 más porciones seleccionadas del grupo que consiste de alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquil- o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo,
20 sulfamonilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfórico, fosfato, fosfonato o cualquier otro grupo funcional viable que no inhibe la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sea no
25 protegidos, o protegidos como sea necesario, como se conoce

por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene, y colaboradores, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999, incorporada en la presente por referencia.

5 El término "alquenilo" se refiere a cadenas de carbono tanto rectas como ramificadas que tienen por lo menos un enlace doble de carbono-carbono. En algunas modalidades, los grupos alquenilo pueden incluir grupos alquenilo de C₂-C₂₀. En otras modalidades, alquenilo incluye grupos alquenilo
10 de C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄. En una modalidad de alquenilo, el número de enlaces dobles es 1-3, en otra modalidad de alquenilo, el número de enlaces dobles es uno o dos. Otros intervalos de enlaces dobles de carbono-carbono y números de carbono también son contemplados dependiendo de la
15 ubicación de la porción alquenilo en la molécula. Los grupos "alquenilo de C₂-C₁₀" pueden incluir más de un enlace doble en la cadena. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-
20 metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-
25 dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-1-propenilo, 1,2-dimetil-

2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenil, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

"Cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo cíclicos monovalentes de 4 a 10 átomos de carbono, de preferencia 5 a 8 átomos de carbono, que tienen solos o múltiples anillos condensados, los anillos condensados que pueden o no pueden ser cicloalquenilo con la condición que el punto de unión es un átomo de anillo de cicloalquenilo. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, a manera de

ejemplo, ciclopenten-4-ilo, cicloocten-5-ilo y los similares. Los grupos alquenilo y cicloalquenilo pueden ser no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes como son descritos para alquilo en lo anterior.

5 "Alquenilo" se refiere a cadenas de carbono tanto rectas como ramificadas que tienen por lo menos un enlace triple de carbono-carbono. En una modalidad de alquinilo, el número de enlaces triples es 1-3; en otra modalidad de alquinilo, el número de enlaces triples es uno o dos. En
10 algunas modalidades, los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo de C_2-C_{20} . En otras modalidades, los grupos alquinilo pueden incluir grupos alquinilo de C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 o C_2-C_4 . Otros intervalos de enlaces triples de carbono-carbono y números de carbono también son contemplados
15 dependiendo de la ubicación de la porción alquenilo en la molécula. Por ejemplo, el término "alquinilo de C_2-C_{10} " como se utiliza en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 10 átomos de carbono y que contiene por lo menos un enlace
20 triple, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-
25 1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-

ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y los similares.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, el cual es sustituido por uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo haloalquilo de C₁-C₄ incluye, pero no está limitado a, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y los similares.

El término "fluoroalquilo" como se utiliza en la presente se refiere a un alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza con átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo o pentafluoroetilo.

El término "haloalqueno" se refiere a un grupo alqueno, como se define en la presente, el cual es

sustituido por uno o más átomos de halógeno.

El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, como se define en la presente, el cual es sustituido por uno o más átomos de halógeno.

5 "Alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde alquilo es como se define en lo anterior. Similarmente, los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "haloalcoxi", "haloalqueniloxi", "haloalquiniloxi", "cicloalcoxi", "cicloalqueniloxi", "halocicloalcoxi" y "halocicloalqueniloxi" se refieren a los
10 grupos alquenil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, halocicloalquil-O- y halocicloalquenil-O-, respectivamente, en donde alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo
15 y halocicloalquenilo son como se definen en lo anterior. Ejemplos de alcoxi de C₁-C₆ incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butoxi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-
20 dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetil-
25 propoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-

etil-2-metilpropoxi y los similares.

“Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalentes de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas 5 modalidades, los grupos arilo incluyen grupos arilo de C₆-C₁₀. Los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos arilo pueden ser no sustituidos o sustituidos por una o más porciones seleccionadas de 10 halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, 15 cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo, alquinilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquenilsulfinilo, haloalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, 20 alquinilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalquenilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino, di(alquinil)amino o trialquilsililo.

El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo 25 que se enlaza al compuesto de origen a través de un puente de

alquileno diradical, $(-\text{CH}_2-)_n$, donde n es 1-12 y donde "arilo" es como se define en lo anterior.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, de preferencia 1 a 4 heteroátomos o 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente. Tales grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados con la condición que el punto de unión es a través de un átomo de anillo de heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzofuranilo y benzotiofenilo. Los anillos de heteroarilo pueden ser no sustituidos o sustituidos por una o más porciones como son descritas para arilo en lo anterior.

"Heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 3 a 7 miembros o monocíclicos de 4 a 7 miembros; bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno

en el anillo, de preferencia 1 a 4 o 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. El grupo heterocíclico se puede
5 unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo y puede ser no sustituido o sustituido por una o más porciones como son descritas para grupos arilo en lo anterior.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares
10 incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo,
15 tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de
20 tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo y los similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, indolilo,
25 benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo,

quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiraniilo, indoliziniilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiraniilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, 5 furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tales como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y los similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares 10 incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y los similares.

Alcoxicarbonilo se refiere a $-C(=O)-O-$ alquilo, en donde alcoxi es como se define en lo anterior;

Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, 15 bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo como es ilustrado en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones de una sola sustitución a una sustitución de perhalo (por ejemplo como es ilustrado con metilo como clorometilo ($-CH_2Cl$), diclorometilo ($-CHCl_2$), 20 triclorometilo ($-CCl_3$)).

Estereoisómeros y formas polimórficas

Será apreciado por aquellos de habilidad en la técnica que los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden existir y ser aislados como formas 25 ópticamente activas y racémicas. Los compuestos que tienen

uno o más centros quirales, que incluyen un átomo de azufre, se pueden presentar como solos enantiómeros o diastereómeros o como mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Por ejemplo, es bien conocido en la técnica que los compuestos de sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como solos enantiómeros o mezclas racémicas. Además, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, que dan por resultado un número teórico de isómeros ópticamente activos. Donde los compuestos dentro de las composiciones de la invención incluyen centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2º isómeros ópticos. La presente invención abarca los enantiómeros o diastereómeros específicos de cada compuesto así como mezclas de diferentes enantiómeros o diastereómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles descritas en la presente. Las formas ópticamente activas se pueden preparar por, por ejemplo, resolución de las formas racémicas por técnicas de cristalización selectivas, mediante síntesis de precursores ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral o mediante resolución enzimática.

Los compuestos dentro de las composiciones de la presente invención también se pueden presentar en diferentes formas sólidas tales como diferentes formas cristalinas o en

la forma de un sólido amorfo. La presente invención abarca diferentes formas cristalinas así como formas amorfas de los compuestos inventivos.

Además, los compuestos dentro de las composiciones
5 de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los cuales una cierta cantidad estequiométrica de agua o un solvente se asocia con la molécula en la forma cristalina. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la fórmula (I), (II) y (III) también son el objetivo de la invención.

10 Sales

También se contemplan dentro del alcance de la invención sales de ácido o base, donde es aplicable, de los compuestos de la invención proporcionados en la presente.

El término "ácido" contempla todos los ácidos
15 inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como ácidos halhídricos tales como ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos
20 carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílico y ácidos grasos. En una modalidad de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos alifáticos de C₁-C₂₀ saturados o insaturados, de cadena recta o ramificada, que
25 son opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos

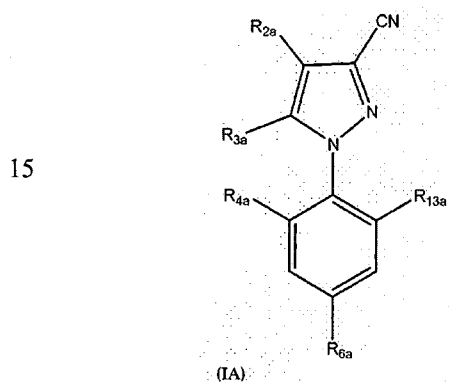
hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos de C_6-C_{12} . Ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, ácidos α -hidroxi tales como ácido glicólico y ácido
5 láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metano sulfónico y ácido salicílico.

Ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido
10 tricarboxílico es ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados farmacéuticamente o veterinariamente aceptables que tienen 4 a 24 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-
15 butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico y ácido lactobiónico.

El término "base" contempla todas las bases
20 inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, que incluyen hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sales de metal alcalino o alcalinotérreo. Las sales formadas con tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metal alcalino y metal alcalinotérreo, que incluyen,
25 pero no limitadas a, como las sales de litio, sodio, potasio,

magnesio o calcio. Las sales formadas con bases orgánicas incluyen el hidrocarburo común y las sales de amina heterocíclicas, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio (NH_4^+), sales de alquil- y dialquilamonio y sales de aminas
5 cíclicas tales como las sales de morfolina y piperidina.

Un aspecto de la invención proporciona una formulación con estabilidad incrementada o eficacia para tratar o prevenir una infestación de un animal con ectoparásitos o endoparásitos que comprenden:
10 una formulación veterinaria que comprende:
(a) un 1-aril-5-alquil o 5-haloalquilpirazol de la fórmula (IA) o una sal veterinariamente aceptable de los mismos,



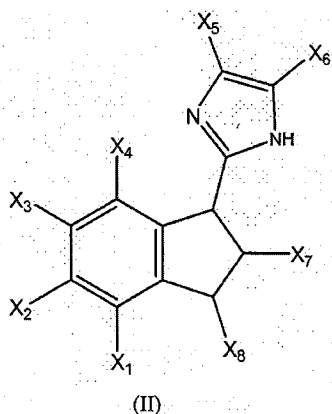
en donde:

- 20 R_{2a} es $-\text{S}(\text{O})_m R_{11a}$;
 R^{3a} es metilo, etilo o haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$;
 R_{4a} es halógeno;
 R_{6a} es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o haloalquilo;
 R_{13a} es halógeno;
 25 R_{11a} es haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; y

m es 0, 1 o 2;

(b) por lo menos un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula general (II) o una sal veterinariamente aceptable del mismo:

5



10

donde

X₁ es H, halógeno o CH₃;

X₂ es H;

15 X₃ es H, CH₃, halógeno, metoxi, amino, alquénilo, alquinilo o etilo;

X₄ es H o CH₃;

X₅ es H o CH₃;

X₆ es H o CH₃;

X₇ es H o CH₃; y

20 X₈ es H;

(c) un portador veterinariamente aceptable; y

(d) opcionalmente un inhibidor de cristalización.

Los compuestos de la fórmula (I) y métodos para preparar los compuestos son descritos, por ejemplo, en las
25 Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,096,329; 6,395,765;

6,685,954; 6,867,229; EP 0 205 1 17 y WO 87/03781, todas de las cuales son incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

Es otro aspecto de la invención proporcionar
5 formulaciones que comprenden compuestos de 1-arilpirazol que exhiben eficacia y/o estabilidad mejorada. Se ha descubierto sorprendentemente que las formulaciones de manchado determinado, de vaciado o rocío de compuestos de 1-arilpirazol en ciertos portadores exhiben estabilidad
10 mejorada y/o eficacia contra ectoparásitos o endoparásitos comparados con las formulaciones de 1-arilpirazoles de la técnica previa.

En una modalidad, el portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable comprende acetona, acetonitrilo,
15 alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), butil diglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de
20 dipropilenglicol, polioxietilen glicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato
25 de butileno, sulfóxido de dimetilo, amidas que incluyen

dimetilformamida y dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos.

En una modalidad de la invención, el portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de la
5 formulación incluye alcoholes de C_1 - C_{10} o ésteres de los mismos (que incluyen acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y los similares), ácidos grasos saturados de C_{10} - C_{18} o ésteres de los mismos, ácidos grasos
10 monoinsaturados de C_{10} - C_{18} o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de ácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo triglicéridos tal como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol,
15 polietilenglicoles de varios grados (PEGs) o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo éster monoetílico de dietilenglicol) o mezclas de los mismos.

En otra modalidad de la invención, el portador puede incluir adipato de diisopropilo, éter monometílico de
20 dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, ácido oleico o una mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

25 En todavía otra modalidad de la invención, el

portador puede incluir triacetina o éter monoetílico de dietilenglicol.

Es un aspecto adicional de la invención proporcionar formulaciones con eficacia aumentada contra
5 ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. La invención también puede ser efectiva contra endoparásitos, cestodos, nemátodos, tales como filarias y lombrices del tracto digestivo de animales y humanos.

10 En otra modalidad de la invención, el portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable es un solvente orgánico comúnmente utilizado en la técnica de formulación. Estos solventes orgánicos se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Sciences, 16^a Edición (1986).
15 Estos solventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o éter monoetílico de dietilenglicol (TRANSCUTOL), adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (CERAPHYL 230), butil diglicol, éter n-butílico de
20 dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona,
25 éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetatos de

alcoholes de C₁-C₁₀, ácidos grasos monoinsaturados de C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, carbonato de propileno, carbonato de butileno o cualquier combinación de los mismos. Estos solventes se pueden complementar por varios excipientes de
5 acuerdo con la naturaleza de las fases deseadas, tales como triglicéridos caprílicos/cápricos de C₈-C₁₀ (ESTASAN o MIGLYOL 812), ácido oleico o propilenglicol.

Se presenta en la presente que los compuestos de 1-aril-5-alquil o 5-haloalquil pirazol son altamente eficaces
10 contra ectoparásitos y proporcionan protección de larga duración contra ectoparásitos de por lo menos 30, por lo menos 40 o por lo menos 60 días. De esta manera, 1-aril-5-alquilo o 5-haloalquil pirazoles de la fórmula (IA) son extremadamente útiles y ofrecen ventajas sustanciales a otros
15 compuestos parasiticidas. Además, se ha descubierto que los compuestos de 1-aril-5-alquil o 5-haloalquil pirazol de la fórmula (IA) son capaces de erradicar parásitos, particularmente pulgas y garrapatas, de animales más rápidamente que otros parasiticidas.

20 Los compuestos de la fórmula (I) y método para preparar los compuestos son descritos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,096,329; 6,395,765; 6,685,954; 6,867,229; EP 0 205 117 y WO 87/03781, todas de las cuales son incorporadas en la presente por referencia en
25 su totalidad.

Es un aspecto de la invención proporcionar formulaciones que comprenden compuestos de 1-arilpirazol que exhiben eficacia o estabilidad mejorada. Se ha descubierto sorprendentemente que las formulaciones de manchado
5 determinado, de vaciado o en rocío de compuestos de 1-arilpirazol en ciertos portadores exhiben estabilidad aumentada o eficacia contra ectoparásitos o endoparásitos comparados con las formulaciones de 1-arilpirazoles de la técnica previa.

10 En una modalidad, el portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable comprende acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), butil diglicol, éter n-butílico de
15 dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona,
20 éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, sulfóxido de dimetilo, amidas que incluyen dimetilformamida y dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos.

25 En una modalidad de la invención, el portador

farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de la formulación incluye alcoholes de C_1 - C_{10} o ésteres de los mismos (que incluyen acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y los similares), ácidos grasos saturados de C_{10} - C_{18} o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados de C_{10} - C_{18} o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo triglicéridos tal como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de varios grados (PEGs) o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo éter monoetílico de dietilenglicol) o mezclas de los mismos.

En otra modalidad de la invención, el portador puede incluir adipato de diisopropilo, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, ácido oleico o una mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

En todavía otra modalidad de la invención, el portador puede incluir triacetina o éter monoetílico de dietilenglicol.

Es un aspecto adicional de la invención

proporcionar formulaciones con eficacia aumentada contra ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. La invención también puede ser efectiva contra endoparásitos, cestodos, nemátodos (tales como filarias) y gusanos redondos del tracto digestivo de animales y humanos.

En otra modalidad de la invención, el portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable es un solvente orgánico comúnmente utilizado en técnica de formulación.

10 Estos solventes orgánicos se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Sciences, 16^a Edición (1986). Estos solventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o éter monoetílico de dietilenglicol,

15 (TRANSCUTOL), adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (CERAPHYL 230), butil diglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, éter

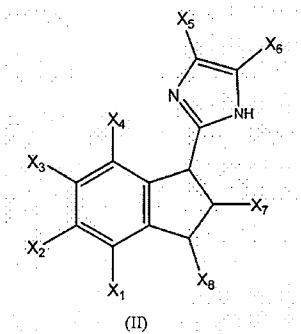
20 monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetatos de alcoholes de C₁-C₁₀, ácidos grasos monoinsaturados de C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, carbonato de propileno, carbonato de

25 butileno, o cualquier combinación de los mismos. Estos

solventes se pueden complementar por varios excipientes de acuerdo con la naturaleza de las fases deseadas, tal como triglicéridos caprílicos/cápricos de C₈-C₁₀ (ESTASAN o MIGLYOL 812), ácido oleico o propilenglicol.

5 Otro aspecto de la invención proporciona una composición que comprende uno o más compuestos de imidazol sustituido de la fórmula (II) o fórmula (III) que exhiben estabilidad aumentada. Ejemplos del imidazol sustituido de la presente invención pueden ser como siguen:

10



15 Tabla 1. Compuestos de Ejemplo de la Fórmula (II)

Cmpd. No.	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈
1	H	H	H	H	H	H	H	H
2	H	H	H	H	H	H	H	H
3	H	H	F	H	H	H	H	H
4	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
5	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
6	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
7	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H

25

5	8	Cl	H	H	H	H	H	H	H
	9	H	H	H	H	H	H	H	H
	10	H	H	Cl	H	H	H	H	H
	11	H	H	Cl	H	H	H	H	H
	12	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H
10	13	H	H	H	H	H	H	H	H
	14	H	H	H	H	H	H	H	H
	15	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
	16	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
	17	H	H	H	H	H	H	H	H
15	18	H	H	H	H	H	H	H	H
	19	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	20	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	21	H	H	I	H	H	H	H	H
	22	H	H	Cl	H	H	H	H	H
20	23	Cl	H	H	H	H	H	H	H
	24	H	H	OCHF ₃	H	H	H	H	H
	25	H	H	OCF ₃	H	H	H	H	H
	26	H	H	NH ₂	H	H	H	H	H
	27	H	H	CH=CH ₂	H	H	H	H	H
25	28	H	H	CH=CHCH ₃	H	H	H	H	H
	29	H	H	C≡CH	H	H	H	H	H
	30	H	H	C≡CCH ₃	H	H	H	H	H
	31	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H
	32	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H

5	5	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	6	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	7	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	8	Cl	H	H	H	H	H	H	H
	9	H	H	H	H	H	H	H	H
10	10	H	H	Cl	H	H	H	H	H
	11	H	H	Cl	H	H	H	H	H
	12	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H
	13	H	H	H	H	H	H	H	H
	14	H	H	H	H	H	H	H	H
15	15	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
	16	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
	17	H	H	H	H	H	H	H	H
	18	H	H	H	H	H	H	H	H
	19	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
20	20	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	21	H	H	I	H	H	H	H	H
	22	H	H	Cl	H	H	H	H	H
	23	Cl	H	H	H	H	H	H	H
	24	H	H	OCHF ₃	H	H	H	H	H
25	25	H	H	OCF ₃	H	H	H	H	H
	26	H	H	NH ₂	H	H	H	H	H
	27	H	H	CH=CH ₂	H	H	H	H	H
	28	H	H	CH=CHCH ₃	H	H	H	H	H
	29	H	H	C≡CH	H	H	H	H	H

5	30	H	H	C≡CCH ₃	H	H	H	H	H
	31	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H
	32	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	33	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H
	34	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
10	35	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
	36	Cl	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	37	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H
	38	H	H	F	H	H	H	H	H
	39	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	40	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	41	H	H	H	H	H	H	H	H

En algunas modalidades, las composiciones comprenden una cantidad veterinariamente efectiva de un imidazol sustituido en combinación con un solvente aprótico polar. Los solventes apróticos y solventes apróticos polares son bien conocidos en la técnica, y la invención proporciona composiciones que comprenden cualquier solvente aprótico o aprótico polar veterinariamente aceptable que proporciona suficiente solubilidad para el compuesto de imidazol sustituido. Los solventes apróticos polares incluyen ésteres de ácido carboxílico, cetonas y éteres arílicos.

