

**FORMULACIÓN DE USO TÓPICO PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE  
PARÁSITOS EN ANIMALES**

**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La invención se refiere a nuevas formulaciones líquidas adecuadas para el uso tópico en animales que contienen un principio activo que contiene flúor eficaz contra parásitos, tal como fosfato de trietilo, y su uso en el control y la prevención de parásitos en animales.

**10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los agentes antiparasitarios modernos que contienen flúor (aquí también denominados antiparasitarios fluorados), como por ejemplo Fluralaner, Afoxolaner, Sarolaner, Lotilaner, el Fipronil ya conocido, y los principios activos descritos en  
15 los documentos W02015/067646 y W02015/067647 tienen una buena actividad insecticida y acaricida. Sin embargo, muchos de estos principios tienen una solubilidad muy baja en los disolventes adecuados para la aplicación tópica en animales. Para que la formulación no gotee de la piel una vez aplicada  
20 o para que el pelaje no se moje, el principio activo preferiblemente debe disolverse en un volumen pequeño, de modo que generalmente son deseables altas concentraciones de fármaco en el rango de 30% m/V. Además, el disolvente debe ser toxicológicamente inocuo e inofensivo para la piel. La

formulación debe ser inodora o fragante. Al mismo tiempo y desde el punto de vista de la producción, son ventajosos los disolventes con un punto de inflamación alto, por encima de 35° C para minimizar el gasto de protección contra explosiones. Además, el principio activo disuelto en la formulación debe ser suficientemente estable.

Aunque la N-metil-2-pirrolidona (NMP) es un muy buen disolvente para muchos compuestos orgánicos, también se usa en formulaciones spot-on. Debido a una nueva evaluación de la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas ECHA (ECHA/RAC/RES-0-000000 5316-76-01/F) se debe evaluar críticamente el uso de NMP para productos más nuevos.

El carbonato de propileno y las mezclas de carbonato de propileno y alcohol bencílico han demostrado ser útiles como buenos disolventes compatibles que son adecuados para formulaciones spot-on (véase, por ejemplo, el documento W09617520). Sin embargo, el carbonato de propileno y las mezclas de carbonato de propileno y alcohol bencílico tienen solo una solubilidad insuficiente para los principios fluorados enumerados anteriormente.

El fosfato de trietilo aún se desconoce como un disolvente para formulaciones spot-on. El documento W02016144678 describe el fosfato de trietilo como un diluyente líquido para dispersiones oleosas, suspensiones,

emulsiones y soluciones.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

El objetivo de la presente invención fue por lo tanto proporcionar nuevos medicamentos líquidos para la aplicación  
5 tópica en animales con un disolvente en el que los agentes antiparasitarios fluorados modernos tienen una solubilidad suficientemente alta. La formulación líquida utilizada para tales medicamentos debe tener las siguientes propiedades:

1. Ser inofensivo para la piel.
- 10 2. Tener baja toxicidad.
3. Tener efecto de alta y larga duración.
4. Tener preferentemente un punto de inflamación alto >35 °C.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el fosfato de  
15 trietilo muestra muy buenas solubilidades para agentes antiparasitarios fluorados (Tabla 1). El fosfato de trietilo tiene una baja toxicidad y una excelente tolerancia cutánea en ratas, perros y gatos. El punto de inflamación de 130 °C es lo suficientemente alto para una producción segura. Los  
20 estudios con agentes antiparasitarios fluorados seleccionados en formulaciones de fosfato de trietilo muestran un efecto bueno y duradero contra las pulgas y diversas garrapatas en perros y gatos.

**Tabla 1 (Solubilidades en% (m/m)):**

|               | fosfato de trietilo | carbonato de propileno | 83.3% carbonato de propileno<br>16.7% alcohol bencílico |
|---------------|---------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|
| compuesto 2 * | 40%                 | 4%                     | 14%                                                     |
| compuesto 1*  | 44%                 | 5%                     | 17%                                                     |
| Tigolaner**   | 52%                 | 26%                    | 20%                                                     |
| Piriprol      | 49%                 | 21%                    | 28%                                                     |
| Fluxametamida | 20%                 | 3%                     | 6%                                                      |
| Fluralaner    | 41%                 | 7%                     | 13%                                                     |
| Fipronil      | 36%                 | 11%                    | 5%                                                      |

\*ver la definición de compuesto 1 y compuesto 2 a continuación.