En otras modalidades, las composiciones de imidazol sustituido estables de la invención comprenden una cantidad veterinariamente efectiva de uno o más compuestos de imidazol

sustituido y solvente con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30. En algunas modalidades, las composiciones de imidazol sustituido estables de la invención comprenden solventes apróticos que
5 tienen una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30. En aun otras modalidades, las composiciones de imidazol sustituido estables comprenden solventes apróticos polares que tienen una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30.

10 En otras modalidades de la invención, el portador comprende un solvente con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, 2 a aproximadamente 20, 5 a aproximadamente 30, o 10 a aproximadamente 30. El solvente con una constante dieléctricas de aproximadamente 2
15 a aproximadamente 40 es un solvente aprótico o un solvente aprótico polar.

En otras modalidades, el portador comprende uno o más solventes con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 o aproximadamente 3 a
20 aproximadamente 10. En aun otra modalidad, la constante dieléctrica del uno o más solventes es aproximadamente 3.5 a aproximadamente 10. En otra modalidad, la constante dieléctrica del uno o más solventes es aproximadamente 4 a aproximadamente 6.5.

25 En otras modalidades de la invención, el portador

comprende uno o más solventes apróticos con constantes dieléctricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, 2 a aproximadamente 20, 5 a aproximadamente 30, o 10 a aproximadamente 30.

5 En otras modalidades, el portador comprende uno o más solventes apróticos con constantes dieléctricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 o aproximadamente 3 a aproximadamente 10. En aun otra modalidad, la constante dieléctrica del uno o más solventes apróticos es
10 aproximadamente 3.5 a aproximadamente 10. En otra modalidad, la constante dieléctrica del uno o más solventes apróticos es aproximadamente 4 a aproximadamente 6.5.

En otras modalidades de la invención, el portador comprende uno o más solventes apróticos polares con
15 constantes dieléctricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, 2 a aproximadamente 20, 5 a aproximadamente 30 o 10 a aproximadamente 30.

En otras modalidades, el portador comprende uno o más solventes apróticos polares con constantes dieléctricas
20 de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 o aproximadamente 3 a aproximadamente 10. En aun otra modalidad, la constante dieléctrica del uno o más solventes apróticos polares es aproximadamente 3.5 a aproximadamente 10. En otra modalidad, la constante dieléctrica del uno o más
25 solventes apróticos polares es aproximadamente 4 a

aproximadamente 6.5.

En una modalidad, el portador comprende un solo solvente con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30. En aun otra modalidad, el portador
5 comprende una mezcla de dos o más solventes con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30, que puede ser de preferencia aprótica o aprótica polar.

En aun otra modalidad, el portador comprende un solvente con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a
10 aproximadamente 30 en combinación con uno o más solventes que no tienen una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30.

Como es discutido en lo anterior, se ha encontrado que los compuestos de formamidina, y amitraz en particular,
15 no pueden tener suficiente estabilidad a largo plazo en ciertos sistemas de solvente. Por ejemplo, en ciertos sistemas de solvente el amitraz no puede proporcionar una vida en anaquel suficiente para el uso como un producto farmacéutico veterinario comercial. Por lo tanto, las
20 composiciones de imidazol sustituido en portadores que exhiben estabilidad superior son altamente deseadas.

En una modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un imidazol sustituido en combinación con un portador adecuado que es estable durante
25 hasta aproximadamente 2 meses a aproximadamente 50°C. Será

apreciado por aquellos de habilidad en la técnica que una composición estable que comprende un imidazol sustituido, como es descrito en la presente, mostrará menos de aproximadamente 5% de gradación del compuesto de imidazol sustituido en las condiciones indicadas (temperatura y humedad relativa) con relación a la medición inicial de pureza o concentración, como es probado por un método que indica la estabilidad adecuada durante un período dado de tiempo. De preferencia, la estabilidad de una formulación se evalúa por HPLC al medir el cambio en la concentración del activo en la formulación a través del tiempo contra una referencia estándar.

En otra modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un imidazol sustituido que es estable durante por lo menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 50°C. En aun otras modalidades, la invención proporciona una composición que comprende un imidazol sustituido que es estable durante por lo menos aproximadamente 4 meses, por lo menos aproximadamente 5 meses o por lo menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 50°C.

En otra modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de imidazol sustituido que es estable durante por lo menos 3 meses a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa (RH). En aun

otra modalidad, la composición que comprende un compuesto de imidazol sustituido será estable durante por lo menos 6 meses a aproximadamente 40°C y 75% RH. En aun otra modalidad, la composición que comprende un imidazol sustituido será estable durante por lo menos 9 meses a aproximadamente 40°C y 75% RH.

En otra modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un imidazol sustituido que es estable durante por lo menos aproximadamente 12 meses a aproximadamente 25°C y aproximadamente 60% RH. En otras modalidades, la invención proporciona una composición que comprende un imidazol sustituido que es estable durante por lo menos aproximadamente 18 meses, aproximadamente 24 meses o aproximadamente 36 meses a aproximadamente 25°C y aproximadamente 60% RH.

En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones estables que comprenden un imidazol sustituido en combinación con una o más de amidas que incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y los similares; uno o más sulfóxidos que incluyen sulfóxido de dimetilo y los similares; y combinaciones de los mismos.

En una modalidad, el solvente incluye éteres arílicos que incluyen compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácido carboxílico, que incluyen ácidos carboxílicos

alifáticos y aromáticos tales como ésteres de ácido benzoico y compuestos con múltiples grupos carboxilato; cetonas alifáticas, cetonas alifáticas saturadas, cetonas cíclicas o mezclas de los mismos.

5 En otra modalidad, el solvente incluye ésteres de ácido carboxílico de C₁-C₁₀, ésteres de ácido carboxílico de fenilo, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, ésteres alquílicos de C₁-C₄ de ácido benzoico, cetonas alifáticas saturadas de C₁-C₆ y mezclas de los mismos.

10 Ejemplos de ésteres de ácido carboxílico incluyen, pero no están limitados a ésteres alquílicos de C₁-C₂₀ de ácidos alcanoicos. En una modalidad, el solvente incluye ésteres alquílicos de C₁-C₂₀ de ácidos alcanoicos de C₁-C₁₂. En otras modalidades, el solvente incluye ésteres alquílicos de
 15 C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos de C₁-C₁₂, ésteres alquílicos de C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos de C₁-C₁₀, ésteres alquílicos de C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos de C₁-C₆, ésteres alquílicos de C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos de C₁-C₆ o ésteres alquílicos de C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos de C₁-C₄. En varias modalidades, el
 20 solvente incluye ésteres alquílicos de C₁-C₁₂ de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido pentanoico, ácido isobutanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico y los similares.

25 También abarcados por la invención son ésteres

fenílicos y bencílicos de ácidos carboxílicos de alquilo. Otros ésteres de ácido carboxílico incluyen ésteres alquílicos de C_1-C_{20} de ácidos di-carboxílicos y tricarboxílicos que incluyen, pero no limitados a, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido cítrico y los similares.

También son contemplados los ésteres de ácido carboxílico aromáticos, que incluyen ésteres alquílicos de C_1-C_{20} de ácidos carboxílicos aromáticos así como ésteres bencílicos de ácidos carboxílicos aromáticos. Ejemplos no limitantes de ácidos carboxílicos aromáticos incluyen, pero no están limitados a, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido cinámico y los similares.

Las cetonas alifáticas que se pueden utilizar como solventes para formulaciones veterinarias son bien conocidas en la técnica e incluyen, pero no están limitadas a, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil isopropil cetona, 2-butanona, 2-pentanona, 3-pentanona, 2-hexanona, 3-hexanona y los similares.

Los éteres arílicos que se pueden utilizar incluyen, pero no están limitados a, éteres alquil-arílicos de C_1-C_{12} tales como anisol y derivados de anisol, éter etil fenílico (fenetol), éter propil fenílico, éter butil fenílico y los similares.

En aun otra modalidad de la invención, el solvente de las composiciones de imidazol sustituido incluyen alcoxibenceno de de C₁-C₄, ésteres de ácido carboxílico de C₁-C₁₀, ésteres de ácido carboxílico de fenilo, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, cetonas alifáticas saturadas de C₁-C₆, ésteres de C₁-C₄ de ácido benzoico o mezclas de los mismos.

En otras modalidades, el solvente incluye metoxibenceno (4.33), acetato de butilo (5.0), acetato de bencilo (5.0), metil isobutil cetona (13.1), benzoato de etilo (6.02), benzoato de bencilo (4.8), acetato de octilo o mezclas de los mismos. Las constantes dieléctricas se dan en paréntesis.

En una modalidad, el solvente es una mezcla de acetato de butilo y anisol o una mezcla de acetato de butilo y metil isobutil cetona.

En otra modalidad de la invención, el solvente es acetato de octilo. En otra modalidad, el portador comprende una mezcla de acetato de octilo con otro solvente aprótico o con un solvente que tiene una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30. En una modalidad, el solvente será un solvente aprótico polar con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30. En aun otra modalidad, el portador comprende una mezcla de acetato de octilo con uno o más de acetato de butilo, metil isobutil

cetona o anisol.

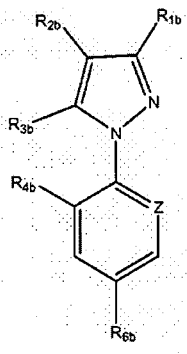
En una modalidad de la invención, el % de solubilidad en [peso/volumen] de imidazol sustituido a temperatura ambiente en el solvente es de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%. En otra modalidad, el % de solubilidad en [peso/volumen] de imidazol sustituido a temperatura ambiente es de aproximadamente 24% a aproximadamente 46%. En aun otras modalidades, el % de solubilidad en [peso/volumen] de imidazol sustituido a temperatura ambiente en el solvente es de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, o aproximadamente 10% a aproximadamente 50%.

Todavía otro aspecto de la invención proporciona una composición para el tratamiento o prevención de una infestación parasítica en un animal que comprende por lo menos uno (es decir uno o más) compuesto(s) de 1-arilpirazol y por lo menos un compuesto(s) de imidazol sustituido en combinación con uno o más portador(es) farmacéuticamente o veterinariamente aceptables y opcionalmente un inhibidor de cristalización, en donde el compuesto(s) de 1-arilpirazol y el compuesto(s) de imidazol sustituido están en el mismo portador.

En una modalidad de la invención, la composición comprende:

(a) compuesto de 1-arilpirazol de la fórmula (IB):

5



(IB)

en el cual:

R_{1b} es alquilo, CN o halógeno;

R_{2b} es S(O)_nR_{14b} o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

R_{14b} es alquilo o haloalquilo;

R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, -NR_{7b}R_{8b}, -S(O)_mR_{9b}, -C(O)R_{9b}, -C(O)OR_{9b}, alquilo, haloalquilo, -OR_{10b} o un -N=C(R_{11b})(R_{12b});

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, S(O)_qCF₃ o grupo SF₅;

R_{7b} y R_{8b} independientemente representa un hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -C(O)alquilo, -S(O)_rCF₃, acilo o alcóxicarbonilo; o

R_{7b} y R_{8b} pueden formar conjuntamente un radical alquilenodivalente que es opcionalmente interrumpido por uno o dos heteroátomos divalentes;

R_{9b} es un alquilo o haloalquilo;

R_{10b} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R_{11b} es hidrógeno o radical alquilo;

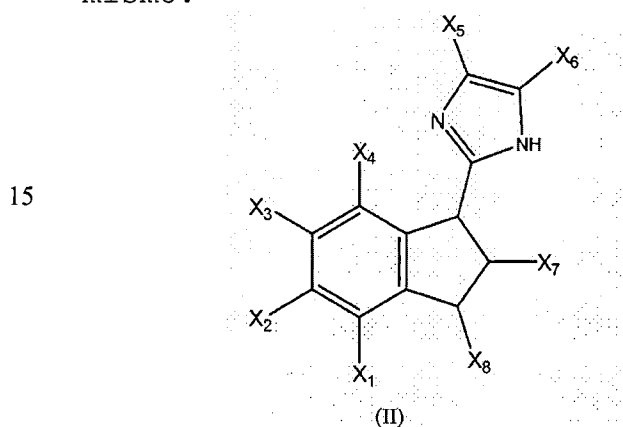
R_{12b} es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{4b} y R_{13b} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno CN o O_2 ;

5 m , n , q y r representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1 o 2;

Z representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical $C-R_{13b}$, las tres otras valencias del átomo de carbono forman parte del anillo aromático; y

10 (b) por lo menos un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula general (II) o una sal veterinariamente aceptable del mismo:



donde

20 X_1 es H, halógeno o CH_3 ;

X_2 es H;

X_3 es H, CH_3 , halógeno, metoxi, amino, alquenilo, alquinilo o etilo;

X_4 es H o CH_3 ;

25 X_5 es H o CH_3 ;

X_6 es H o CH_3 ;

X_7 es H o CH_3 ; y

X_8 es H;

(c) uno o más portador(es) veterinariamente aceptables; y

5 (d) opcionalmente, por lo menos un inhibidor de cristalización.

En otra modalidad de la invención, el compuesto de la fórmula (II) anterior se combina con el 1-arilpirazol(es) es un compuesto de la fórmula (IB), en donde

10 R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{14b} es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_mR_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-OR_{10b}$ o $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$;

15 R_{7b} y R_{8b} independientemente representan un hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)$ -alquilo de C_1-C_6 , $-S(O)_rCF_3$, acilo de C_1-C_6 o radical alcoxycarbonilo de C_1-C_6 ; o

R_{7b} y R_{8b} pueden formar conjuntamente un radical
20 alquilenos divalente que puede ser interrumpido por uno o dos heteroátomos divalentes seleccionados del grupo que consiste de oxígeno o azufre;

R_{9b} es un alquilo de C_1-C_6 o radical haloalquilo de C_1-C_6 ;

25 R_{10b} es un alquilo de C_1-C_6 o radical haloalquilo de

C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno;

R_{11b} es un radical alquilo de C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno;

R_{12b} es un fenilo opcionalmente sustituido o grupo
5 heteroarilo opcionalmente sustituido en donde los
sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de
halógeno, -OH, -O-alquilo de C₁-C₆, -S-alquilo de C₁-C₆, ciano
y alquilo de C₁-C₆;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi
10 de C₁-C₆, S(O)_qCF₃ o grupo SF₅; y

Z es un radical C-R_{13b}.

En otra modalidad de la invención, el compuesto de
la fórmula (II) anterior se combina con el 1-arilpirazole(s)
es un compuesto de la fórmula (IB), en donde

15 R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{2b} es S(O)_nR_{14b};

R_{14b} es alquilo de C₁-C₆ o haloalquilo de C₁-C₆;

R_{3b} es -NR_{7b}R_{8b},

R_{7b} y R_{8b} independientemente representan un
20 hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)-
alquilo de C₁-C₆, -S(O)_rCF₃, acilo de C₁-C₆ o radical
alcoxicarbonilo de C₁-C₆;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C₁-C₆ o
haloalcoxi de C₁-C₆;

25 m, n, q y r representan, independientemente entre

sí, un número entero igual a 0 o 1; y

Z es un radical C-R_{13b}.

En aun otra modalidad de la invención, el compuesto de la fórmula (II) anterior se combina con el 1-
5 arilpirazole(s) es un compuesto de la fórmula (IB), en donde

R_{1b} es CN;

R_{2b} es S(O)_nR_{14b};

R_{14b} es CF₃;

R_{3b} es NR_{7b}R_{8b};

10 R_{7b} y R_{8b} son hidrógeno;

R_{4b} y R_{13b} son cada uno Cl;

R_{6b} es CF₃.

(este compuesto también se conoce como fipronil o
1-[2,6-dicloro-4-trifluorometil fenil]-3-ciano-4-trifluoro-
15 metilsulfinil-5-amino pirazol).

En otra modalidad de la invención, la formulación comprende por lo menos un compuesto de imidazol sustituido y por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) como es descrito en lo anterior, uno o más portador(es)
20 farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más inhibidores de cristalización.

En otra modalidad de la invención, la formulación comprende por lo menos un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (II) descrito en lo anterior y lo menos un
25 compuesto de 1-arilpirazol de la fórmula (I) descrito en lo

anterior, uno o más portador(es) farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más inhibidores de cristalización.

En otra modalidad de la invención, la formulación
5 comprende el compuesto de la fórmula (II) anterior combinada con por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) en donde R_1 es ciano, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=H_2)$ o $-C(S)NH_2$.

En otra modalidad de la formulación, se proporciona
10 el 1-arilpirazole(s) de la fórmula (I) en donde R_3 es alquilo o haloalquilo.

En una modalidad de la invención, la formulación comprende el compuesto de la fórmula (II) anterior combinado con un 1-arilpirazole(s) de la fórmula (I) en donde:

15 R_1 es ciano, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$ o $-C(S)NH_2$; y

R_2 es $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo o $-S(O)_mR_{11}$.

En otra modalidad de la formulación, se proporciona el compuesto de la fórmula (II) anterior se combina con el 1-
20 arilpirazole(s) de la fórmula (I) en donde:

R_1 es ciano, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$ o $-C(S)NH_2$;

R_2 es $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo o $-S(O)_mR_{11}$; y

R_3 es alquilo o haloalquilo.

25 En aun otra modalidad de la invención, se

proporciona el compuesto de la fórmula (II) anterior se combina con el 1-arilpirazole(s) de la fórmula (I) en donde:

R₁ es ciano;

R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo o -S(O)_mR₁₁;

5 R₃ es alquilo o haloalquilo;

R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno o halógeno; y

Z es C-R₁₃.

En otra modalidad de la invención, la formulación
10 comprende el compuesto de la fórmula (II) anterior combinado con por lo menos uno 1-arilpirazole(s) de la fórmula (I) en donde:

R₁ es ciano;

R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo o -S(O)_mR₁₁;

15 R₃ es alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄;

R₆ es halógeno, haloalquilo o SF₅; y

Z es C-R₁₃.

En una modalidad de la invención, la formulación comprende el compuesto de la fórmula (II) anterior combinada
20 con por lo menos uno 1-arilpirazole(s) de la fórmula (I) en donde:

R₁ es ciano;

R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄ o NR₉R₁₀;

25 R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno o

halógeno;

R_6 es halógeno, alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 o SF_5 ;

Z es $C-R_{13}$; y

5 R_{13} es halógeno o haloalquilo de C_1-C_4 .

En otra modalidad de la invención, la formulación comprende el compuesto de la fórmula (II) anterior combinada con por lo menos uno 1-arilpirazol de la fórmula (I) en donde:

10 R_1 es ciano;

R_2 es $-S(O)_m R_{11}$;

R_3 es metilo, etilo, propilo, o haloalquilo de C_1-C_4 ;

R_4 es halógeno;

15 R_5 y R_7 son hidrógeno;

R_6 es haloalquilo de C_1-C_4 ;

Z es $C-R_{13}$;

R_{11} es $-CF_3$, $-CClF_2$ o $CFCl_2$; y

R_{13} es halógeno.

20 En aun otra modalidad de la invención, la formulación comprende el compuesto de la fórmula (II) anterior combinada con por lo menos uno 1-arilpirazol de la fórmula (I) en donde:

R_1 es ciano;

25 R_2 es $-S(O)_m R_{11}$;

R_3 es metilo o etilo;

R_4 es cloro o fluoro;

R_5 y R_7 son hidrógeno;

R_6 es $-\text{CF}_3$;

5 Z es $\text{C}-R_{13}$;

R_{13} es cloro o fluoro.

En otra modalidad de la invención la formulación que comprende por lo menos uno 1-arilpirazol y por lo menos un compuesto de imidazol sustituido comprende por lo menos
10 uno 1-arilpirazol de la fórmula (IA) como es descrito en lo anterior, o una sal del mismo, un portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable y opcionalmente por lo menos un inhibidor de cristalización.