- 5        \*\*propuesto INN (véase Información Acerca de Fármacos, de la OMS, Vol. 31, No. 2, 2017).

Por lo tanto, el objetivo anterior se logra mediante: una formulación líquida que contiene un principio activo que contiene flúor eficaz contra parásitos, tal como fosfato de trietilo.

10

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de las formulaciones líquidas aquí descritas para controlar parásitos, en particular ectoparásitos, en animales.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

- 15 Como principios activos eficaces contra parásitos (también denominados "agentes antiparasitarios") se entienden los principios activos que son eficaces contra endoparásitos o ectoparásitos o ambos. En las formulaciones líquidas

descritas aquí, se prefiere usar principios activos eficaces contra los ectoparásitos. El principio activo, que contiene flúor (o fluorado) en los principios activos aquí utilizados significa en particular, que el principio activo en la

5 molécula contiene por cada 200 u de peso molecular al menos 1 átomo de flúor, preferentemente al menos 1 átomo de flúor por cada 160 u de peso molecular, en particular, preferentemente al menos 1 átomo de flúor por cada 100 u de peso molecular. Los átomos de flúor pueden estar unidos a diversos radicales,

10 por ejemplo, a un anillo aromático. Preferiblemente, los principios activos en la molécula contienen al menos un grupo trifluorometilo por cada 500 u del peso molecular. Las indicaciones anteriores tales como "por cada 200 u del peso molecular" deben entenderse como intervalos. Al menos un

15 átomo de flúor "por cada 200 u del peso molecular", significa que las moléculas que tienen un peso molecular de hasta 200 u contienen un átomo de flúor, las moléculas que tienen un peso molecular de 200 a 400 u contienen al menos dos átomos de flúor, etc. De acuerdo con esto, deben entenderse las

20 indicaciones sobre los alcances preferidos mencionados anteriormente de los principios activos fluorados con respecto a los átomos de flúor, o los grupos de trifluorometilo que contienen. De acuerdo con un alcance, los principios activos que contienen flúor, eficaces contra

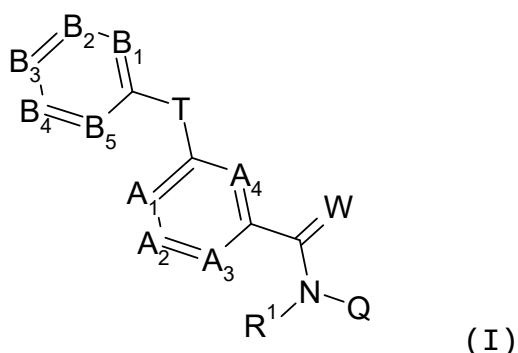
parásitos, se caracterizan porque tienen al menos un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, el que contiene 1 a 3, preferiblemente 1 o 2 heteroátomos idénticos o diferentes

seleccionados de N, O y S, preferiblemente de N y O.

5 Como principios activos que contienen flúor, eficaces contra parásitos, se pueden mencionar en particular:

Compuestos de benzamida sustituidos que se describen en el documento WO 2015067646 A1 o en el documento WO 2015067647 A1 presentado simultáneamente:

10 Compuestos de la fórmula general (I):



En la que:

$R^1$  es H, en cada caso  $C_2$ - $C_6$ -alquenilo opcionalmente sustituido,  $C_2$ - $C_6$ -alquinilo,  $C_3$ - $C_7$ -cicloalquilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilcarbonilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxycarbonilo, aril( $C_1$ - $C_3$ )-alquilo, heteroaril( $C_1$ - $C_3$ )-alquilo, o es  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido, preferentemente es H o preferentemente es  $C_1$ - $C_2$ -alquilo, muy particularmente preferido es H o metilo, en particular es H, las agrupaciones:

20  $A^1$  es  $CR_2$  o N,

- $A^2$  es  $CR_3$  o N,  
 $A^3$  es  $CR_4$  o N,  
 $A^4$  es  $CR_5$  o N,  
 $B^1$  es  $CR_6$  o N,  
**5**  $B^2$  es  $CR_7$  o N,  
 $B^3$  es  $CR_8$  o N,  
 $B^4$  es  $CR_9$  o N, y  
 $B^5$  es  $CR_{10}$  o N.

En donde, no más de tres de las agrupaciones  $A^1$  a  $A^4$  son  
**10** N y no más de tres de las agrupaciones  $B^1$  a  $B^5$  son N;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  
 $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente el uno del otro  
 H, halógeno, ciano, nitro, en cada caso  $C_1$ - $C_6$ -alquilo  
 opcionalmente sustituido,  $C_3$ - $C_6$ -cicloalquilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi, N-  
 $C_1$ - $C_6$ -alcoxi-imino- $C_1$ - $C_3$ -alquilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfanilo,  $C_1$ - $C_6$ -  
**15** alquilsulfinilo  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfonilo, N- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino,  
 N,N-di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino o N- $C_1$ - $C_3$ -alcoxi- $C_1$ - $C_4$ -alquilamino o  
 1-pirrolidinilo; si ninguna de las agrupaciones  $A^2$  y  $A^3$  son N,  
 $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono al que están unidos,  
 pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o  
**20** 2 átomos de N, o 0 o 1 átomos de O, o 0 o 1 átomos de S; o si  
 ninguna de las agrupaciones  $A^1$  y  $A^2$  son N,  $R^2$  y  $R^3$  junto con  
 el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un  
 anillo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de N;  $R^8$  es  
 halógeno, ciano, nitro, en cada caso  $C_1$ - $C_6$ -alquilo

opcionalmente sustituido, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-imino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfanilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino o N,N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino; W es O, o S; Q es H, formil,

5 hidroxil, amino o en cada caso C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-heterocicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>6</sub>-, C<sub>10</sub>-, C<sub>14</sub>-arilo, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-heteroarilo, C<sub>6</sub>-, C<sub>10</sub>-, C<sub>14</sub>-aril-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-

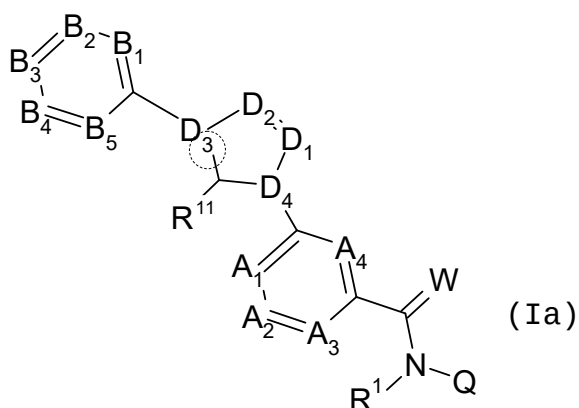
10 alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-heteroaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilamino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilamino, o N,N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilamino; o es un carbociclo insaturado de 6 miembros opcionalmente polisustituido con V; o es un anillo heterocíclico insaturado de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente polisustituido

15 con V, en el que V es independientemente el uno del otro halógeno, ciano, nitro, en cada caso C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-imino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfanilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo, o N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo)amino; T es un

20 heteroaromático de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene máximo 2 heteroátomos (1 o 2 heteroátomos), como cuatro átomos de C; y un (1) heteroátomo, preferentemente un (1) átomo de N, un (1) átomo de O, o un (1) átomo de S o tres

átomos de C y dos heteroátomos, preferentemente dos átomos de N, un (1) átomo de N y un (1) átomo de O, o un (1) átomo de N y un (1) átomo de S, y sales, óxidos de N y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I).

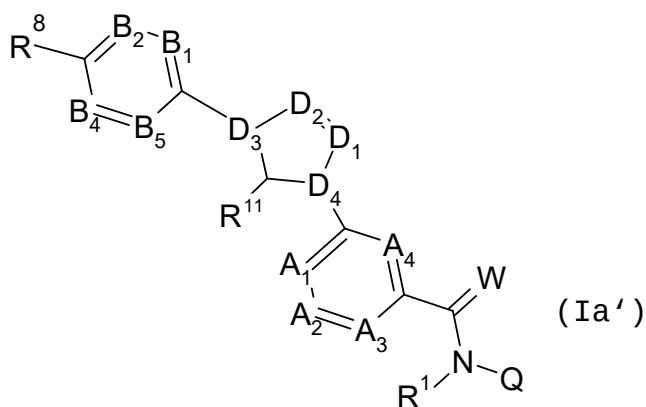
- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia).