En otra modalidad de la invención, la formulación
15 comprende por lo menos un imidazol sustituido de la fórmula (II) descrito en lo anterior y por lo menos un compuesto de 1-arilpirazol de la fórmula (IA) descrito en lo anterior, o sales del mismo, un portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable y opcionalmente por lo menos un
20 inhibidor de cristalización.

En otra modalidad de la invención, la formulación comprende el compuesto de la fórmula (II) anterior combinada con por lo menos un compuesto 1-aril-5-alquil pirazol de la fórmula (IA) en donde:

25 R_{2a} es $-\text{S}(\text{O})_m R_{11a}$;

R_{3a} es metilo o etilo;

R_{4a} es halógeno;

R_{6a} es haloalquilo de C₁-C₄;

R_{13a} es halógeno;

5 R_{11a} es -CF₃, -CClF₂ o -CFCl₂; y

m es 0, 1 o 2.

En otra modalidad de la invención, la formulación comprende el compuesto de la fórmula (II) anterior combinada con por lo menos un compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol de la fórmula (IA) en donde:

10

R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} es metilo o etilo;

R_{4a} es halógeno;

R_{6a} es haloalquilo de C₁-C₄;

15 R_{13a} es halógeno;

R_{11a} es -CF₃, -CClF₂ o -CFCl₂; y

m es 0, 1 o 2.

En aun otra modalidad de la invención, el compuesto(s) de la fórmula (IA) es un compuesto en donde:

20 R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} es metilo;

R_{4a} es -Cl;

R_{6a} es -CF₃;

R_{13a} es -F;

25 R_{11a} es -CFCl₂; y

m es 0, 1 o 2.

En aun otra modalidad de la invención, el compuesto(s) de imidazol sustituido en la formulación es un compuesto de la fórmula (II), en donde

5 X₁ es H, halógeno o CH₃;

X₂ es H;

X₃ es H, CH₃, halógeno, metoxi, amino, alquenilo, alquinilo o etilo;

X₄ es H o CH₃;

10 X₅ es H o CH₃;

X₆ es H o CH₃;

X₇ es H o CH₃; y

X₈ es H.

En otra modalidad, el compuesto(s) de imidazol
15 sustituido en la formulación es un compuesto de la fórmula (II), en donde

X₁ es H o CH₃;

X₂ es H;

X₃ es H, CH₃, halógeno o metoxi;

20 X₄ es H;

X₅ es H;

X₆ es H;

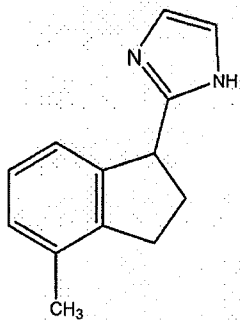
X₇ es H; y

X₈ es H.

25 En otra modalidad de la invención, el compuesto de

imidazol sustituido en la formulación es:

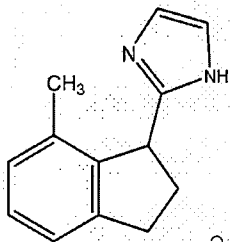
5



1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-ilo).

En una modalidad de la invención, el compuesto de
10 1-arilpirazol es fipronil y el compuesto de imidazol
sustituido es 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-
ilo).

En todavía otra modalidad de la invención, el
compuesto de 1-arilpirazol es fipronil y el compuesto de
15 imidazol sustituido es como sigue:



2-(2,3-dihidro-7-metil-1H-inden-1-ilo).

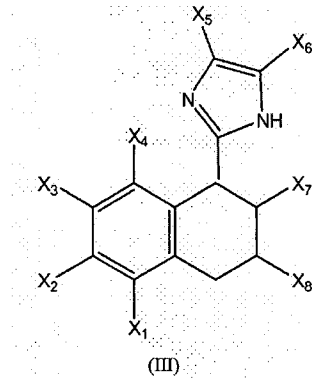
20 Con los detalles anteriores presentes con respecto
a las posibilidades del sustituyente para los compuestos (IA)
y (IB), todavía otro aspecto de la invención proporciona una
composición para el tratamiento y prevención de parásitos en
un animal en necesidad del mismo el cual comprende:

25 (a) por lo menos un compuesto de 1-aril-5-alquil

pirazol de la fórmula (IA) o (IB) como es detallado en lo anterior;

(b) por lo menos un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (III):

5



10

en donde:

X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ y X₈ son como se detallan en lo anterior en la Tabla 2;

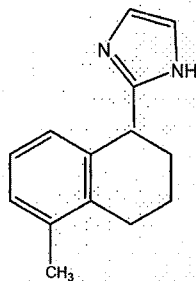
(c) un portador veterinariamente aceptable; y

15

(d) opcionalmente uno o más inhibidores de cristalización.

En otro aspecto, una modalidad de la invención combina por lo menos un compuesto de 1-aril-5-alkil pirazol (por ejemplo, fipronil) con un compuesto de la fórmula (III) como sigue:

20



25

2-(5,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-

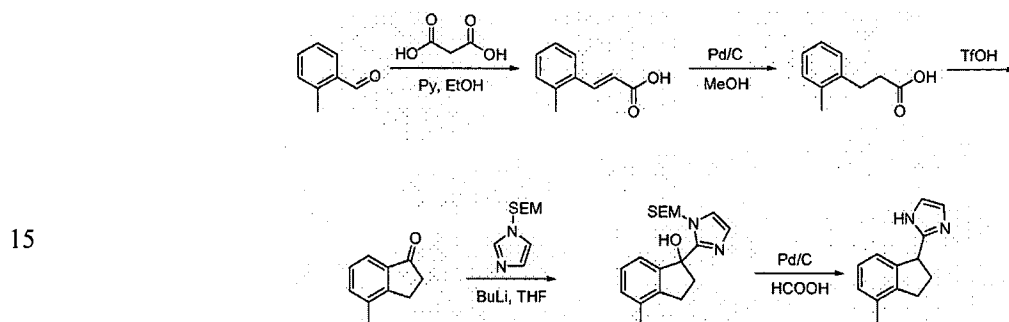
1H-imidazol

junto con un portador veterinariamente aceptable y opcionalmente uno o más inhibidores de cristalización.

Métodos para Elaborar los Compuestos.

5 Los métodos para elaborar los compuestos de (IA) y (IB) se conocen y se pueden encontrar en las referencias citadas en lo anterior con respecto a los compuestos de 1-arilpirazol. Con respecto a los imidazoles sustituidos del compuesto (II) se utilizaron los siguientes procedimientos.

10 La siguiente ruta sintética se usó para 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-ilo):



En breve, en un matraz de fondo redondo de 250-mL, se colocó una solución de 2-metilbenzaldehído (8 g, 66.58 mmol, 1.00 equiv) en etanol (80 mL), ácido malónico (7.6 g, 73.03 mmol, 1.10 equiv), Piridina (5 mL). La solución resultante se calentó a reflujo durante 48 hr y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La masa cristalina la cual se formó se recolectó por filtración y se lavó con etanol. Esto dio por resultado 6 g (55%) de ácido (*E*)-3-o-tolilacrílico como un sólido blanco. Enseguida, en un matraz de fondo

20

25

redondo de 250-mL se colocó una solución de ácido (*E*)-3-*o*-tolilacrílico (12 g, 73.99 mmol, 1.00 equiv) en metanol (80 mL), carbono en paladio (2 g, 10%). El hidrógeno se burbujeó en la solución y la solución resultante se agitó durante la

5 noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el residuo se concentró bajo vacío. Esto dio por resultado 12 g (98%) de ácido 3-*o*-tolilpropanoico como un aceite incoloro. Enseguida, una solución de ácido 3-*o*-tolilpropanoico (12 g, 73.08 mmol, 1.00 equiv) en TfOH (70 mL) se colocó en un

10 matraz de fondo redondo de 250-mL. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se adicionó agua fría y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se aplicó sobre una

15 columna de gel de sílice con EA/PE=1/100 a 1/50. Esto dio por resultado 10.6 g (98%) de 4-metil-2,3-dihidroinden-1-ona como un sólido blanco. Enseguida, una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol (270 mg, 1.36 mmol, 1.00 equiv) en tetrahidrofurano (15 mL) se colocó en un

20 matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100-mL. Esto se siguió por la adición de *n*-BuLi (0.55 mL, 2.5M) con gota a gota bajo N₂ y se agitó durante 1 h a -70°C. A esto se adicionó 4-metil-2,3-dihidroinden-1-ona (200 mg, 1.37 mmol, 1.00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL) gota a gota. La mezcla

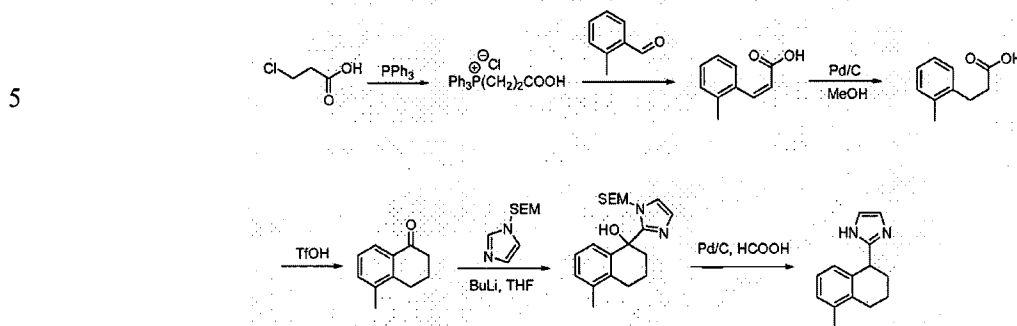
25 de reacción se calentó a temperatura ambiente durante un

período de 1 h y la mezcla se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Luego se adicionó agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y
5 concentración, el residuo se purificó mediante MPLC. Esto dio por resultado 250 mg (53%) de 4-metil-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol como un aceite incoloro. Finalmente, una solución de 4-metil-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-
10 2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (100 mg, 0.29 mmol, 1.00 equiv) en HCOOH (10 mL), carbono sobre paladio (10 mg) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con solución acuosa de bicarbonato de
15 sodio y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante MPLC. Esto dio por resultado 40 mg (67%) de 2-(4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-imidazol como un sólido blanco.
20 LCMS(m/e) 199 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.96-7.18 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 4.59 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.45-2.29 (s, 1H).

La misma ruta sintética se utilizó para 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-7-metil-1H-inden-1-ilo) con la
25 excepción de utilizar 3-metilbenzaldehído como el material de

partida en lugar de 2-metilbenzaldehído.

La siguiente ruta sintética se utilizó para los imidazoles sustituidos del compuesto (III):



En breve, a una solución de 2,3-dimetilbenzaldehído
 10 (4 g, 29.81 mmol, 1.00 equiv) y cloruro de (2-carboxietil)-
 trifenilfosfonio (12.2 g, 32.90 mmol, 1.10 equiv) en mezcla
 1:1 de THF seco/DMSO (100 mL) se adicionó hidruro de sodio
 (2.2 g, 64.17 mmol, 2.10 equiv, 70%) a 0°C. La solución
 resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura
 15 ambiente. Se adicionó agua y la capa acuosa se acidificó a pH
 1-2 con HCl acuoso concentrado, y se extrajo con acetato de
 etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄
 anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo
 se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de
 20 etilo/éter de petróleo=1/8 a 1/2. Esto dio por resultado 2.2
 g (38%) de ácido (*E*)-4-(2,3-dimetilfenil)but-3-enoico como un
 sólido incoloro. Enseguida, una solución de ácido (*E*)-4-(2,3-
 dimetilfenil)but-3-enoico (3.3 g, 17.35 mmol, 1.00 equiv) en
 metanol (30 mL), carbono sobre paladio (0.5 g) se colocó en
 25 un matraz de fondo redondo de 100 mL. Se burbujeó hidrógeno

en la mezcla y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto dio por resultado 3.2 g (95%) de ácido 4-(2,3-dimetilfenil)butanoico como un sólido blanco. Después de esto, una solución de ácido 4-(2,3-dimetilfenil)butanoico (3.2 g, 16.64 mmol, 1.00 equiv) en TfOH (50 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se adicionó agua fría y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se colocó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo =1/6. Esto dio por resultado 2.4 g (82%) de 5,6-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona como un sólido amarillo claro. Enseguida, una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (1.14 g, 5.75 mmol, 1.00 equiv) en tetrahidrofurano (30 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 mL. Esto se siguió por la adición de n-BuLi (2.3 mL, 2.5M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -70°C. A esto adicionó 5,6-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1 g, 5.74 mmol, 1.00 equiv) a -70°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 hrs. Luego, se adicionó agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron

sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante MPLC. Esto dio por resultado 1.5 g (69%) de 5,6-dimetil-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol como un sólido blanco. LCMS(m/e) 373 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.00-7.03 (m, 2H), 6.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.67-4.75 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.02-2.20 (m, 3H), 1.85-2.00 (m, 1H), 0.78-0.85 (m, 2H), -0.02 (s, 9H). Después de esto, una solución de 5,6-dimetil-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (250 mg, 0.67 mmol, 1.00 equiv) en diclorometano (5 mL), ácido trifluoroacético (5 mL) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante MPLC. Esto dio por resultado 30 mg (18%) de 1-(1H-imidazol-2-il)-5,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol como un sólido amarillo. LCMS(m/e) 359 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H),

4.62-4.72 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 1H),
2.84-2.95 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.11-2.26
(m, 3H), 1.92-2.01 (m, 1H), 0.83 (t, J=8.4 Hz, 2H), -0.02 (s,
9H). Finalmente, una solución de 2-(5,6-dimetil-3,4-dihidro-
5 naftalen-1-il)-1H-imidazol (100 mg, 0.45 mmol, 1.00 equiv) en
metanol (10 mL), carbono sobre paladio (20 mg, 10%) se colocó
en un matraz de fondo redondo de 100 mL. Se burbujeó
hidrógeno en la solución y la mezcla resultante se agitó
durante 1 durante la noche a temperatura ambiente. Los
10 sólidos se filtraron y el residuo se purificó mediante MPLC.
Esto dio por resultado 80 mg (78%) de 2-(5,6-dimetil-1,2,3,4-
tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazol como un sólido blanco.
LCMS(m/e) 213 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.02-7.15
(m, 2H), 6.86-6.95 (m, 3H), 4.39 (t, J=5.1 Hz, 1H), 2.62-2.75
15 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.01-2.17 (m, 1H),
1.82-1.98 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 1H).

Métodos de Tratamiento

En todavía otro aspecto de la invención, se
proporciona un método para prevenir o tratar una infestación/
20 infección de parásitos en un animal, que comprende
administrar una composición que comprende una cantidad
efectiva de por lo menos un compuesto de 1-arilpirazol de la
fórmula (IA) o (IB) junto con un compuesto de imidazol
sustituido de la fórmula (II) o fórmula (III), junto con un
25 portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable y

opcionalmente un inhibidor de cristalización. Las composiciones o formulaciones de la invención tienen eficacia de larga duración contra pulgas y garrapatas y también son capaces de erradicar rápidamente las infestaciones de pulgas y garrapatas.

Todavía otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar o prevenir una infección de parásitos en un animal en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición de la invención que comprende por lo menos un compuesto de 1-arilpirazol, por lo menos un compuesto de imidazol sustituido (es decir, combinaciones de los mismos) y opcionalmente por lo menos un inhibidor de cristalización; en donde los compuestos de 1-arilpirazol y el imidazol sustituido se administran en un portador común.

Por "tratando" o "tratar" o "tratamiento" se propone la aplicación o administración de una composición de la invención a un animal que tiene una infestación parasítica para la erradicación del parásito o la reducción del número de los parásitos que infestan el animal que se someten a un tratamiento. Se observa que las composiciones de la invención se pueden utilizar para prevenir tal infestación parasítica.

En una modalidad de la invención, el compuesto(s) de 1-arilpirazol es un compuesto de la fórmula (IA) o (IB). En otra modalidad de la invención, el compuesto(s) de

imidazol sustituido es un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (II) o fórmula (III).

Será apreciado por aquellos de habilidad en la técnica que el método de la invención abarca administrar el
5 compuesto(s) de 1-arilpirazol separadamente del compuesto de imidazol sustituido así como administrar el compuesto(s) de 1-arilpirazol junto con el compuesto(s) de imidazol sustituido, aunque los dos compuestos pueden estar en portadores separados. Por ejemplo, el compuesto(s) de 1-
10 arilpirazol se puede administrar en la misma ubicación sobre el animal como el compuesto(s) de imidazol sustituido o el compuesto(s) de 1-arilpirazol se puede administrar en una diferente ubicación sobre el animal. Además, el compuesto(s) de 1-arilpirazol se puede administrar por un modo de
15 administración (por ejemplo tópica, oral, parenteral, etc.) mientras que el compuesto(s) de imidazol sustituido se puede administrar por un diferente modo de administración. El método de la invención también abarca la administración del compuesto(s) de 1-arilpirazol simultáneamente con el
20 compuesto(s) de imidazol sustituido o secuencialmente con el compuesto(s) de imidazol sustituido (es decir, a diferentes tiempos).

El siguiente protocolo es ejemplar del método de tratamiento utilizado para las formulaciones de prueba de la
25 invención que comprenden un compuesto de 1-arilpirazol y un

compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (II) para su efectividad contra una infestación de garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*).

El perro individual es la unidad experimental del estudio (Beagle (Perro pachón); $\geq$ 12 semanas de edad en buena salud general). Eventos necesarios para este estudio comenzarán no más tarde del Día -7. La fase en vida del estudio terminará en el Día 44.

Tabla 3. Programa de Operaciones.

Día del Estudio Aproximado	Evento
Antes de o en el Día -7	Se lavaron con champú a todos los perros. Comienza la aclimatación para la facilidad del estudio.
Antes de o en el Día -4	Infestación de garrapata de pretratamiento con ~50 garrapatas
Antes de o en el Día -3	Contar las garrapatas en remoción de todos los perros disponibles para el estudio.
Antes de o en el Día -1	Pesar los animales para propósitos de cálculo de dosis y ubicar a los Grupos de Tratamiento por conteos de garrapata de pre-tratamiento
Día -1	Infestar los perros con ~50 garrapatas.
Por lo menos una vez al día desde el Día 0 al final del ensayo	Observar los perros para observaciones de salud.

Día 0	Administrar el tratamiento a los perros en los Grupos 2 & 3 de Tratamiento.
Día 0 (8 horas ± 1 hora después del tratamiento)	Contar con el pulgar las garrapatas pero no remover las garrapatas.
Día 1 (24 horas ± 2 horas después del tratamiento)	Contar con el pulgar las garrapatas pero no remover las garrapatas.
Día 2 (48 horas ± 2 horas después del tratamiento)	Contar las garrapatas en la remoción.
Días 7, 14, 21, 28, 35 y 42	Infestar los perros con ~50 garrapatas en cajas de infestación.
Días 7, 14, 21, 28, 35 y 42 (1 hora ± 30 minutos después de la infestación con garrapatas)	Remover los perros de las cajas de infestación y contar las garrapatas vivas y muertas en las cajas de infestación.
Días 7, 14, 21, 28, 35 y 42 (8 horas ± 1 hora después de la infestación con garrapatas)	Contar con el pulgar las garrapatas pero no remover las garrapatas.
Días 8, 15, 22, 29, 36 y 43 (24 horas ± 2 horas después de la infestación con garrapatas)	Contar con el pulgar las garrapatas pero no remover las garrapatas.
Días 9, 16, 23, 30, 37 y 44 (48 horas ± 1 hora post infestación con garrapatas)	Contar las garrapatas en la remoción.

Los perros se lavaron con champú con un champú no insecticida antes de o en el Día -7. Los perros serán infestados con aproximadamente 50 *R. sanguineus* en o antes del Día -4 para propósitos de asignación. Los perros serán

5 infestados con aproximadamente 50 *R. sanguineus* en los Días -1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42. Los perros serán mantenidos en cajas de infestación a partir del tiempo de infestación con garrapatas hasta 1 hora ($\pm$ 30 minutos) después de la infestación. Los conteos de garrapata de 8 horas ($\pm$ 1 hora) y

10 24 horas ($\pm$ 2 horas) después del tratamiento o infestación serán hechos al sentir a través del pelo con las manos con guantes y separando el pelo para encontrar e identificar garrapatas las cuales serán contadas si remoción (conteos con el pulgar) de acuerdo al Programa de Operaciones. Las

15 garrapatas serán contadas en la remoción 48 ($\pm$ 2 horas) después del tratamiento o infestación de acuerdo con el Programa de Operaciones. Tanto las garrapatas vivas como muertas se dejan en las cajas serán contadas también de acuerdo con el Programa de Operaciones. El equipo protector

20 de personal y equipo utilizado para el conteo de garrapatas será asignado a un grupo de tratamiento, o será disponible y cambiado entre los grupos de tratamiento.

Los perros serán clasificados al disminuir el conteo de garrapata del pre-tratamiento. Los perros serán

25 formados en 5 replicados de 3 perros cada uno. Los 3 perros

con el conteo de garrapata más alto formarán el Replicado 1; los siguientes 3 formarán el Replicado 2, y así sucesivamente. Dentro de los replicados, un perro será asignado aleatoriamente a cada uno de los 3 grupos de
5 tratamiento. Esto será repetido con los replicados 2 hasta 5. Los materiales de investigación serán aplicados al separar el pelo y aplicar directamente a la piel en un solo manchado determinado en la línea media del cuello entre la base del cráneo y los omoplatos.

10 Conteos de Garrapata

Las garrapatas serán contadas con el pulgar a 8 horas (± 1 hora) y 24 horas (± 2 horas) después del tratamiento o infestación de acuerdo con el Programa de Operaciones. Las garrapatas serán contadas y removidas a 48
15 horas (± 2 horas) después del tratamiento o infestación como en el Programa de Operaciones (Tabla 3). Los contos de garrapata serán transformados al logaritmo natural de (conteo + 1) para el cálculo de medios geométricos por grupo de tratamiento en cada punto de tiempo. La reducción de por
20 ciento del medio de control correspondiente será calculado utilizando la fórmula $[(C-T)/C] \times 100$, donde C = media geométrica para el grupo de control y T = media geométrica para el grupo tratado. Una gráfica de la reducción de por
25 ciento para el grupo tratado sobre el estudio será construido.

Resultados del Estudio Comparativo con una Combinación de Fipronil y Amitraz

Una formulación de un 1-arilpirazol (es decir, fipronil) combinada con un imidazol sustituido de la fórmula (II) (es decir, 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-ilo), también referido como ML-449) se comparó para eficacia contra garrapatas con perros no tratados y con fipronil combinado con amitraz como se describe en lo anterior.

10 Grupos de Tratamiento

Los perros en el Grupo de Tratamiento 1 no se probaron. El grupo de tratamiento 2 recibió fipronil de acuerdo con el cálculo: $\text{Peso del perro (kg)} \times 0.067 \text{ mL/kg} = \text{dosis calculada}$. El grupo de tratamiento 2 también recibió amitraz de acuerdo con el cálculo: $\text{Peso del perro (kg)} \times 0.040 \text{ mL/kg} = \text{dosis calculada}$. El grupo de tratamiento 3 recibió fipronil como es calculado en lo anterior. El grupo de tratamiento 3 también recibió ML-449 (es decir, 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-ilo) de acuerdo con el cálculo: $\text{Peso del perro (kg)} \times 0.067 \text{ mL/kg} = \text{dosis calculada}$.

Los materiales de investigación serán aplicados al separar el pelo y aplicar directamente a la piel en un solo manchado determinado en la línea media del cuello entre la base del cráneo y los omóplatos. El fipronil y el amitraz

serán aplicados en jeringas separadas con las puntas de las jeringas mantenidas estrechamente juntas de modo que el material de ambas jeringas será aplicado en una sola mancha.

Grupo de Tratamiento	Con teos con Pulgar			Con teos con Pulgar			Con teos con Pulgar			Con teos con Pulgar			Con teos con Pulgar			Con teos con Pulgar			Con teos con Pulgar			Con teos con Pulgar			Con teos con Pulgar			Con teos con Pulgar		
	Día	0/8hr	1/24hr	Día	7/8hr	8/24hr	Día	14/8hr	15/24hr	Día	21/8hr	22/24hr	Día	28/8hr	29/24hr	Día	35/8hr	36/24hr	Día	42/8hr	43/24hr	Día	49/8hr	50/24hr	Día	57/8hr	58/24hr	Día	64/8hr	65/24hr
1	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17	24	17
1	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9	18	9
1	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6	9	6
1	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16	17	16
1	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11	13	11
media geométrica	15.4	11.1	17.9	10.1	23.9	14.1	21.9	10.6	18.8	14.5	20.1	10.2	20.1	10.2	20.1	10.2	20.1	10.2	20.1	10.2	20.1	10.2	20.1	10.2	20.1	10.2	20.1	10.2	20.1	10.2
2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2	14	2
2	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0	8	0
2	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0
2	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0	16	0
2	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12	18	12
media geométrica	9.6	1.1	0.0	0.0	2.0	0.1	5.5	0.1	9.7	3.2	11.3	4.4	13.9	5.6	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3
% de Reducción	38.1	90.2	100.0	100.0	91.7	98.9	75.1	98.6	48.5	77.8	43.8	56.8	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3	30.9	56.3
3	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8	21	8
3	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1	5	1
3	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0	9	0
3	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0	7	0
3	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7	18	7
media geométrica	10.5	1.7	0.0	0.0	0.5	0.0	0.6	0.1	1.7	0.0	4.4	0.9	4.0	0.8	10.0	80.2	10.0	80.2	10.0	80.2	10.0	80.2	10.0	80.2	10.0	80.2	10.0	80.2	10.0	80.2
% de Reducción	32.0	84.6	100.0	100.0	97.8	100.0	97.3	98.6	91.2	100.0	78.2	90.9	80.2	93.6	100.0	80.2	90.9	80.2	90.9	80.2	90.9	80.2	90.9	80.2	90.9	80.2	90.9	80.2	90.9	80.2

Tabla 4. Conteos con pulgar de garrapata para

perros no tratados (grupo de tratamiento 1), perros tratados con fipronil y amitraz (grupo de tratamiento 2) y perros tratados con fipronil y ML-449 (grupo de tratamiento 3, es decir, fipronil combinado con 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-ilo)).

Los datos de la Tabla 4 indican que ML-449 en combinación con fipronil (grupo de tratamiento 3) reduce el número de garrapatas contadas con pulgar así como fipronil y amitraz (grupo de tratamiento 2). Por otra parte, el número de garrapatas contadas con pulgar para el grupo ML-449 permanece sustancialmente menor que el número de garrapatas contadas con pulgar para el grupo de fipronil y amitraz a por lo menos 43 días (por ejemplo, una reducción de 93.6% en garrapatas contadas con pulgar para ML-449 contra una reducción de 56.3% en garrapatas contadas con pulgar para el grupo tratado de fipronil y amitraz).

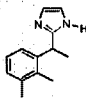
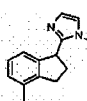
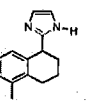
Otro método de clasificación utilizado para los compuestos de prueba de la presente invención es el ensayo de comportamiento de contacto de garrapata (TCBA). Los compuestos que provocan la actividad excitativa en las garrapatas deben incrementar su motilidad, de esta manera incrementando las oportunidades del parásito de encontrarse con el fipronil si el fipronil está presente.

El TCBA se realizó en *Rhipicephalus sanguineus* en frasquitos de vidrio. En breve, un disco de papel se trata

con la cantidad deseada del compuesto de prueba y se coloca en el frasquito con aproximadamente diez garrapatas. Las garrapatas se observan para la respuesta excitativa pero no se estimulan de otra manera para la evaluación.

5 A partir de estas observaciones, una EC₅₀ para la respuesta excitativa se establece. Las observaciones se hicieron a 4h y 24h del post-tratamiento. Los compuestos que demostraron una baja EC₅₀ para el TCBA se probaron adicionalmente para la mortalidad incrementada en combinación
10 con fipronil. Los resultados de estas pruebas son como siguen.

siguen.

				
	Amitraz	Racemato de demiditraz (Pfizer)	ML-449	2-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazol

EC₅₀ para ensayo de TCBA
(@ 24 h, ppm)

1.6

5

6

6

Combinación de fipronil (25 ppm)
(6 h de mortalidad).
-Dosis (ppm)

12.5

12.5

25

25

15

20 Tabla 5. Resultados de TCBA y fipronil combinados para amitraz, demiditraz y compuestos seleccionados de la invención del compuesto (II) (por ejemplo, ML-449) y compuesto (III) (por ejemplo, 2-(5-metil- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazol).

Los valores de EC₅₀ para TCBA para ML-449 (6 ppm) y 2-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazol (6 ppm) fueron comparables para aquellos de amitraz (1.6 ppm) y demiditraz (5 ppm). Los compuestos luego se combinaron con
25 fipronil (25 ppm) y se probaron para 100% de mortalidad a 6

horas. Mientras que 12.5 ppm de amitraz y demiditraz combinados con fipronil produjeron 100% de mortalidad en 6 horas, ML-449 y 2-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazol requirió 25 ppm para producir el mismo efecto.

5 Otro compuesto de la fórmula (II) de la invención, 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-7-metil-1H-inden-1-il), reportaron un valor EC_{50} para TCBA de 6 ppm (datos no mostrados). Todavía no se ha probado en combinación con fipronil.

Todavía otro aspecto de la invención es un equipo
10 para el tratamiento o prevención de una infestación parasítica en un animal, que comprende uno o más compuesto(s) de 1-arilpirazol combinados con uno o más compuesto(s) de imidazol sustituido en un portador veterinariamente aceptable común.

15 Además, ciertas composiciones sinérgicas de 1-arilpirazoles y los imidazoles sustituidos de ya sea la fórmula (II) o fórmula (III) se pueden almacenar y administrar utilizando el equipo sin degradación durante períodos largos de tiempo, permitiendo el control superior de
20 parásitos en animales.

El equipo puede incluir cualquiera de las composiciones de 1-arilpirazol descritas en lo anterior en una o más de las cavidades, que incluyen cualquiera de los portadores veterinariamente aceptables previamente descritos.

25 En una modalidad, el portador veterinariamente

aceptable que se combina con el compuesto(s) de 1-arilpirazol incluye, pero no está limitado a, alcoholes de C_1 - C_{10} o ésteres de los mismos (que incluyen acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y los similares), ácidos
5 grados saturados de C_{10} - C_{18} o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados de C_{10} - C_{18} o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo diglicéridos), triésteres de glicerol
10 (por ejemplo triglicéridos tal como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de varios grados (PEGs) o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo éter monoetílico de dietilenglicol) o mezclas de los mismos.

15 En otra modalidad, el portador veterinariamente aceptable incluye, pero no está limitado a, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), butil diglicol, éter n-butílico de
20 dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona,
25 éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de

butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, sulfóxido de dimetilo, amidas que incluyen dimetilformamida y dimetilacetamida, o cualquier combinación de los mismos.

5 En otra modalidad, el portador veterinariamente aceptable incluye, pero no está limitado a, éteres arílicos que incluyen compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácido carboxílico, que incluyen ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos tales como ésteres de ácido benzoico y compuestos
10 con múltiples grupos carboxilato; cetonas alifáticas, cetonas alifáticas saturadas, cetonas cíclicas o mezclas de los mismos.

 En todavía otra modalidad, el portador veterinariamente aceptable incluye, pero no está limitado a,
15 ésteres de ácido carboxílico de C_1-C_{10} , ésteres de ácido carboxílico de fenilo, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, ésteres alquílicos de C_1-C_4 de ácido benzoico, cetonas alifáticas saturadas de C_1-C_6 y mezclas de los mismos.

 En aun otra modalidad, el portador veterinariamente
20 aceptable incluye, pero no está limitado a, metoxibenceno, acetato de butilo, acetato de bencilo, metil isobutil cetona, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, acetato de octilo o mezclas de los mismos.

 En otra modalidad, el portador veterinariamente
25 aceptable incluye uno o más solventes con una constante

dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30. En otras modalidades de la invención, el portador veterinariamente aceptable comprende un solvente con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, 2 a aproximadamente 20, 5 a aproximadamente 30, o 10 a aproximadamente 30.

En aun otras modalidades, el portador veterinariamente aceptable comprende uno o más solventes con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 o aproximadamente 3 a aproximadamente 10. En aun otra modalidad, la constante dieléctrica del uno o más solventes es aproximadamente 3.5 a aproximadamente 10. En otra modalidad, la constante dieléctrica de uno o más solventes es aproximadamente 4 a aproximadamente 6.5.

En otra modalidad, el portador veterinariamente aceptable incluye uno o más solventes apróticos, de preferencia solventes apróticos polares, con constantes dieléctricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 30. En otras modalidades de la invención, el portador veterinariamente aceptable comprende uno o más solvente(s) apróticos con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, 2 a aproximadamente 20, 5 a aproximadamente 30 o 10 a aproximadamente 30.

En aun otras modalidades, el portador veterinariamente aceptable comprende uno o más solvente(s)

apróticos con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 o aproximadamente 3 a aproximadamente 10. En aun otra modalidad, la constante dieléctrica del uno o más solvente(s) apróticos es aproximadamente 3.5 a 5 aproximadamente 10. En otra modalidad, la constante dieléctrica del uno o más solvente(s) apróticos es aproximadamente 4 a aproximadamente 6.5. En algunas modalidades, los solventes serán solventes apróticos polares con constantes dieléctricas en los intervalos descritos en lo 10 anterior.

Las composiciones de la invención pueden estar en una variedad de formas adecuadas para diferentes formas de administración que incluyen, pero no están limitadas a, formulaciones orales, formulaciones inyectables y 15 formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como cebos (ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 4,564,631, incorporada en la presente por referencia), 20 complementos dietéticos, trociscos, pastillas, masticables, tabletas, cápsulas duras o suaves, emulsiones, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones acuosas o aceitosas, formulaciones de empapamiento oral, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires, formulaciones entéricas o 25 pastas. Las composiciones propuestas para el uso oral se

pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, 5 agentes de amargor, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores para proporcionar preparaciones elegantes y agradables farmacéuticamente.

Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no 10 tóxicos que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o 15 ácido algínico; agentes de enlace, por ejemplo almidón, gelatina o acacia y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco, las tabletas pueden ser no recubiertas o se pueden recubrir por técnica conocidas para retardar la desintegración y absorción en el 20 tracto gastrointestinal y para de esta manera proporcionar un acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir por la técnica descrita en las 25 Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,256,108; 4,166,452; y

4,265,874, las cuales son incorporadas en la presente por referencia en su totalidad, para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Las formulaciones para el uso oral pueden ser
5 cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsula también pueden ser cápsulas de gelatina suave, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o solventes miscibles
10 tales como propilenglicol, PEGs y etanol, o un medio de aceite, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua o agua en
15 aceite. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de arachís o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezcla de estos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser fosfatidas que ocurren naturalmente, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o
20 ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Las emulsiones también puede contener agentes edulcorantes,
25 agentes de amargor, agentes saborizantes o conservadores.

En una modalidad de la formulación, la composición de la invención está en la forma de una microemulsión. Las microemulsiones son bien adecuadas como el vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que
5 comprenden una fase acuosa, una fase aceitosa, un surfactante y un cosurfactante. Son líquidos translucentes e isotrópicos. Las microemulsiones están compuestas de dispersiones estables de microgotitas de la fase acuosa en la fase aceitosa o a la inversa de microgotitas de la fase aceitosa en la fase
10 acuosa. El tamaño de estas microgotitas es menor que 200 nm (1000 a 100,000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta de una alternación de moléculas activas en la superficie (SA) y activad en la co-superficie (Co-SA) que, al disminuir la tensión interfacial, permiten que la
15 microemulsión sea formada espontáneamente.

En una modalidad de la fase aceitosa, la fase aceitosa se puede formar de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o alternativamente de mezclas de tales compuestos. En una
20 modalidad de la fase aceitosa, la fase aceitosa está comprendida de triglicéridos. En otra modalidad de la fase aceitosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicéridos caprílicos/cápricos de C₈-C₁₀. Otra modalidad de la fase aceitosa representará un
25 intervalo de % v/v seleccionado del grupo que consiste de

aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; aproximadamente 7 a aproximadamente 10%; y aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.

La fase acuosa incluye, por ejemplo agua y
5 derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una modalidad de los derivados de glicol, el glicol se selecciona del grupo que consiste de propilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dipropilenglicol y
10 mezclas de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.

Los surfactantes para la microemulsión incluyen éter monoetílico de dietilenglicol, éter monometílico de
15 dipropilenglicol, glicéridos de C₈-C₁₀ poliglicolizados o poligliceril-6 dioleato. Además de estos surfactantes, los cosurfactantes incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

Algunos compuestos son comunes a los tres
20 componentes discutidos en lo anterior, es decir, fase acuosa, surfactante y cosurfactante. Sin embargo, está bien dentro del nivel de habilidad del profesional usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación. En una modalidad para la cantidad de surfactante/cosurfactante,
25 la relación del cosurfactante al surfactante será de

aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra modalidad para la cantidad de cosurfactante, la relación será de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de surfactante y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cosurfactante en la microemulsión.

Las suspensiones aceitosas se pueden formular al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceites de arachís, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente de espesamiento, por ejemplo, cera de abejas, parafina fura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartame, agentes de amargor y agentes saborizantes se pueden adicionar para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico u otros conservadores conocidos.

Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia; agentes de dispersión o humectantes pueden ser una fosfatida que ocurre naturalmente, por ejemplo lecitina o

productos de condensación de un óxido de alquilenos con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxi-etileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxi-etanol o
5 productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxi-etilen sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por
10 ejemplo monooleato de polietilen sorbitán. Las suspensiones acuosas también contienen uno o más conservadores, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes o agentes de amargor, tales como
15 aquellos expuestos en lo anterior.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporciona el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno
20 o más conservadores. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión son ejemplificados por aquellos ya mencionados en lo anterior. Los excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, de amargor, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

25 Los jarabes y elixires se pueden formular con

agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservador, un agente(s) saborizante o agente(s) colorante.

5 En otra modalidad de la invención, la composición puede estar en forma de pasta. Ejemplos de modalidades en una forma de pasta incluyen pero no están limitados a aquellos descritos en la Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,787,342 y 7,001,889, ambas de las cuales son incorporadas en la
10 presente por referencia. Además del agente activo de la invención, la pasta también puede contener sílice humeada; un modificador de viscosidad; un portador; opcionalmente, un absorbente; y opcionalmente, un colorante, estabilizador, surfactante o conservador.

15 El proceso para preparar una formulación de pasta comprende las etapas de:

(a) disolver o dispersar el agente activo en el portador mediante mezclado;

(b) adicionar la sílice humeada al portador que
20 contiene el compuesto de agente activo disuelto y mezclar hasta que la sílice se dispersa en el portador;

(c) permitir que el intermediario formado en (b) se asiente durante un tiempo suficiente para permitir que el aire atrapado durante la etapa (b) escape; y

25 (d) adicionar el modificador de viscosidad al

intermediario con mezclado para producir una pasta uniforme.

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

5 En una modalidad de la formulación, la formulación es una pasta que contiene el compuesto de agente activo, sílice humeada, un modificador de viscosidad, un absorbente, un colorante; y un portador hidrofílico el cual es una triacetina, un monoglicéridos, un diglicérido o un
10 triglicérido. La pasta también puede incluir un modificador de viscosidad que incluye, pero no está limitado a, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, mono-oleato de sorbitán de polioxi etileno (20) (polysorbate 80 o Tween 80), o polioxámeros (por
15 ejemplo, Pluronic L 81); un absorbente que incluye, pero no limitado a, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón o celulosa y sus derivados.