- En la que las agrupaciones  $D_1$ ,  $D_2$  cada uno independientemente son C- $R^{11}$  o un heteroátomo seleccionado de N y O; las agrupaciones  $D_3$  y  $D_4$  independientemente el uno del otro son C o son un heteroátomo seleccionado de N (en otras palabras, las agrupaciones  $D_3$  y  $D_4$  independientemente el uno del otro son C o N); donde máximo una (1) o dos agrupaciones seleccionadas de  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$  es un heteroátomo, donde una (1) o dos agrupaciones seleccionadas de  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$  son un heteroátomo seleccionado de N u O en el caso de  $D_1$  y  $D_2$ , o N en el caso de  $D_3$  y  $D_4$ ; representa un sistema aromático; y  $R^1$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ ,  $B_5$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , W, Q, V, y T se definen como se describen en el

presente documento, donde máximo una agrupación que se selecciona de  $A_1, A_2, A_3, A_4$ , es N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1, B_2, B_3, B_4$ , y  $B_5$  es N; o donde una o dos agrupaciones que se seleccionan de  $A_1, A_2, A_3, A_4$ , pueden ser N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1, B_2, B_3, B_4$ , y  $B_5$  es N, y sales, óxidos de N y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I).

Un alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (Ia').

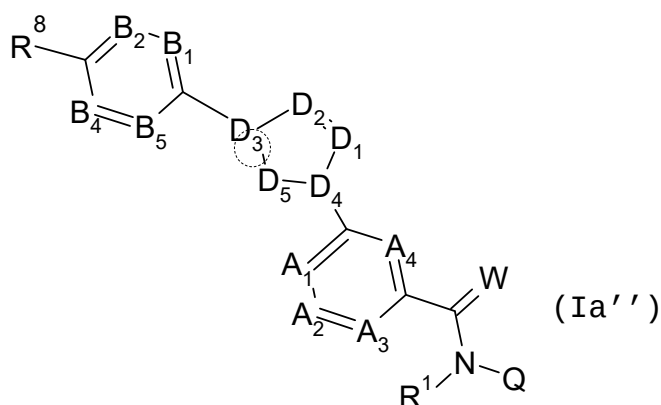


10

En la que  $R^1, R^{11}, Q, W, A_1, A_2, A_3, A_4, B_1, B_2, B_4$ , y  $B_5$  se definen como se describen en el presente documento, donde máximo una agrupación que se selecciona de  $A_1, A_2, A_3, A_4$ , es N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1, B_2, B_3, B_4$ , y  $B_5$  es N; o donde una o dos agrupaciones que se seleccionan de  $A_1, A_2, A_3, A_4$ , pueden ser N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1, B_2, B_3, B_4$ , y  $B_5$  es N;  $D_1$  y  $D_2$  cada uno independientemente son C- $R^{11}$  o un heteroátomo, preferentemente son C- $R^{11}$  o un heteroátomo seleccionado de N, O o S,

especialmente preferido es C-R<sup>11</sup> o un heteroátomo seleccionado de N o O; las agrupaciones D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> independientemente el uno del otro son C o son un heteroátomo seleccionado de N; donde máximo una (1) o dos agrupaciones seleccionadas de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> es un heteroátomo, donde una (1) o dos agrupaciones seleccionadas de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> son un heteroátomo seleccionado de N u O en el caso de D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, o N en el caso de D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>; representa un sistema aromático y R<sup>8</sup> es como se define aquí, preferentemente es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo perfluorado.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (Ia''):



En la que D<sub>1</sub> es C-R<sup>11</sup> o es un heteroátomo seleccionado de N u O; D<sub>2</sub> es C-R<sup>11</sup> o es un heteroátomo seleccionado de N u O; D<sub>3</sub> es C o N; D<sub>4</sub> es C o N; D<sub>5</sub> es C-R<sup>11</sup> o N; donde máximo una (1) o dos agrupaciones seleccionadas de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub> son un heteroátomo; representa un sistema aromático; y R<sup>1</sup> es H, en cada caso C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alqueno opcionalmente sustituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-

alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarbonilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo, o heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo o es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo opcionalmente sustituido, especialmente preferido es H; las agrupaciones:

5        A<sub>1</sub>    es CR<sup>2</sup> o N,

          A<sub>2</sub>    es CR<sup>3</sup> o N,

          A<sub>3</sub>    es CR<sup>4</sup> o N,

          A<sub>4</sub>    son CR<sup>5</sup> o N,

          B<sub>1</sub>    son CR<sup>6</sup> o N,

10       B<sub>2</sub>    son CR<sup>7</sup> o N,

          B<sub>3</sub>    son CR<sup>8</sup> o N,

          B<sub>4</sub>    son CR<sup>9</sup> o N, y

          B<sub>5</sub>    son CR<sup>10</sup> o N,

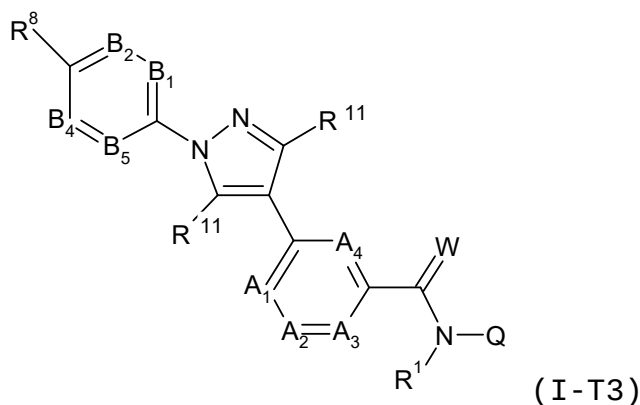
          Pero en donde no más de tres de las agrupaciones A<sub>1</sub> a A<sub>4</sub>  
 15    son N y no más de tres de las agrupaciones B<sub>1</sub> a B<sub>5</sub> son  
       simultáneamente N; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son  
       independientemente el uno del otro H, halógeno, ciano, nitro,  
       en cada caso C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-  
       cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-imino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo,  
 20    C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfanilo,        C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfinilo,        C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
       alquilsulfonilo,        N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino        o        N,N-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
       alquilamino; si ninguna de las agrupaciones A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son N, R<sup>3</sup> y  
       R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden  
       formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2

átomos de N, o 0 o 1 átomo de O, o 0 o 1 átomo de S, o si ninguna de las agrupaciones  $A_1$  y  $A_2$  son N,  $R^2$  y  $R^3$  junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de N;  $R^8$  es

- 5 halógeno, ciano, nitro, en cada caso  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido,  $C_3$ - $C_6$ -cicloalquilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi,  $N$ - $C_1$ - $C_6$ -alcoxi-imino- $C_1$ - $C_3$ -alquilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfanilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfinilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfonilo,  $N$ - $C_1$ - $C_6$ -alquilamino o  $N,N$ -di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino;  $R^{11}$  es independientemente el uno del
- 10 otro H, halógeno, ciano, nitro, amino o un  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido,  $C_1$ - $C_6$ -alquiloxi,  $C_1$ - $C_6$ -alquilcarbonilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfanilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfinilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfonilo, preferentemente es H; W es O o S; Q es H, formil, hidroxil, amino o en cada caso  $C_1$ - $C_6$ -alquilo
- 15 opcionalmente sustituido,  $C_2$ - $C_6$ -alquenilo,  $C_2$ - $C_6$ -alquinilo,  $C_3$ - $C_6$ -cicloalquilo,  $C_1$ - $C_5$ -heterocicloalquilo,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo- $C_3$ - $C_6$ -cicloalquilo,  $C_3$ - $C_6$ -cicloalquilo- $C_1$ - $C_6$ -alquilo,  $C_6$ -,  $C_{10}$ - $C_{14}$ -arilo,  $C_1$ - $C_5$ -heteroarilo,  $C_6$ -,  $C_{10}$ -,  $C_{14}$ -aril-( $C_1$ - $C_3$ )-alquilo,  $C_1$ - $C_5$ -heteroaril-( $C_1$ - $C_3$ )-alquilo,  $N$ - $C_1$ - $C_4$ -alquilamino,
- 20  $N$ - $C_1$ - $C_4$ -alquilcarbonilamino, o  $N,N$ -di- $C_1$ - $C_4$ -alquilamino; o es un carbociclo insaturado de 6 miembros opcionalmente polisustituido con V; o es un anillo heterocíclico insaturado de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente polisustituido con V, en el que V es independientemente el uno del otro halógeno,

ciano, nitro, en cada caso C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquinilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-imino-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfanilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo, o N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo)amino; y sales, óxidos de N y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (Ia'').