Los colorantes se pueden adicionar a las formulaciones inventivas. Los colorantes contemplados por la
20 presente invención son aquellos comúnmente conocidos en la técnica. Los colorantes específicos incluyen, por ejemplo, tintes, Laca de Aluminio FD&C Azul #1, caramelo, colorante basado en óxido de hierro o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Especialmente preferidos con los tintes orgánicos
25 y dióxido de titanio. Los intervalos preferidos incluyen de

aproximadamente 0.5% a aproximadamente 25%.

Las composiciones pueden estar en la forma de soluciones inyectables estériles o suspensiones acuosas u oleaginosas. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado en lo anterior. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Los cosolventes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicoles también se pueden utilizar. Los conservadores, tales como fenol o alcohol bencílico, se pueden utilizar.

Además, los aceites fijos, estériles, son convencionalmente empleados como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encontraron uso en la preparación de inyectables.

Las formulaciones dérmicas y subdérmicas, tópicas pueden incluir emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones de vaciado, formulaciones

listas para usar, soluciones y suspensiones de manchado determinado. La aplicación tópica de un compuesto inventivo o de una composición que incluye por lo menos un compuesto inventivo entre el agente(s) activo(s) en la misma, una
5 composición de manchado determinado, puede permitir que el compuesto inventivo sea distribuido a través de las glándulas (por ejemplo, glándulas sebáceas) del animal o permitir que el agente(s) activo(s) logre un efecto sistémico (concentración en plasma) o por todo el pelaje. Cuando el
10 compuesto se distribuye por todas las glándulas, las glándulas pueden actuar como un depósito, mediante el cual pueden ser de larga duración, por ejemplo 1-2 meses de efecto o más tiempo. Cotchet y colaboradores, reportaron la distribución de fipronil, un compuesto de 1-arilpirazol, al
15 stratum corneum, la epidermis viable y las glándulas sebáceas y capas epiteliales de los perros Beagle después de la administración del manchado determinado (ver Cochet y colaboradores, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet...*, **1997**, 22(3), 211-216). Utilizando fármaco radioetiquetado ^{14}C , la
20 publicación demostró que fipronil se desplaza desde el punto de aplicación y distribuye a la piel completa, donde se detectó persistentemente durante hasta 56 días después del tratamiento. Las formulaciones de manchado determinado se aplican típicamente en una región localizada que se refiere a
25 un área diferente al animal completo. En una modalidad de una

región localizada, la ubicación está entre los hombros. En otra modalidad, la región localizada es una franja, por ejemplo, una franja desde la cabeza a la cola del animal.

Las formulaciones de vaciado son descritas, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 6,010,710, la cual es incorporada en la presente por referencia. Las formulaciones de vaciado son ventajosamente aceitosas, y generalmente comprenden un diluyente o vehículo y también un solvente (por ejemplo un solvente orgánico) para el ingrediente activo si el último no es soluble en el diluyente. La formulación de vaciado se puede administrar a animales de ganado tales como ganado vacuno y ovejas. En una modalidad, el proceso comprende aplicar la solución a animales de ganado antes de que lleguen al Corral de Alimentación, siendo posible para esta aplicación que sea al final una antes de que los animales sean sacrificados.

Las composiciones de la invención también se pueden formar en un collar tales como aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,885,607, la cual es incorporada en la presente por referencia. Dentro del alcance de la invención, se pueden utilizar las matrices usualmente utilizada para hacer collares. En una modalidad de los collares que se pueden mencionar son matrices basadas en PVC (cloruro de polivinilo), como es descrito en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,318,769; 3,852,416; 4,150,109 y

107
107

5,437,869, (todas incorporadas por referencia) y otros polímeros de vinilo.

Los plastificantes se pueden elegir en particular de adipatos, ftalatos, fosfatos y citratos. En otra modalidad
5 del collar, uno o más plastificantes también se adicionan al PVC, estos plastificantes que son elegidos en particular de los siguientes compuestos: ftalato de dietilo, sebacato de dioctilo, adipato de dioctilo, ftalato diisodecilo, citrato de acetil tributilo, ftalato de dietil hexilo, ftalato de di-
10 n-butilo, ftalato de bencil butilo, citrato de acetil tributilo, fosfato de tricresilo y fosfato de 2-etilhexil difenilo.

En otra modalidad del collar, una matriz de PVC será utilizada en la presencia de un plastificante remanente
15 primario y un plastificante secundario, en particular de acuerdo con los documentos EP 0 539 295 y EP 0 537 998.

Entre los plastificantes secundarios, la mención se puede hacer de los siguientes productos: citrato de acetil trietilo, citrato de trietilo, triacetina, éter monoetílico
20 de dietilenglicol, fosfato de trifenilo. Un estabilizador común también se puede adicionar al mismo.

Para los propósitos de la presente invención, el término dispositivo externo debe ser entendido para referirse a cualquier dispositivo que se puede unir externamente al
25 animal para proporcionar la misma función como un collar.

En una modalidad de la invención, la combinación de 1-arilpirazol e imidazol sustituido se presenta en la formulación a una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 55% (p/v); aproximadamente 10% a 5 aproximadamente 35% p/v; o aproximadamente 18% a aproximadamente 27% p/v. En otra modalidad de la invención, la cantidad de 1-arilpirazol se presenta en la formulación como una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% (p/v); aproximadamente 5% a 10 aproximadamente 15% (p/v); o aproximadamente 8% a aproximadamente 12% (p/v).

En otra modalidad de la invención, la cantidad de imidazol sustituido en las formulaciones es aproximadamente 1% a aproximadamente 30 (p/v); aproximadamente 5% a 15 aproximadamente 20% (p/v); o aproximadamente 10% a aproximadamente 15% (p/v).

El portador veterinariamente aceptable generalmente comprenderá un diluyente o vehículo y también un solvente (por ejemplo, un solvente orgánico) para el ingrediente 20 activo si el último no es soluble, no estable o se degrada en el diluyente.

Los solventes orgánicos que se pueden utilizar en la invención incluyen aquellos descritos en lo anterior, e incluyen pero no están limitados a: citrato de 25 acetiltributilo, ácido oleico, ésteres de ácido graso tales

109
109

como éster dimetílico, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), cetonas que incluyen acetona, metilisobutil cetona (MIK) y metil etil cetona y los similares, acetonitrilo, alcohol bencílico, metanol, alcohol etílico, isopropanol, butanol, éteres
5 aromáticos tales como anisol, butil diglicol, amidas que incluyen dimetilacetamida y dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter
10 monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona que incluyen N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, etilenglicol, triacetina, ésteres de C₁-C₁₀ de ácidos
15 carboxílicos tales como butilo o acetato de octilo, acetato de bencilo, ésteres arílicos que incluyen benzoato de bencilo, benzoato de etilo y los similares, carbonato de propileno, carbonato de butileno y ftalato de dietilo o una
20 mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

En una modalidad de la invención, el portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de la formulación comprende alcoholes de C₁-C₁₀ o ésteres de los
mismos (que incluyen acetatos, tales como acetato de etilo y
25 los similares), ácidos grados saturados de C₁₀-C₁₈ o ésteres

de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados de C_{10} - C_{18} o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo triglicéridos tal como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de varios grados (PEGs) o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo éter monoetílico de dietilenglicol) o mezclas de los mismos.

En otra modalidad de la invención, los solventes orgánicos pueden comprender adipato de diisopropilo, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, ácido oleico, o una mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

En una modalidad, los solventes incluyen ésteres de C_1 - C_{10} de ácidos carboxílicos tales como acetato de butilo u octilo.

Otros solventes incluyen éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo y acetato de octilo y mezclas de los mismos.

En algunas modalidades, el solvente orgánico tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 a

aproximadamente 35, entre aproximadamente 10 a
aproximadamente 35, o entre aproximadamente 20 a
aproximadamente 30. En otras modalidades, el solvente tendrá
una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y
5 aproximadamente 20, o entre aproximadamente 2 y
aproximadamente 10. El contenido de este solvente orgánico en
la composición completa representará el complemento a 100% de
la composición. Como es discutido en lo anterior, los
solventes orgánicos con constantes dieléctricas dentro de
10 estos intervalos típicamente serán solventes apróticos, tales
como solventes apróticos polares.

El portador puede comprender una mezcla de
solventes. En una modalidad, las formulaciones comprenden un
solvente orgánico y un co-solvente orgánico. En algunas
15 modalidades, la formulaciones comprenden un co-solvente que
tiene un punto de ebullición de por abajo de aproximadamente
300°C o por abajo de aproximadamente 250°C. En otras
modalidades, el co-solvente tiene un punto de ebullición de
por abajo de aproximadamente 200°C, o por abajo de
20 aproximadamente 130°C. En otras modalidades, el co-solvente
tiene una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 a
aproximadamente 40 o entre aproximadamente 10 a
aproximadamente 40. En otras modalidades, el co-solvente
tiene una constante dieléctrica de entre aproximadamente 20 a
25 aproximadamente 30. En aun otra modalidad de la invención, el

~~112~~
112

co-solvente tiene una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 10.

Cuando las formulaciones comprenden un solvente y un co-solvente orgánico, en algunas modalidades el co-solvente se puede presentar en la composición en una relación de co-solvente orgánico/solvente orgánico en peso/peso (P/P) de entre aproximadamente 1/15 a aproximadamente 1/2. En algunas modalidades, el co-solvente es volátil para actuar como un promotor de secado y es miscible con el solvente orgánico y puede o no puede ser miscible con agua.

El solvente será utilizado en proporción con la concentración del compuesto de agente activo y su solubilidad en este solvente. Será buscado que tenga el volumen posible más bajo. El vehículo constituye la diferencia a 100%.

Un vehículo o diluyente puede ser sulfóxido de dimetilo (DMSO), derivados de glicol tales como, por ejemplo, propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. Como vehículo o diluyente, la mención también se puede hacer de aceites de planta tales como, pero no limitadas a aceite de soja, aceite de cacahuete, aceites de ricino, aceites de maíz, aceites de algodón, aceites de oliva, aceites de semilla de uva, aceites de girasol, etc.; aceites minerales tales como, pero no limitados a, petrolato, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena

113
~~113~~

media (tal como de C₈ a C₁₂).

En otra modalidad de la invención, un emoliente o esparcidor o agente formador de película será adicionado. Una modalidad del emoliente o esparcidor o agentes formadores de película son aquellos seleccionadas del grupo que consiste de:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, 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 (tales como aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo aquellos que contienen funcionalidades de silanol o un aceite 45V2,

(b) surfactantes aniónicos tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquil sulfatos (por ejemplo lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio); dodecylbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo aquellos derivados de aceite de coco),

(c) surfactantes catiónicos tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de la fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, en la cual los radicales R son opcionalmente radicales de hidrocarburo hidroxilados y Y⁻ es un anión de un

114
114

ácido fuerte tal como los aniones de haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los surfactantes catiónicos que se pueden utilizar,

(d) sales de amina de la fórmula $N^+R'R''R'''$ en la
5 cual los radicales R son opcionalmente radicales de hidrocarburo hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina está entre los surfactantes catiónicos que se pueden utilizar,

(e) surfactantes no iónicos tales como ésteres de sorbitán, que son opcionalmente polioxietilenados (por
10 ejemplo polysorbate 80), éteres alquílicos polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tal como éter de polioxipropileno-estírol; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos
15 grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

(f) surfactantes anfotéricos tales como los compuestos laurilo sustituidos de betaína, y

(g) una mezcla de por lo menos dos de estos
20 agentes.

En una modalidad de la cantidad del emoliente, el emoliente se utiliza en una proporción seleccionada del grupo que consiste de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10%, y aproximadamente 0.25 a aproximadamente 5%, en volumen.

25 En otra modalidad de la invención, la composición

puede estar en la forma de solución lista para usar como es descrita, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 6,395,765, la cual es incorporada en la presente por referencia. Además del compuesto de agente activo, la
5 solución lista para usar puede contener un inhibidor de cristalización, un solvente orgánico y un co-solvente orgánico.

En algunas modalidades, el inhibidor de cristalización se puede presentar en una proporción de
10 aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (p/v). Típicamente, el inhibidor de cristalización se puede presentar en una proporción de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (p/v) o aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/v). Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición a la
15 formulación inhiben la formación de cristales cuando se aplica la formulación. En algunas modalidades, las formulaciones pueden incluir compuestos que funcionan como inhibidores de cristalización diferentes de aquellos listados en la presente. En estas modalidades, la adecuabilidad de un
20 inhibidor de cristalización se puede determinar al probar si inhibirá suficientemente la formación de cristales de modo que una muestra que contiene 10% (p/v) del 1-arilpirazol en un solvente como es descrito en lo anterior con 10% (p/v) del inhibidor de cristalización dará por resultado menos de 20,
25 de preferencia menos de 10 cristales cuando se colocan sobre

una platina de vidrio a 20°C durante 24 horas.

Los inhibidores de cristalización que son útiles para la invención incluyen pero no están limitadas a:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, 5 copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, 2-pirrolidona que incluyen N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitán; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados 10 acrílicos, tales como metacrilatos y polímeros derivados de monómeros acrílicos, un solvente como es descrito en la presente que inhibe la cristalización del agente activo y otros;

(b) surfactantes aniónicos, tales como estearatos 15 alcalinos (por ejemplo estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquil sulfatos, que incluyen pero no están limitadas a lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de 20 sodio; o ácidos grasos (por ejemplo aceite de coro);

(c) surfactantes catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de la fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, en la cual los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o 25 diferentes y Y es un anión de un ácido fuerte, tal como

117
47

haluro, aniones de sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los surfactantes catiónicos que se pueden utilizar;

(d) sales de amina de la fórmula $N^+R'R''R'''$, en la
5 cual los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los surfactantes catiónicos que se pueden utilizar;

(e) surfactantes no iónicos, tales como ésteres
10 opcionalmente polioxietilenados de sorbitán, por ejemplo Polysorbate 80, o éteres alquílicos polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o
15 copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno;

f) surfactantes anfotéricos, tales como compuestos de laurilo sustituidos de betaína; o

(g) una mezcla de por lo menos dos de los compuestos listados en (a)-(f) anteriores.

20 En una modalidad del inhibidor de cristalización, un par de inhibidor de cristalización será utilizado. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película del tipo polimérico y de un agente activo en la superficie. Estos agentes se pueden seleccionar
25 de los compuestos mencionados en lo anterior como inhibidores

118
X

de cristalización.

En una modalidad del agente formador de película, los agentes son del tipo polimérico que incluyen pero no están limitados a los varios grados de polivinilpirrolidona, 5 alcoholes polivinílicos y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

En una modalidad de los agentes activos en la superficie, los agentes incluyen pero no están limitados a aquellos hechos de surfactantes no iónicos. En otra modalidad 10 de los agentes activos en la superficie, el agente es un éster polioxietilenado de sorbitán. En todavía otra modalidad del agente activo en la superficie, los agentes incluyen los varios grados polisorbato, por ejemplo Polysorbate 80.

En otra modalidad de la invención, el agente 15 formador de película y el agente activo en la superficie se pueden incorporar en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales del inhibidor de cristalización mencionado en lo anterior.

El par de esta manera asegura constituidos, de una 20 manera notable, los objetivos de ausencia de cristalización sobre el pelo y de mantenimiento de la apariencia cosmética de la piel o pelaje, es decir sin una tendencia hacia el pegajosificante o hacia una apariencia pegajosa, a pesar de la alta concentración del material activo.

25 La formulación también puede comprender un agente

27/11/9

antioxidante propuesto para inhibir la oxidación en el aire, este agente que está presente en una proporción seleccionado de un intervalo que consiste de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 1% (p/v) y aproximadamente 0.01 a
5 aproximadamente 0.05% (p/v).

En una modalidad de los agentes antioxidantes, los agentes son aquellos convencionales en la técnica e incluyen, pero no están limitados a, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de
10 sodio, propil galato, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de estos.

Los adyuvantes de formulación son bien conocidos para el profesional en esta técnica y se pueden obtener comercialmente o a través técnicas conocidas. Estas
15 composiciones concentradas se preparan generalmente mediante mezclado simple de los constituyentes como se definen en lo anterior. Ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el solvente principal y luego los otros ingredientes o adyuvantes se adicionan.

20 El volumen aplicado no se restringe de modo que la cantidad de la sustancia administrada se muestra que es segura y eficaz. Típicamente, el volumen aplicado depende del tamaño y peso del animal así como la concentración del activo, el grado de infestación por parásitos y el tipo de
25 administración. El volumen aplicado es típicamente del orden

120
20

de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 1 ml, o aproximadamente 0.3 ml a aproximadamente 5 ml, o aproximadamente 0.3 ml a aproximadamente 10 ml. En otras modalidades, el volumen puede ser aproximadamente 4 ml a
5 aproximadamente 7 ml. Para animales más grandes, el volumen puede ser más alto incluyendo, pero no limitado a, hasta 10 ml, hasta 20 ml o hasta 30 ml, o más alto. En una modalidad del volumen, el volumen está en el orden de aproximadamente 0.5 ml a aproximadamente 1 ml para gatos y en el orden de
10 aproximadamente 0.3 a aproximadamente 3 ml o 4 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

En otra modalidad de la invención, la aplicación de una formulación de manchado determinado de acuerdo con la presente invención también puede proporcionar eficacia de
15 larga duración y amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o ave. Las formulaciones de manchado determinado proporcionan administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente a una mancha sobre el animal,
20 generalmente entre los dos hombros (solución de tipo manchado determinado).

Las formulaciones de manchado determinado son técnicas bien conocidas para suministrar típicamente un agente antiparasítico a un área limitada del hospedero. Por
25 ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,045,536

P1

6,426,333; 6,482,425; 6,962,713; y 6,998,131, todas incorporadas en la presente por referencia, describen formulaciones de manchado determinado. El documento WO 01/957715, también incorporado en la presente por referencia,
5 describe un método para controlar ectoparásitos en roedores pequeños así como interrumpir o prevenir las enfermedades causadas por artrópodos o roedores pequeños, que comprenden aplicar formulaciones tópicas, tales como composiciones de manchado determinado, a la piel, o pelo de los roedores.

10 Para formulaciones de manchado determinado, el portador puede ser un vehículo portador líquido como es descrito, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 6,426,333. Los portadores líquidos para formulaciones de manchado determinado incluyen los solventes orgánicos y co-
15 solventes descritos en lo anterior, entre otros solventes conocidos en la técnica.

El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de cristalización tal como los inhibidores de cristalización descritos en lo anterior o
20 mezclas de los mismos.

Las formulaciones de manchado determinado, descritas por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos No. 7,262,214 (incorporada en la presente por referencia), se pueden preparar al disolver los ingredientes activos en el
25 vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

22
(22

Alternativamente, la formulación de manchado determinado se puede preparar mediante encapsulación del ingrediente activo para dejar el residuo del agente terapéutico sobre la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con
5 respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de las especies del animal hospedero que es tratado, la severidad y tipo de infección y el peso corporal del hospedero.

Las formas de dosificación pueden contener de
10 aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5 g de un agente activo. En una modalidad de la forma de dosificación, la dosificación es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un agente activo, típicamente aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg,
15 aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 1000 mg.

Los ingredientes activos veterinarios/farmacéuticos
20 adicionales se pueden utilizar con las composiciones de la invención. En algunas modalidades, los agentes activos adicionales pueden incluir, pero no están limitadas a, acaricidas, antihelmínticos, anti-parasíticos e insecticidas. Los agentes anti-parasíticos pueden incluir tanto agentes
25 ectoparasiticidas como endoparasiticidas.

123
123

Los agentes farmacéuticos veterinarios que se pueden incluir en las composiciones de la invención son bien conocidos en la técnica (ver por ejemplo *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5ª Edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o *The Merck Veterinary Manual*, 9ª Edición, (Enero del 2005)) e incluyen pero no están limitados a

acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofen, acetazolamida, acetazolamida sódico, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir,

albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, sulfato de hidrógeno aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato amonio,

amoxicilina, clavulanato potásico, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B a base de lípido, ampicilina, amprolio, antiácidos (oral), antivenina, apomorfona, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspiringa, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de

atropina, aurnofin, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbituatos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, salicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budesonida,

buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol,

cabergolina, salmón calcitonina, calcitriol, sales de calcio,
captopril, carbenicililín indanil sódico, carbimazol,
carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxil,
cefazolina sódica, cefixima, clorsulon, cefoperazona sódica,
5 cefotaxima sódica, cefixitin disódico, cefoxitina sódica,
cefpodoxima orixetil, cefpodoxima, ceftiofur sódico,
ceftiofur, ceftiaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas,
cefapirina, carbón vegetal (activado), clorambucilo,
cloranfenicol, clordiazepóxido, bromuro de clordiazepóxido
10 +/- clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina,
clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina
coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina,
cisaprida, cisplatina, sales de citrato, claritromicina,
fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina,
15 clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina,
cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulon,
cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina
(ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina,
ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/
20 actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno
sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina,
deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina,
pivalato desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona,
dexpantenol, dexraazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido
25 (oral), diclorfenamida, diclofenaco sódico, dicloxacilina,

125
125

citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES),
difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem,
dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, sulfóxido de dimetilo,
dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de
5 disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de
dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram,
doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato disodio.calcio
EDTA, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato,
enoxaparina sódica, enrofloxacina, sulfato de efedrina,
10 epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina,
epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol,
ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol),
etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia
w/pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esencial/omega),
15 felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim,
finasterida, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina,
acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona,
flunixinina meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina,
propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol
20 (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina,
sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón,
agentes de glucocorticoides, sulfato de glucosamina/
condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral),
glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina,
25 halotano, glutámero-200 de hemoglobina (oxyglobin®),

126
126

heparina, hetastarch, hialuronato sódico, hidrazalina,
hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidroclorotiazida,
hidromorfona, hidroxiurea, hidroxizina, ifosfamida,
imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina
5 sódica, imipramina, lactato de inamrinona, insulina,
interferón alfa-2a (recombinante humana), yoduro de
(sodio/potasio), ipecacuana (jarabe), ipodato sódico, hierro
dextrano, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína,
isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina,
10 cetamina, cetoconazol, cetoprofeno, cetorolac trometamina,
lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina
sódica, lidocaína, lincomicina, liotironina sódica,
lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio,
manitol, marbofloxacin, mecloretamina, meclizina, ácido
15 meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media,
acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol,
melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalán, meperidina,
mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona,
metazolamida, mandelato de metenamina/hipurato, metimazol,
20 metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato,
metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato,
metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidazol,
mexiletina, mibolerlona, oxima milbemicina midazolam, aceite
mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona,
25 sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de

127
12x

mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas de narcótico (opioide), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusida sódica, nizatidina, novobiocina sódica, 5 nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprozol, ondansetron, antidiarreicos opiáceos, orbifloxacino, oxacilina sódica, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfona, oxitretraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancrelipasa, bromuro de pancuronio, 10 sulfato de paromomicina, parozetine, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosan polisulfato de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, la fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenipropanol- 15 amina, fenitoína sódica, fosfato de feromonas, parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, 20 procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección propionibacterium acnes, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrofílico psilio, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampicina, 25 s-adenosil-metionina (SAM), solución salina/laxante

hiperosmótico, selamectina, selegilina/1-deprenilo, sertralina, sevelamer, sevoflurano, cardo silimarina/leche, bicarbonato de sodio, sulfonato de poliestireno de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol, espectinomicina, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclorpiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/orimetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, thiacetarsamida sódica, tiamina, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina disódico, tiletamina/zolazepam, tilmocsin, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, acetónido de trimcinolona, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina w/prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamil, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de zinc/sulfato de zinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

25 En una modalidad de la invención, otros compuestos

de arilpirazol tales como fenilpirazoles descritos en lo anterior en la sección de Antecedentes son conocidos en la técnica y son adecuados para combinación con los compuestos de 1-aril-5-alquil pirazol de la invención. Ejemplos de tales
5 compuestos de arilpirazol incluyen pero no están limitados a aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 y 6,998, 131 (todas de las cuales son incorporadas en la presente por referencia, cada una cedida a Merial,
10 Ltd., Duluth, GA).

En otra modalidad de la invención, una o más lactonas macrocíclicas o lactamas, que actúan como un acaricida, agentes antihelmínticos o insecticida, se pueden adicionar a las composiciones de la invención.

15 Las lactonas macrocíclicas incluyen, pero no están limitadas a, avermectinas, tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1, 694,554 y milbemicinas, tales como milbemectina, milbemicina
20 D, moxidectina y nemadectina. También incluidas son los derivados de 5-oxo y 5-oxima de las avermectinas y milbemicinas. Ejemplos de combinaciones de compuestos de arilpirazol con lactonas macrocíclicas incluyen pero no están limitadas a aquellas descritas en las Patentes de los Estados
25 Unidos Nos. 6,426,333; 6,482,425; 6,962,713 y 6,998,131

(todas incorporadas en la presente por referencia - cada una cedida a Meril, Ltd., Duluth, GA).

Los compuestos de lactona macrocíclica son conocidos en la técnica y se pueden obtener fácilmente de
5 manera comercial o a través de técnicas de síntesis conocidas en la técnica. La referencia se hace a la literatura técnica y comercial ampliamente disponible. Para avermectinas, ivermectina y abamectina, la referencia se puede hacer, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por
10 M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicada por Springer Verlag., o Albers-Schönberg y colaboradores, (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc, 103, 4216-4221. Para doramectina, "Veterinary Parasitology", volumen 49, No. 1, Julio de 1993, 5-15 se pueden consultar.
15 Para milbemicinas, la referencia se puede hacer, *inter alia*, por Davies H.G. y colaboradores, 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. y colaboradores, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patente de los
20 Estados Unidos No. 4,134,973 y EP 0 677 054.

Las lactonas macrocíclicas son ya sea productos naturales o son derivados semi-sintéticos de los mismos. La estructura de las avermectinas y milbemicinas son estrechamente relacionadas, por ejemplo, al compartir un
25 anillo de lactona macrocíclico de 16 miembros complejo. Las

avermectinas del producto natural se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 4,310,519 y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 4,199,569. La mención también se hace de 5 las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, Especificación de Patente U.K. 1 390 336, EP 0 002 916 y Patente de Nueva Zelanda No. 237 086, *inter alia*. Las milbemecinas que ocurren naturalmente se describen en Patente de los Estados Unidos No. 3,950,360 así como en las 10 varias referencia citas en "The Merck Index" 12ª edición, S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). La latidectina se describe en la "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", *WHO Drug Information*, volumen 17, no. 4, 15 páginas 263-286, (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 20 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 y EP 0 667 054.

En otra modalidad de la invención, la clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (IGRs) también se puede adicionar a las composiciones de la invención. Los compuestos que 25 pertenecen a este grupo son bien conocidos para el

132
132

profesional y representan un amplio intervalo de diferentes clases químicas. Estos compuestos todos actúan al interferir con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insecto. Los reguladores de crecimiento de insectos son descritos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010 así como las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,096,329 y 6,685,954 (todas incorporadas en la presente por referencia). Ejemplos de IGRs adecuados para el uso incluyen pero no están limitados a metopreno, piriproxifen, hidropreno, ciromazina, fluazuron, lufenuron, novaluron, piretroides, formamidinas tales como amitraz, 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenilurea y novaluron.

En todavía otra modalidad de la invención, los insecticidas y acaricidas adulticidas también se pueden adicionar a la composición de la invención. Estos incluyen piretrinas (que incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de los mismos) y piretroides y carbamatos (que incluyen pero no están limitados a benomil, carbanolato, carbaril, carbofuran, mettiocarb, metolcarb, promacil, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima y tiofanox).

En algunas modalidades, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antinematodos que

235 B3

incluyen, pero no limitados a, agentes activos en la clase de benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos de compuestos. En algunas modalidades, los bencimidazoles que incluyen, pero no limitados a, 5 thiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclo bendazol, febantel, tiofanato y su análogos o,o-dimetilo se pueden incluir en las composiciones.

En otras modalidades, las composiciones pueden 10 incluir compuestos de imidazotiazol que incluyen, pero no limitados a, tetramisol, levamisol y butamisol. En aun otras modalidades, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina que incluyen, pero no limitados a, pirantel, oxantel y morantel. Los agentes 15 activos de organofosfato adecuados incluyen, pero no están limitados a, coumafos, triclorfon, haloxon, naftalofos y diclorvos, heptenophos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.

En otras modalidades, las composiciones pueden 20 incluir los compuestos antinematodo de fenotiazina, piperazina como el compuesto neutral y en varias formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles tales como disofenol, arsenicales tales como arsenamida, etanolaminas tales como befenio, closilato de tenio y metiridina; tintes de cianina 25 que incluyen cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y

134
234

yoduro de ditiazanina; isotiocianatos que incluyen bitoscanato, suramin sódico, ftalofina y varios productos naturales que incluyen, pero no limitados a, higromicina B, α -santonina y ácido caínico.

5 En otras modalidades, las composiciones de la invención pueden incluir agentes antitrematodo. Los agentes antitrematodo adecuados incluyen, pero no están limitados a, los miracilos tales como miracil D y mirasan; praziquantel, clonazepam y sus derivados de 3-metilo, oltipraz, lucantona, 10 hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, varios compuestos de bisfenol conocidos en la técnica que incluyen hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol meniclofolan; varios compuestos de salicilanilida que incluyen tribromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, 15 brotianida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulon, hetolin y emetina.

Los compuestos anticestodo también pueden ser ventajosamente utilizados en las composiciones de la invención que incluyen, pero no limitados a, arecolina en 20 varias formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

En todavía otras modalidades, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que son efectivos contra parásitos artrópodos. Los agentes activos 25 adecuados incluyen, pero no están limitados a, bromociclen,

135
138

clordano, DDT, endosulfan, lindano, metoxiclor, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotiona, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinon, diclorention, diemtoato, dioxation, etion, famfur, fenitrotion, fention, 5 fospirato, yodofenfos, malation, naled, fosadona, fosmet, foxim, propetamfos, ronnel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrin, deltametrin, fenvalerato, flucitrinato, permetrin, fenotrin, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamiton, diflubenzuron, 10 difenilamina, disulfiram, acetato de isobornil tiocianato, metopreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, repelente, ftalato de dimetilo y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído 15 (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridinadicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

Un agente antiparasítico que se pueden combinar con 20 el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un péptido biológicamente activo o proteína que incluyen, pero no limitados a, depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular al estimular los receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor 25 secretina dando por resultado la parálisis y muerte de los

parásitos. En una modalidad del depsipéptido, el depsipéptido es emodepsido (ver Willson y colaboradores, *Parasitology*, Enero del 2003, 126(Pt 1):79-86).

Un agente insecticida que se puede combinar con el
5 compuesto de la invención para formar una composición puede ser un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase son descritos en lo anterior, y por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 4,742,060 o en EP 0 892 060. Estará bien dentro
10 del nivel del experto del profesional decidir que compuesto individual se puede utilizar en la formulación inventiva para tratar una infección particular de un insecto.

En ciertas modalidades, un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de la invención es
15 una semicarbazona, tal como metaflumizona.

En otra modalidad, las composiciones de la invención pueden ventajosamente incluir uno o más compuestos de la clase isoxazolina de compuestos. Estos agentes activos se describen en WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US
20 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375, todas de las cuales son incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En otra modalidad de la invención, el ácido
25 nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes

137
15*

acaricidas, antihelmínticos, anti-parasíticos y insecticidas conocidos) se pueden adicionar a las composiciones de la invención. Estos compuestos se utilizan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales y son descritos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 y 6,399,786, todas las cuales son incorporadas en la presente por referencia en su totalidad. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, que incluyen todos los estereoisómeros, tales como aquellos descritos en la literatura citada en lo anterior.

En otra modalidad, los compuestos antihelmínticos de la clase de amino acetonitrilo (AAD) de compuestos tales como monepantel (ZOLVIX) y los similares se pueden adicionar a las composiciones de la invención. Estos compuestos son descritos, por ejemplo, en WO 2004/024704; Sager y colaboradores, Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky y colaboradores, Nature vol. 452, 13 de Marzo del 2008, 176-181. Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino tales como aquellos descritos en US 2008/0312272 por Soil y colaboradores, la cual es incorporada en la presente en su totalidad, y derivados de tioamida de estos compuestos, como son descritos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 12/582,486, presentada el 20 de Octubre del 2009,

la cual es incorporada en la presente por referencia.

Las composiciones de la invención también se pueden combinar con compuestos de paraherquamida y derivados de estos compuestos, que incluyen derquantel (ver Ostlind y
5 colaboradores, Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; y Ostlind y colaboradores, Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). La familia paraherquamida de los compuestos son de clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo espirodioxepino indol con actividad contra
10 ciertos parásitos (ver Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Además, la familia marcfortina estructuralmente relacionada de compuestos, tales como marcfortinas A-C, también se conocen y se pueden combinar con las formulaciones de la
15 invención (ver J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 and Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Las referencias adicionales a los derivados de paraherquamida se pueden encontrar, por ejemplo, en WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, Patente de los Estados Unidos No. 5,703,078 y
20 Patente de los Estados Unidos No. 5,750,695, todas las cuales son incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

En general, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0.1 µg y
25 aproximadamente 1000 mg. Más típicamente, el agente activo

adicional se puede incluir en una dosis de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg. En una modalidad de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 mg. En otras modalidades de la invención, el agente activo adicional se puede incluir en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg por peso del animal. En otras modalidades, el agente activo adicional se puede presentar en una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, o aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg del peso del animal. En otras modalidades, el agente activo adicional se puede presentar en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 200 µg/kg o aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg del peso del animal. En aun otra modalidad de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

Las proporciones, en peso, de las combinaciones del compuesto de of N-aril-pirazol/compuesto de formamidina y el agente activo adicional están por ejemplo entre aproximadamente 1/10,000 y aproximadamente 10,000/1. Más

190
~~140~~

típicamente, las proporciones están en una proporción en peso de aproximadamente 1/100 a aproximadamente 10,000/1, aproximadamente 1/1 a aproximadamente 1,000/1, o aproximadamente 5/1 a aproximadamente 10,000/1, o
5 aproximadamente 5/1 a aproximadamente 1,000/1. Sin embargo, uno de habilidad ordinaria en la técnica sería capaz de seleccionar la relación apropiada del compuesto de N-aril-pirazol/compuesto de imidazol sustituido y el agente activo adicional para el hospedero propuesto y uso del mismo.

10 Opcionalmente, una fragancia se puede adicionar a cualquiera de las composiciones de la invención. Las fragancias es son útiles para la invención incluyen pero no están limitadas a:

(i) ésteres de ácido carboxílico tales como acetato
15 de octilo, acetato de isoamilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo;

(ii) aceites fragrantés tal como aceite de lavanda.

Las composiciones de la invención se hacen al mezclar la cantidad apropiada del compuesto de N-aril-pirazol
20 y el compuesto de imidazol sustituido, solvente veterinariamente aceptable y opcionalmente un inhibidor de cristalización, formador de película, aumentador de disipación de olor, etc., para formar una composición de la invención. Varias formar (por ejemplo tabletas, pastas, de
25 vaciado, manchado determinado, collares, etc.) de la

composición se pueden obtener al seguir el método para elaborar estas formas descritas en lo anterior por la descripción para elaborar estas formas encontradas en el texto de generación de la fórmula conocido por aquellos en la técnica, por ejemplo *Remington - The Science and Practice of Pharmacy* (21ª Edición) (2005), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11ª Edición) (2005) y *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (8ª Edición), editadas por Allen y colaboradores, Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Las formulaciones inventivas pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservadores o estabilizadores del pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de formulación. El antioxidante tal como un alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, n-propil galato, BHA (hidroxi anisol butilado), BHT (hidroxi tolueno butilado) monotioglicerol y los similares, se pueden adicionar a la presente formulación. Los antioxidantes se adicionan generalmente a la formulación en cantidades de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2.0%, basado en el peso total de la formulación, con aproximadamente 0.05 a aproximadamente 1.0% que es especialmente preferido. Los conservadores, tales como los parabenos (metilparabeno o propilparabeno), se utilizan

adecuadamente en la formulación en cantidades que varían de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2.0%, con aproximadamente 0.05 a aproximadamente 1.0% que es especialmente preferido. Otros conservadores incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato de fenilmercúrico, borato de fenilmercúrico, nitrato de fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, y los similares. Intervalos de estos compuestos incluyen de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5%.

Los compuestos que estabilizan el pH de la formulación también son contemplados. Nuevamente, tales compuestos son bien conocidos para un profesional en la técnica así como para usar estos compuestos. Los sistemas reguladores incluyen, por ejemplo, sistemas seleccionados del grupo que consiste de ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio.

Las composiciones de la invención se administran en

cantidades anti-parasiticidamente efectivas que se determinan por la ruta de administración, por ejemplo oral, parenteral, tópica, etc. En una modalidad de la invención, las composiciones de la invención se aplican como una formulación
5 de vaciado o manchado determinado.

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

Las composiciones de la invención contienen
10 compuestos de 1-arilpirazol en combinación con un compuesto de imidazol sustituido y se pueden administrar continuamente, para el tratamiento o prevención, por métodos conocidos. En esta manera, una cantidad efectiva de los compuestos se administra al animal en necesidad del mismo. Por "cantidad
15 efectiva" se propone una cantidad suficiente de una composición de la invención para erradicar o reducir el número de parásitos que infestan el animal. Generalmente, una dosis de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg por kg del peso corporal dado como una sola dosis o en dosis
20 divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactorio pero, por supuesto, puede haber casos donde los intervalos de dosificación más altos o más bajos son indicados, y tales están dentro del alcance de esta invención. Está bien dentro de la habilidad de rutina del profesional para determinar un
25 régimen de dosificación particular para un hospedero

específico y parásito.

En una modalidad de tratamiento, el tratamiento se lleva a cabo para administrar al animal, en una sola ocasión, una dosis que contiene entre aproximadamente 0.001 y
5 aproximadamente 100 mg/kg de un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de imidazol sustituido. En otra modalidad de tratamiento, el tratamiento es por la vía de una administración tópica directa tal como una formulación de tipo de vaciado, lista para usar, manchado determinado,
10 rocío, etc.,. Se pueden proporcionar cantidades más altas durante liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. En otra modalidad de tratamiento, la cantidad de los compuestos de 1-arilpirazol e imidazol sustituido para aves y otros animales que son pequeños en tamaño es mayor que
15 aproximadamente 0.01 mg/kg, y en otra modalidad para el tratamiento de aves de tamaño pequeño y otros animales, la cantidad del compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol es entre aproximadamente 1 and aproximadamente 100 mg/kg del peso del animal.

20 Las soluciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar utilizando cualquier medio conocido *per se*, por ejemplo utilizando una pistola aplicadora o un matraz dosificador.

Para la forma de vaciado de la composición, el
25 volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0.3 a

145
~~215~~

aproximadamente 100 mL. En otras modalidades, el volumen aplicado de las formulaciones de vaciado puede ser aproximadamente 1 ml a aproximadamente 100 ml o aproximadamente 1 ml a aproximadamente 50 ml. En aun otras 5 modalidades, el volumen puede ser aproximadamente 5 ml a aproximadamente 50 ml o aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml.

En otra modalidad de la invención, la aplicación de una formulación de manchado determinado de acuerdo con la 10 presente invención también puede proporcionar eficacia de larga duración y amplio espectro cuando la solución se aplica al mamífero o ave. Las formulaciones de manchado determinado proporcionadas para administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para 15 aplicación intermitente a una mancha sobre el animal, generalmente entre los dos hombros (solución de tipo manchado determinado).