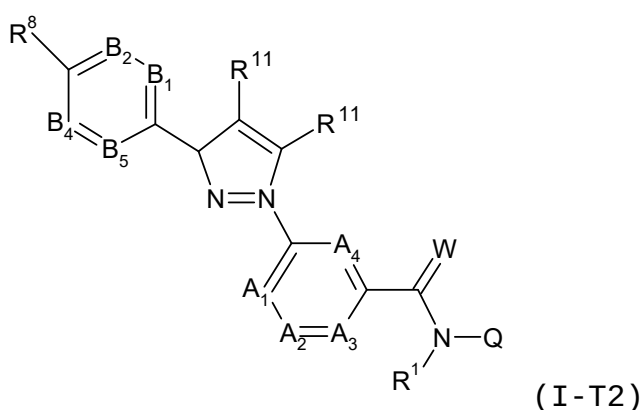
Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (Ia''), en la que los compuestos de la fórmula (Ia'') representan compuestos de la fórmula (I-T3):



En donde R<sup>1</sup>, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, R<sup>11</sup>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>4</sub>, B<sub>5</sub>, R<sup>8</sup>, Q y W se definen como se describen en el presente documento, donde máximo una agrupación que se selecciona de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, es N y máximo una agrupación que se selecciona de B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub>, y B<sub>5</sub> es N; o donde una o dos agrupaciones que se seleccionan de

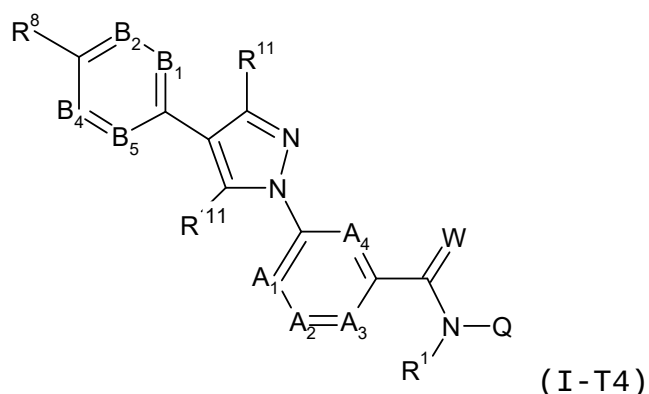
$A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ , pueden ser N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ , y  $B_5$  es N.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (Ia''), en la que los compuestos de la fórmula (Ia'') representan compuestos de la fórmula (I-T2)



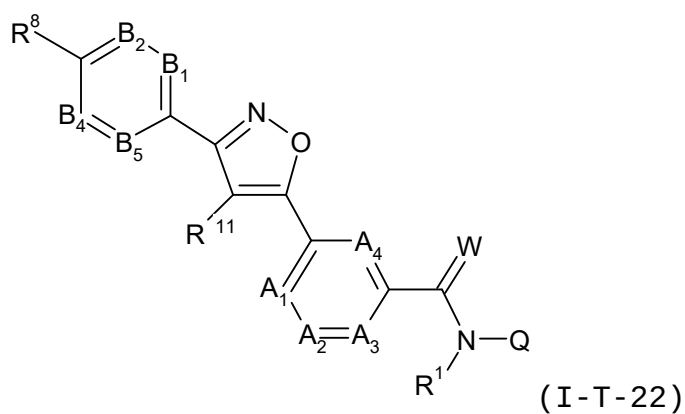
En donde  $R^1$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $R^{11}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_4$ ,  $B_5$ ,  $R^8$ ,  $Q$  y  $W$  se definen como se describen en el presente documento, donde máximo una agrupación que se selecciona de  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ , es N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ , y  $B_5$  es N; o donde una o dos agrupaciones que se seleccionan de  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ , pueden ser N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ , y  $B_5$  es N.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (Ia''), en la que los compuestos de la fórmula (Ia'') representan compuestos de la fórmula (I-T4):