En todavía otra modalidad, un compuesto de N-aril-pirazol y un compuesto de imidazol sustituido se pueden 20 combinar en el mismo sistema de solvente.

La aplicación de un compuesto de N-aril-pirazol y un compuesto de imidazol sustituido serían esperados que tengan eficacia contra una amplia variedad de parásitos incluyendo pulgas, garrapatas y ácaros. Fue sorprendente que 25 la aplicación de un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto

146
246

de imidazol sustituido dio por resultado efectos sinérgicos con respecto a la eficacia contra garrapatas.

En una modalidad del método de uso, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de imidazol sustituido tiene una eficacia contra garrapatas de aproximadamente 80.0% o mayor durante por lo menos aproximadamente 43 días. En otra modalidad de este método de uso, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de imidazol sustituido tiene una eficacia contra garrapatas de aproximadamente 90.0% o mayor durante por lo menos aproximadamente 43 días. En todavía otra modalidad de la invención, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de imidazol sustituido tiene una eficacia de aproximadamente 95% o mayor durante por lo menos aproximadamente 43 días o más tiempo. En aun otra modalidad de la invención, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de imidazol sustituido tiene una eficacia de aproximadamente 96% o mayor durante por lo menos aproximadamente 43 días o más tiempo. En cada una de estas modalidades de uso contra garrapatas, una modalidad adicional de la invención es donde el compuesto de 1-arilpirazol es fipronil; el compuesto de imidazol sustituido es 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-ilo). En otra modalidad, el compuesto de 1-arilpirazol es un compuesto de 1-arilpirazol 5-alquil

147
~~147~~

sustituido y el compuesto de imidazol sustituido es 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-ilo).

Los efectos sinérgicos y de larga duración de las composiciones de las modalidades del mismo sistema de
5 solvente para 1-arilpirazol y para un imidazol sustituido los hace adecuados durante un mes (30 días o un mes calendario) o una vez cada dos meses (60 días o dos meses calendario) de aplicación de la composición en sus formas suministrables.

Los animales que se pueden tratar con las
10 composiciones de la invención incluyen pero no están limitados a aves y mamíferos (ya sea silvestres o domesticados), por ejemplo, ganado y animales de compañía tales como gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado vacuno. En una modalidad de la
15 invención, el mamífero es un gato o un perro.

En una modalidad de la ubicación de administración, una sola formulación que contiene el agente activo en un portador sustancialmente líquido y en una forma que hace posible una sola aplicación, o una aplicación repetida un
20 pequeño número de veces, será administrada al animal sobre una región localizada del animal, por ejemplo entre los dos hombros. En una modalidad de la invención, la región localizada tiene un área de superficie de aproximadamente 10 cm² o más larga. En otra modalidad de la invención, la región
25 localizada tiene un área de superficie de entre

148
~~146~~

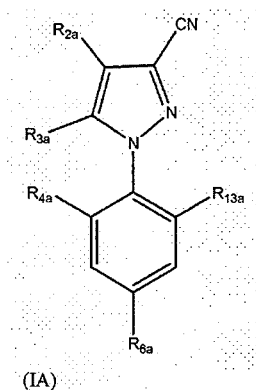
aproximadamente 5 y aproximadamente 10 cm² de área.

La invención se describe adicionalmente por los siguientes párrafos numerados:

1. Una formulación veterinaria para tratar o
5 prevenir una infestación parasítica en un animal que comprende:

(a) un 1-aril-5-alquil o 5-haloalquilpirazol de la fórmula (IA) o una sal veterinariamente aceptable del mismo,

10



15 en donde:

R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} es metilo, etilo o haloalquilo de C₁-C₄;

R_{4a} es halógeno;

R_{6a} es alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo;

20

R_{13a} es halógeno;

R_{11a} es haloalquilo de C₁-C₄; y

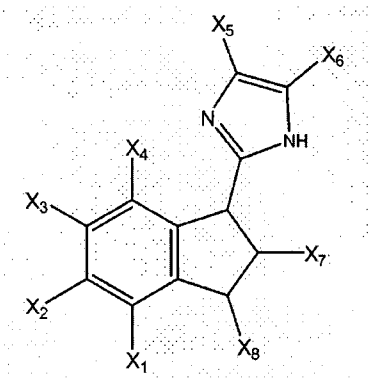
m es 0, 1 o 2;

(b) un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (II),

25

2471
149

5



en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 y X_8 se definen como en la Tabla 1;

(c) un portador veterinariamente aceptable; y

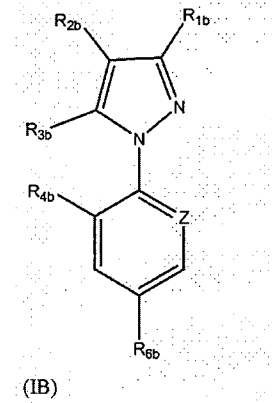
10 (d) opcionalmente un inhibidor de cristalización.

2. Una formulación veterinaria para tratar o prevenir una infestación parasítica en un animal que comprende:

(a) un 1-aril-5-alquil o 5-haloalquilpirazol de la fórmula

15 (IB) o una sal veterinariamente aceptable del mismo:

20



en donde:

R_{1b} es alquilo, CN o halógeno;

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$ o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

25 R_{14b} es alquilo o haloalquilo;

R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, -NR_{7b}R_{8b}, -S(O)_mR_{9b}, -C(O)R_{9b},
-C(O)OR_{9b}, alquilo, haloalquilo, OR_{10b} o un -N=C(R_{11b})
(R_{12b});

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, S(O)_qCF₃ o grupo
5 SF₅;

R_{7B} y R_{8B} independientemente representan un hidrógeno,
alquilo, haloalquilo, -C(O)alquilo, -S(O)_rCF₃, acilo o
alcoxycarbonilo; o

R_{7b} y R_{8b} pueden formar conjuntamente un radical alquileo
10 divalente el cual se interrumpe opcionalmente por uno o
dos heteroátomos divalentes;

R_{9b} es un alquilo o haloalquilo;

R_{10b} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R_{11b} es hidrógeno o radical alquilo;

15 R_{12b} es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo
heteroarilo opcionalmente sustituido;

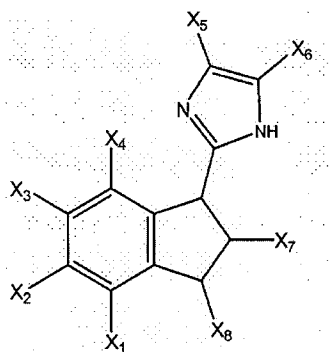
R_{4b} y R_{13b} representan, independientemente entre sí, hidrógeno,
halógeno CN o NO₂;

m, n, q y r representan, independientemente entre sí, un
20 número entero igual a 0, 1 o 2; y

Z representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C-
R_{13b}, las tres otras valencias del átomo de carbono forman
parte del anillo aromático;

(b) un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (II),

151



5

en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 y X_8 se definen como en la Tabla 1;

(c) un portador veterinariamente aceptable; y

(d) opcionalmente un inhibidor de cristalización.

10 3. La composición del párrafo 2, en donde:

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$;

R_{14b} es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R_{3b} es $-NR_{7b}R_{8b}$;

15 R_{7b} y R_{8b} independientemente representan un hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)-$ alquilo de C_1-C_6 , $-S(O)_r CF_3$, arilo de C_1-C_6 o radical alcoxycarbonilo de C_1-C_6 ;

20 R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 o haloalcoxi de C_1-C_6 ;

m , n , q y r representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0 o 1; y

Z es un radical $C-R_{13b}$.

4. La composición del párrafo 2, en donde:

25 R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

152
~~152~~

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$;

R_{14b} es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R_{3b} es alquilo o haloalquilo;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 o
5 haloalcoxi de C_1-C_6 ;

m , n , q y r representan, independientemente entre
sí, un número entero igual a 0 o 1; y

Z es un radical $C-R_{13b}$.

5. La composición del párrafo 1 o 2, en donde el
10 portador veterinariamente aceptable comprende acetona,
acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato
de diisobutilo, adipato de diisopropilo, butil diglicol, éter
n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de
etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter
15 monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles
líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter
monoetílico propilenglicol, 2-pirrolidona, N-metil-
pirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina,
acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno,
20 carbonato de butileno, sulfóxido de dimetilo, una amida,
dimetilformamida, dimetilacetamida, o cualquier combinación
de los mismos.

6. La composición del párrafo 1 o 2, en donde el
portador veterinariamente aceptable comprende éteres
25 arílicos, compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácido

carboxílico alifáticos, ésteres de ácido carboxílico aromáticos, cetonas alifáticas, cetonas cíclicas o mezclas de los mismos.

7. La composición del párrafo 1 o 2, en donde el
5 portador veterinariamente aceptable comprende metoxibenceno, acetato de butilo, acetato de bencilo, metil isobutil cetona, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, acetato de octilo o mezclas de los mismos.

8. La composición del párrafo 1 o 2, en donde el
10 portador veterinariamente aceptable comprende un solvente aprótico con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30.

9. La composición del párrafo 8, en donde el por lo
menos un solvente(s) aprótico con una constante dieléctrica
15 de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 es un éster de ácido carboxílico de C_1 - C_{10} , un éster de ácido carboxílico de fenilo, un éster bencílico de ácido carboxílico, un éster alquílico de C_1 - C_4 de ácido benzoico, una cetona alifática saturada de C_1 - C_6 o una mezcla de los mismos.

20 10. Una composición para el tratamiento y prevención de una infestación parasítica en un animal que comprende el compuesto 1-arilpirazol fipronil, el compuesto de imidazol sustituido 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-ilo); por lo menos un portador veterinariamente
25 aceptable y opcionalmente un inhibidor de cristalización.

11. Una composición para el tratamiento y prevención de una infestación parasítica en un animal que comprende el compuesto de 1-arilpirazol fipronil, el compuesto de imidazol sustituido 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-
 5 7-metil-1H-inden-1-ilo); por lo menos un portador veterinariamente aceptable y opcionalmente un inhibidor de cristalización.

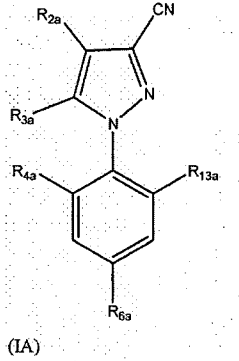
12. Un método para el tratamiento o prevención de una infestación parasítica en un animal que comprende
 10 administrar una cantidad efectiva de la composición del párrafo 1 o 2 al animal en necesidad del mismo.

13. El método del párrafo 12, en donde el compuesto(s) de 1-arilpirazol y el compuesto(s) de imidazol sustituido se administran simultáneamente.

14. Una formulación veterinaria para tratar o prevenir una infestación parasítica en un animal que comprende:

(a) un 1-aril-5-alquil o 5-haloalquilpirazol de la fórmula (IA) o una sal veterinariamente aceptable del mismo,

20



25

en donde:

R_{2a} es $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} es metilo, etilo o haloalquilo de C_1-C_4 ;

R_{4a} es halógeno;

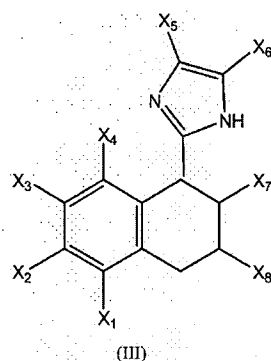
5 R_{6a} es alquilo de C_1-C_4 o haloalquilo;

R_{13a} es halógeno;

R_{11a} es haloalquilo de C_1-C_4 ; y

m es 0, 1 o 2;

(b) por lo menos un compuesto de imidazol sustituido de la
10 fórmula (III)



15

en donde:

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 y X_8 son como se detallan en lo anterior en la Tabla 2;

(c) un portador veterinariamente aceptable; y

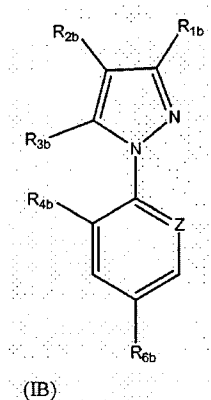
20 (d) opcionalmente uno o más inhibidores de cristalización.

15. Una formulación veterinaria para tratar o prevenir una infestación parasítica en un animal que comprende:

25 (a) un 1-aril-5-alquil o 5-haloalquilpirazol de la fórmula

(IB) o una sal veterinariamente aceptable del mismo:

5



en donde:

R_{1b} es alquilo, CN o halógeno;

10 R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$ o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

R_{14b} es alquilo o haloalquilo;

R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_m R_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, alquilo, haloalquilo, $-OR_{10b}$ o un $-N=C(R_{11b})$ (R_{12b});

15 R_{6b} es un halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, $S(O)_q CF_3$ o grupo SF_5 ;

R_{7b} y R_{8b} independientemente representan un hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-C(O)$ alquilo, $-S(O)_r CF_3$, acilo o alcoxycarbonilo; o

20 R_{7b} y R_{8b} pueden formar conjuntamente un radical alquilenodivalente el cual se interrumpe opcionalmente por uno o dos heteroátomos divalentes;

R_{9b} es un alquilo o haloalquilo;

R_{10b} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

25 R_{11b} es hidrógeno o radical alquilo;

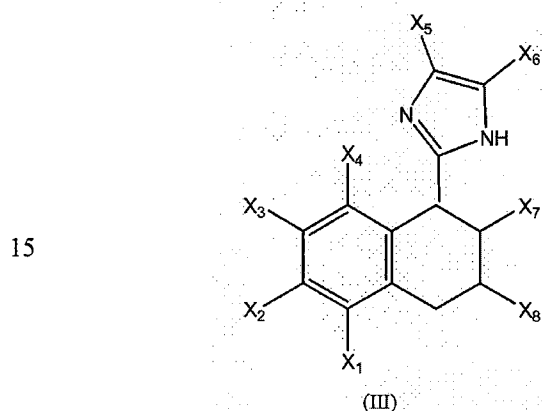
R_{12b} es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{4b} y R_{13b} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno CN o NO₂;

5 m, n, q y r representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1 o 2; y

Z representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C-R_{13b}, las tres otras valencias del átomo de carbono forman parte del anillo aromático;

10 (b) por lo menos un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (III):



en donde:

20 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ y X₈ son como se detallan en lo anterior en la Tabla 2;

c) un portador veterinariamente aceptable; y

(d) opcionalmente uno o más inhibidores de cristalización.

16. La composición del párrafo 15, en donde:

25 R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

158
158

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$;

R_{14b} es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R_{3b} es $-NR_{7b}R_{8b}$,

R_{7b} y R_{8b} independientemente representan un
5 hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)-$
alquilo de C_1-C_6 , $-S(O)_r CF_3$, acilo de C_1-C_6 o radical
alcoxycarbonilo de C_1-C_6 ;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 o
haloalcoxi de C_1-C_6 ;

10 m , n , q y r representan, independientemente entre
sí, un número entero igual a 0 o 1; y

Z es un radical $C-R_{13b}$.

17. La composición del párrafo 2, en donde:

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

15 R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$;

R_{14b} es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R_{3b} es alquilo o haloalquilo;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 o
haloalcoxi de C_1-C_6 ;

20 m , n , q y r representan, independientemente entre
sí, un número entero igual a 0 o 1; y

Z es un radical $C-R_{13b}$.

18. La composición de los párrafos 14 o 15, en
donde el portador veterinariamente aceptable comprende
25 acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol,

isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo, butil diglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, 5 polioxietilenglicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico propilenglicol, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, 10 sulfóxido de dimetilo, una amida, dimetilformamida, dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos.

19. La composición del párrafo 14 o 15, en donde el portador veterinariamente aceptable comprende éteres arílicos, compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácido 15 carboxílico alifáticos, ésteres de ácido carboxílico aromáticos, cetonas alifáticas, cetonas cíclicas o mezclas de los mismos.

20. La composición del párrafo 14 o 15, en donde el portador veterinariamente aceptable comprende metoxibenceno, 20 acetato de butilo, acetato de bencilo, metil isobutil cetona, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, acetato de octilo o mezclas de los mismos.

21. La composición del párrafo 14 o 15, en donde el portador veterinariamente aceptable comprende un solvente 25 aprótico con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a

160

aproximadamente 30.

22. La composición del párrafo 21, en donde el por lo menos un solvente(s) aprótico con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 es un
5 éster de ácido carboxílico de C_1-C_{10} , un éster de ácido carboxílico de fenilo, un éster bencílico de ácido carboxílico, un éster alquílico de C_1-C_4 de ácido benzoico, una cetona alifática saturada de C_1-C_6 , o una mezcla de los mismos.

10 23. Una composición para el tratamiento y prevención de una infestación parasítica en un animal que comprende el compuesto de 1-arilpirazol fipronil, el compuesto de imidazol sustituido 2-(5,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazol; por lo menos un
15 portador veterinariamente aceptable y opcionalmente un inhibidor de cristalización.

24. Un método para el tratamiento o prevención de una infestación parasítica en un animal que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición del
20 párrafo 23 al animal en necesidad del mismo.

25. El método del párrafo 24, en donde el compuesto(s) de 1-arilpirazol y el compuesto(s) de imidazol sustituido se administran simultáneamente.

Habiéndose descrito de esta manera en detalle
25 varias modalidades de la presente invención, se va a entender

161
161

que la invención definida por los párrafos anteriores no va a ser limitada a los detalles particulares expuestos en la descripción anterior ya que muchas variaciones evidentes de las mismas son posibles sin apartarse del espíritu o alcance

5 de la presente invención.

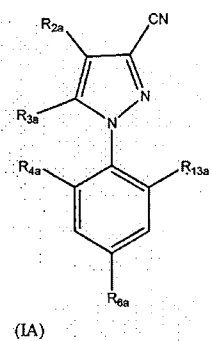
162
162

REIVINDICACIONES

1. Una formulación veterinaria para tratar o prevenir una infestación parasítica en un animal, caracterizada porque comprende:

- 5 (a) un 1-aril-5-alquil o 5-haloalquilpirazol de la fórmula (IA) o una sal veterinariamente aceptable del mismo,

10



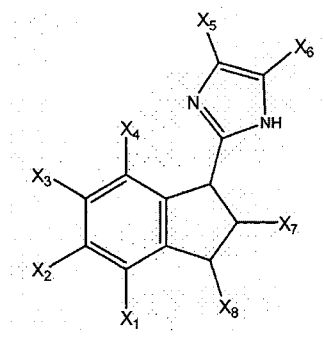
en donde:

15

- R_{2a} es $-S(O)_m R_{11a}$;
 R_{3a} es metilo, etilo o haloalquilo de C_1-C_4 ;
 R_{4a} es halógeno;
 R_{6a} es alquilo de C_1-C_4 o haloalquilo;
 R_{13a} es halógeno;
 R_{11a} es haloalquilo de C_1-C_4 ; y
 m es 0, 1 o 2;

- 20 (b) un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (II),

25



163
163

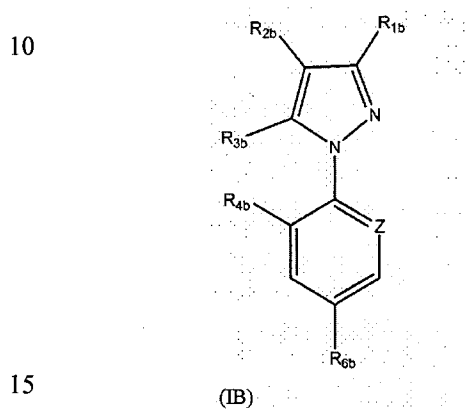
en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 y X_8 se definen como en la Tabla 1;

(c) un portador veterinariamente aceptable; y

(d) opcionalmente un inhibidor de cristalización.

5 2. Una formulación veterinaria para tratar o prevenir una infestación parasítica en un animal, caracterizada porque comprende:

(a) un 1-aril-5-alquil o 5-haloalquilpirazol de la fórmula (IB) o una sal veterinariamente aceptable del mismo:



en donde:

R_{1b} es alquilo, CN o halógeno;

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$ o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

R_{14b} es alquilo o haloalquilo;

20 R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_m R_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, alquilo, haloalquilo, OR_{10b} o un $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$;

R_{6b} es un halógeno, haloalquil, haloalcoxi, $S(O)_q CF_3$ o grupo SF_5 ;

25 R_{7b} y R_{8b} independientemente representan un hidrógeno,

alquilo, haloalquilo, $-C(O)alquilo$, $-S(O)_rCF_3$, acilo o alcoxycarbonilo; o

R_{7b} y R_{8b} pueden formar conjuntamente un radical alquileo divalente el cual se interrumpe opcionalmente por uno o
5 dos heteroátomos divalentes;

R_{9b} es un alquilo o haloalquilo;

R_{10b} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R_{11b} es hidrógeno o radical alquilo;

R_{12b} es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo
10 heteroarilo opcionalmente sustituido;

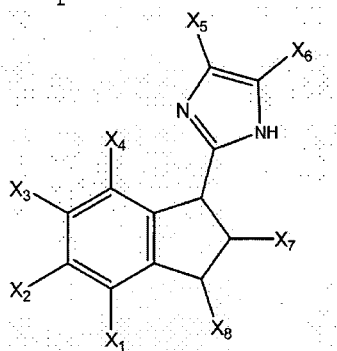
R_{4b} y R_{13b} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno CN o NO_2 ;

m , n , q y r representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1 o 2; y

15 Z representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C- R_{13b} , las tres otras valencias del átomo de carbono forman parte del anillo aromático;

(b) un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (II),

20



25

en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 y X_8 se definen como en la
Tabla 1;

165
45

(c) un portador veterinariamente aceptable; y

(d) opcionalmente un inhibidor de cristalización.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque:

5 R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$;

R_{14b} es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R_{3b} es $-NR_{7b}R_{8b}$;

R_{7b} y R_{8b} independientemente representan un
10 hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)-$
alquilo de C_1-C_6 , $-S(O)_r CF_3$, arilo de C_1-C_6 o radical
alcoxicarbonilo de C_1-C_6 ;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 o
haloalcoxi de C_1-C_6 ;

15 m , n , q y r representan, independientemente entre
sí, un número entero igual a 0 o 1; y

Z es un radical $C-R_{13b}$.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque:

20 R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$;

R_{14b} es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R_{3b} es alquilo o haloalquilo;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 o
25 haloalcoxi de C_1-C_6 ;

166

~~166~~

m, n, q y r representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0 o 1; y

Z es un radical C-R_{13b}.

5 La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el portador veterinariamente aceptable comprende acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo, butil diglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de
10 etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico propilenglicol, 2-pirrolidona, N-metil-pirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina,
15 acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, sulfóxido de dimetilo, una amida, dimetilformamida, dimetilacetamida, o cualquier combinación de los mismos.

6. La composición de conformidad con la
20 reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el portador veterinariamente aceptable comprende éteres arílicos, compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácido carboxílico alifáticos, ésteres de ácido carboxílico aromáticos, cetonas alifáticas, cetonas cíclicas o mezclas de los mismos.

25 7. La composición de conformidad con la

167
167

reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el portador veterinariamente aceptable comprende metoxibenceno, acetato de butilo, acetato de bencilo, metil isobutil cetona, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, acetato de octilo o
5 mezclas de los mismos.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el portador veterinariamente aceptable comprende un solvente aprótico con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a
10 aproximadamente 30.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el por lo menos un solvente(s) aprótico con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 es un éster de ácido
15 carboxílico de C_1-C_{10} , un éster de ácido carboxílico de fenilo, un éster bencílico de ácido carboxílico, un éster alquílico de C_1-C_4 de ácido benzoico, una cetona alifática saturada de C_1-C_6 o una mezcla de los mismos.

10. Una composición para el tratamiento y
20 prevención de una infestación parasítica en un animal, caracterizada porque comprende el compuesto de 1-arilpirazol fipronil, el compuesto de imidazol sustituido 1H-imidazol, 2-(2,3-dihidro-4-metil-1H-inden-1-ilo); por lo menos un portador veterinariamente aceptable y opcionalmente un
25 inhibidor de cristalización.

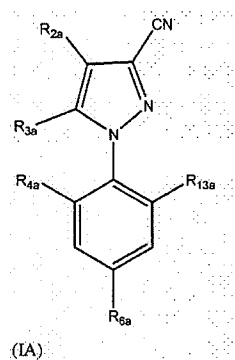
11. Una composición para el tratamiento y prevención de una infestación parasítica en un animal, caracterizada porque comprende el compuesto de 1-arilpirazol fipronil, el compuesto de imidazol sustituido 1H-imidazol, 2-
5 (2,3-dihidro-7-metil-1H-inden-1-ilo); por lo menos un portador veterinariamente aceptable y opcionalmente un inhibidor de cristalización.

12. Un método para el tratamiento o prevención de una infestación parasítica en un animal, caracterizado porque
10 comprende administrar una cantidad efectiva de la composición del párrafo 1 o 2 al animal en necesidad del mismo.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el compuesto(s) de 1-arilpirazol y el compuesto(s) de imidazol sustituido se administran
15 simultáneamente.

14. Una formulación veterinaria para tratar o prevenir una infestación parasítica en un animal, caracterizada porque comprende:

(a) un 1-aril-5-alquil o 5-haloalquilpirazol de la fórmula
20 (IA) o una sal veterinariamente aceptable del mismo,



en donde:

R_{2a} es $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} es metilo, etilo o haloalquilo de C_1-C_4 ;

R_{4a} es halógeno;

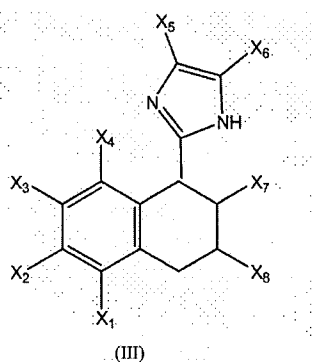
5 R_{6a} es alquilo de C_1-C_4 o haloalquilo;

R_{13a} es halógeno;

R_{11a} es haloalquilo de C_1-C_4 ; y

m es 0, 1 o 2;

(b) por lo menos un compuesto de imidazol sustituido de la
10 fórmula (III)



15

en donde:

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 y X_8 son como se detallan en lo anterior en la Tabla 2;

(c) un portador veterinariamente aceptable; y

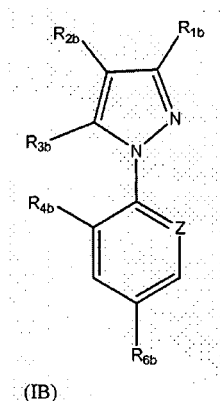
20 (d) opcionalmente uno o más inhibidores de cristalización.

15. Una formulación veterinaria para tratar o prevenir una infestación parasítica en un animal, caracterizada porque comprende:

25 (a) un 1-aril-5-alquil o 5-haloalquilpirazol de la fórmula

(IB) o una sal veterinariamente aceptable del mismo:

5



en donde:

R_{1b} es alquilo, CN o halógeno;

10 R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$ o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

R_{14b} es alquilo o haloalquilo;

R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_m R_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, alquilo, haloalquilo, $-OR_{10b}$ o un $-N=C(R_{11b})$ (R_{12b});

15 R_{6b} es un halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, $S(O)_q CF_3$ o grupo SF_5 ;

R_{7b} y R_{8b} independientemente representan un hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-C(O)$ alquilo, $-S(O)_r CF_3$, acilo o alcoxycarbonilo; o

20 R_{7b} y R_{8b} pueden formar conjuntamente un radical alquileo divalente el cual se interrumpe opcionalmente por uno o dos heteroátomos divalentes;

R_{9b} es un alquilo o haloalquilo;

R_{10b} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

25 R_{11b} es hidrógeno o radical alquilo;

17
17

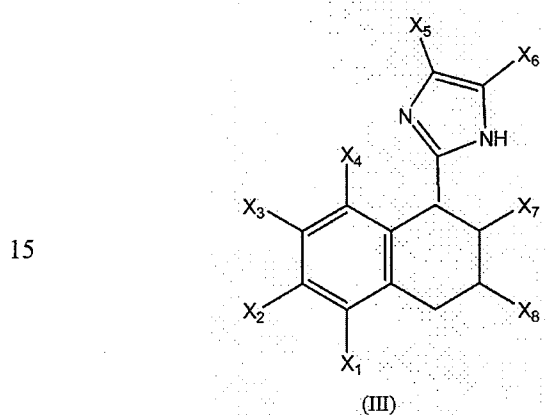
R_{12b} es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{4b} y R_{13b} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno CN o NO₂;

5 m, n, q y r representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0, 1 o 2; y

Z representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C-R_{13b}, las tres otras valencias del átomo de carbono forman parte del anillo aromático;

10 (b) por lo menos un compuesto de imidazol sustituido de la fórmula (III):



en donde:

X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ y X₈ son como se detallan en lo
20 anterior en la Tabla 2;

c) un portador veterinariamente aceptable; y

(d) opcionalmente uno o más inhibidores de cristalización.

16. La composición de conformidad con la
25 reivindicación 15, caracterizada porque:

172
272

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$;

R_{14b} es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R_{3b} es $-NR_{7b}R_{8b}$,

5 R_{7b} y R_{8b} independientemente representan un hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)-$ alquilo de C_1-C_6 , $-S(O)_r CF_3$, acilo de C_1-C_6 o radical alcoxicarbonilo de C_1-C_6 ;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 o
10 haloalcoxi de C_1-C_6 ;

m , n , q y r representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0 o 1; y

Z es un radical $C-R_{13b}$.

17. La composición de conformidad con la
15 reivindicación 2, caracterizada porque:

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$;

R_{14b} es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6 ;

R_{3b} es alquilo o haloalquilo;

20 R_{6b} es un halógeno, haloalquilo de C_1-C_6 o haloalcoxi de C_1-C_6 ;

m , n , q y r representan, independientemente entre sí, un número entero igual a 0 o 1; y

Z es un radical $C-R_{13b}$.

25 18. La composición de conformidad con las

173
275

reivindicaciones 14 o 15, caracterizada porque el portador veterinariamente aceptable comprende acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo, butil diglicol, éter n-
5 butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico propilenglicol, 2-pirrolidona, N-
10 metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, sulfóxido de dimetilo, una amida, dimetilformamida, dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos.

15 19. La composición de conformidad con la reivindicación 14 o 15, caracterizada porque el portador veterinariamente aceptable comprende éteres arílicos, compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácido carboxílico alifáticos, ésteres de ácido carboxílico aromáticos, cetonas
20 alifáticas, cetonas cíclicas o mezclas de los mismos.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 14 o 15, caracterizada porque el portador veterinariamente aceptable comprende metoxibenceno, acetato de butilo, acetato de bencilo, metil isobutil cetona,
25 benzoato de etilo, benzoato de bencilo, acetato de octilo o

174
7/74

mezclas de los mismos.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 14 o 15, caracterizada porque el portador veterinariamente aceptable comprende un solvente aprótico con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30.

22. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque el por lo menos un solvente(s) aprótico con una constante dieléctrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 es un éster de ácido carboxílico de C_1-C_{10} , un éster de ácido carboxílico de fenilo, un éster bencílico de ácido carboxílico, un éster alquílico de C_1-C_4 de ácido benzoico, una cetona alifática saturada de C_1-C_6 , o una mezcla de los mismos.

23. Una composición para el tratamiento y prevención de una infestación parasítica en un animal, caracterizada porque comprende el compuesto de 1-arilpirazol fipronil, el compuesto de imidazol sustituido 2-(5,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-imidazol; por lo menos un portador veterinariamente aceptable y opcionalmente un inhibidor de cristalización.

24. Un método para el tratamiento o prevención de una infestación parasítica en un animal, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición del párrafo 23 al animal en necesidad del mismo.

175
~~125~~

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el compuesto(s) de 1-arilpirazol y el compuesto(s) de imidazol sustituido se administran simultáneamente.

172
172**RESUMEN DE LA INVENCION**

Esta invención se relaciona a composiciones para combatir parásitos en animales, que comprenden compuestos de 1-arilpirazol en combinación con compuestos de imidazol
5 sustituidos. Esta invención también proporciona métodos mejorados para erradicar, controlar y prevenir infestación de parásitos en un animal que comprenden administrar las composiciones de la invención a un animal en necesidad de las mismas.

GEORGIA SUPERIOR COURT
CLERKS' COOPERATIVE AUTHORITY

Notary Division

1875 Century Boulevard, Suite 100

Atlanta, Georgia 30345

14306
11485

24

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

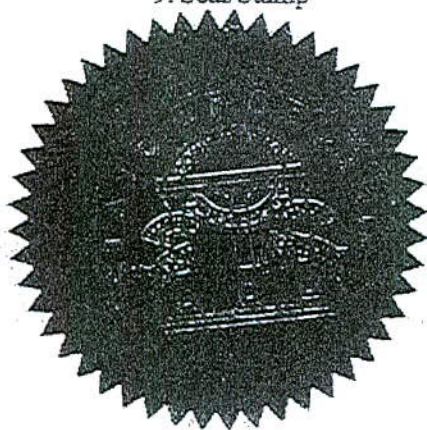
1. Country: UNITED STATES OF AMERICA
2. This public document
has been signed by TIKI CANTRELL
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, STATE OF GEORGIA
4. bears the seal/stamp of TIKI CANTRELL
NOTARY PUBLIC
FULTON COUNTY, GEORGIA

CERTIFIED

5. at ATLANTA, GEORGIA
6. the 8TH DAY OF JULY, 2004
7. by GEORGIA SUPERIOR COURT CLERKS' COOPERATIVE AUTHORITY
8. No. I-103889

9. Seal/Stamp

10. Signature:



David R. Williams

DAVID R. WILLIAMS
EXECUTIVE DIRECTOR

NOTARY PUBLIC
(404) 327-6023

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, S - COLOMBIA

181

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

MERIAL LIMITED

domiciliado (s) en/of 3239 Satellite Blvd.,

Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América, hereby ratify the patent

application No. 04.051.017 filed by **EMILIO FERRERO** on June 1^o 2004 and

por el presente nombramos a **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555 y **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555 and **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in

nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy / Given and signed this June 16, 2004

en / in Duluth, Georgia

por / by Horace D. Hall

Company Secretary

Firma / Signature x [Signature]

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de 200 _____ de _____

compareció(eron)
personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y
quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
before me, a Notary Public or Attesting Official
200 _____ of _____

personally
appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

— NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO — NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL —

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los 16 días del mes de Julio
de 200 4 compareció(eron) ante mí.

Horace D. Nalle

Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada

Merial Limited

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:"

Artículos de constitución, 31 Julio, 1997

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Merial Limited

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de
acuerdo con las leyes de Delaware

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

3239 Satellite Blvd
Duluth, Georgia 30096

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 16th day of June
200 4 appeared before me

Horace D. Nalle

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named

Merial Limited

I certify:

1. That I have seen the following documents:"

ARTICLES OF ASSOCIATION dated
July 31, 1997

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Merial Limited

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of Delaware

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is

3239 Satellite Blvd.
Duluth, Georgia 30096

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.)

Horace Nalle

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Duluth

Estado Georgia

Hoy 16 Junio de 2004

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Horace D. Nalle

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City Duluth

State Georgia

This 16th day of June 2004

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

* Documents must be identified with date and origin

Mr. Cartrell
Notary Public, Fulton County, Georgia
My Commission Expires May 3 2008

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at
6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp
10. Signature

182
102

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 26.07/04a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual Merial Limited domiciliada en el 3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América, por el presente ratifica la solicitud de patente No. 04.051.017 presentada por el Doctor Emilio FERRERO el 1 de Junio de 2004, y otorga derechos de representación y poder a los Doctores Emilio Ferrero, tpa. 31929; Gonzalo Perdomo, tpa. 831; Luz Clemencia de Páez, tpa. 23555 y Germán Cavelier, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 16 de junio de 2004 en Duluth, Georgia por Horace D. Nalle, Secretario de la Compañía.

Firma _____ Firma Ilegible _____

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en donde se certifica la firma del Señor Horace D. Nalle en el anterior documento en representación de Merial Limited y adicionalmente se certifica que la anterior compañía está legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware, que su domicilio es el 3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, y que el Señor Horace D. Nalle está autorizado para otorgar el presente Poder.

Dado y firmado en la ciudad de Duluth, Estado de Georgia el 16 de Junio de 2004.

Notario Público o Funcionario Autorizado _____ Firma Ilegible _____

Sello:

Notario Público Condado de Fulton, Georgia
Mi Comisión vence Mayo 3 de 2008

AUTORIDAD COOPERATIVA DEL SECRETARIO
DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE GEORGIA
División Notarial
1875 Century Boulevard, Suite 100
Atlanta, Georgia 30345

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2. ha sido firmado por TIKI CANTRELL

3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE GEORGIA

4. lleva el sello/estampilla de TIKI CANTRELL

NOTARIO PÚBLICO

CONDADO DE FULTON, GEORGIA

CERTIFICADO

5. En ATLANTA, GEORGIA

6. El 8 DE JULIO DE 2004

7. por la AUTORIDAD COOPERATIVA DEL SECRETARIO DE LA CORTE SUPERIOR DE GEORGIA

8. No. I-103889

9. Sello/estampilla:

10. Firma

ESTADO DE GEORGIA

1776

Firma Ilegible
DAVID R. WILLIAMS
DIRECTOR EJECUTIVO

NOTARIO PÚBLICO
(404) 327-6023

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación.

DVZ//ID-005829/WPCL002G/COLO 14036-841-001-6

Cns C-2004-00009516

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1992
MINISTERIO DE JUSTICIA

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : Merial Limited

Poder conferido el : 16/06/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

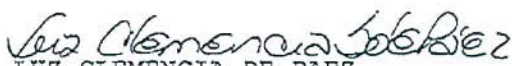


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el AMPARO QUINTERO AS 9 OCT 2009
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparecido(s): Emilio Ferrero
Williamson
Luz Clemencia Suarez
de Paes
Quien(es): emilio ferrero la(s) C.C.
C.C. 438019 y P. 31929
C.C. 35456344 y P. 23555
Y declaró(s) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suarez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0056011

Bogotá D.C., Mayo 28 de 2014 - 08:04:33

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644056140	27/05/2014	11.472.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-115927- -00000-0000

Fecha: 2014-05-29 10:50:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

Cgo: 14306-841-026-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 28 de 2014 - 08:04:41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0055992

Bogotá D.C., Mayo 28 de 2014 - 08:04:33

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644056140	27/05/2014	11.472.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
15	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	465.000.00
				\$465.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-115927- -00000-0000

Fecha: 2014-05-29 10:50:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

COLO: A306- 841-026-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 28 de 2014 - 08:04:40

187-38

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/415	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) MERAL LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/560,969	(32) Fecha 2011/11/17	(33) País US
		(72) Inventor(es) CHARLES, Q. MENG	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2014/06/17		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2013/05/23
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/11/16		N° publicación: WO 2013/074892 A1
	No. de solicitud PCT/US2012/065462		
(54) Título: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN ARIL PIRAZOL Y UN IMIDAZOL SUSTITUIDO, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS			

Resumen:

Esta invención se relaciona a composiciones para combatir parásitos en animales, que comprenden compuestos de 1-arilpirazol en combinación con compuestos de imidazol sustituidos. Esta invención también proporciona métodos mejorados para erradicar, controlar y prevenir infestación de parásitos en un animal que comprenden administrar las composiciones de la invención a un animal en necesidad de las mismas.



No. 14-115927-00000-0000

EACIONES

188

PATENTE DE INVENCION ☐

Fecha: 2014-05-29 10:50:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

ión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