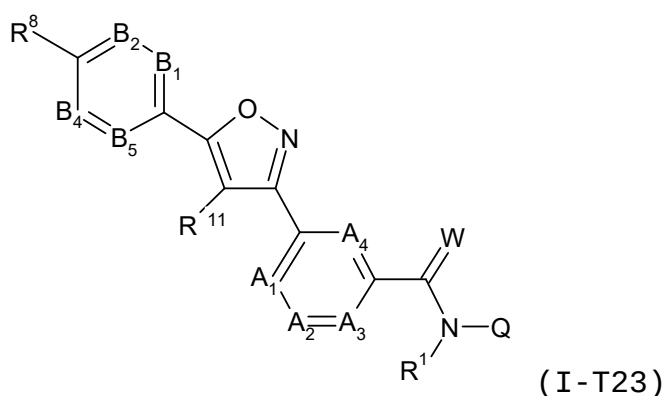
En donde  $R^1$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $R^{11}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_4$ ,  $B_5$ ,  $R^8$ ,  $Q$  y  $W$  se definen como se describen en el presente documento, donde máximo una agrupación que se selecciona de  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ , es N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ , y  $B_5$  es N; o donde una o dos agrupaciones que se seleccionan de  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ , pueden ser N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ , y  $B_5$  es N.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (Ia''), en la que los compuestos de la fórmula (Ia'') representan compuestos de la fórmula (I-T22):



En donde  $R^1$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $R^{11}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_4$ ,  $B_5$ ,  $R^8$ ,  $Q$  y  $W$  se definen como se describen en el presente documento, donde máximo una agrupación que se selecciona de  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ , es N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ , y  $B_5$  es N; o donde una o dos agrupaciones que se seleccionan de  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ , pueden ser N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ , y  $B_5$  es N.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (Ia''), en la que los compuestos de la fórmula (Ia'') representan compuestos de la fórmula (I-T23):



En donde  $R^1$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ ,  $R^{11}$ ,  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_4$ ,  $B_5$ ,  $R^8$ ,  $Q$  y  $W$  se definen como se describen en el presente documento, donde máximo una agrupación que se selecciona de  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ , es N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ , y  $B_5$  es N; o donde una o dos agrupaciones que se seleccionan de  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$ , pueden ser N y máximo una agrupación que se selecciona de  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ , y  $B_5$  es N.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas y alcances descritos en la presente memoria, en donde  $R^{11}$  es H y W es O.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a  
 5 compuestos de acuerdo con las fórmulas y alcances descritos en la presente memoria, en donde  $R^{11}$  es H y W es O y  $B_3$  es C- $R^8$ ,  $R^8$  es  $C_1$ - $C_3$ -alquilo (preferentemente  $C_1$ - $C_3$ -alquilo perhalogenado, especialmente preferido  $C_1$ - $C_3$ -alquilo perfluorado) sustituido con halógeno o  $C_1$ - $C_3$ -alcoxi  
 10 (preferentemente  $C_1$ - $C_3$ -alcoxi perhalogenado, especialmente preferido  $C_1$ - $C_3$ -alcoxi perfluorado) sustituido con halógeno.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas y alcances descritos en la presente memoria, en donde las agrupaciones  $A_1$  a  $A_4$  y  $B_1$   
 15 a  $B_5$  son:

- $A_1$  C-H,
- $A_2$   $CR^3$  o N,
- $A_3$   $CR^4$ ,
- $A_4$  C-H,
- 20  $B_1$   $CR^6$  o N,
- $B_2$  C-H,
- $B_3$   $CR^8$ ,
- $B_4$  C-H y
- $B_5$   $CR^{10}$  o N.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas y alcances descritos en la presente memoria, en donde  $R^1$  es H.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a  
5 compuestos de acuerdo con las fórmulas y alcances descritos en la presente memoria, en donde Q es  $C_1$ - $C_4$ -alquilo sustituido con flúor,  $C_3$ - $C_4$ -cicloalquilo,  $C_3$ - $C_4$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido con ciano o flúor,  $C_4$ - $C_6$ - heterocicloalquilo, 1-  
óxido-tietan-3-ilo, 1,1-dióxido-tietan-3-ilo, bencilo,  
10 piridin-2-ilmetilo, metilsulfonilo o 2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etilo.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas y alcances descritos en la presente memoria, en donde  $R^8$  es halógeno o es  $C_1$ - $C_4$ -  
15 alquilo sustituido con halógeno. Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas descritas en la presente memoria, en donde  $R^{11}$  es H.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas descritas en la  
20 presente memoria, en donde  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  independientemente el uno del otro son H, halógeno, ciano, nitro, en cada caso  $C_1$ - $C_4$ -alquilo opcionalmente sustituido,  $C_3$ - $C_4$ -cicloalquilo,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi, *N*-alcoxiiminoalquilo,  $C_1$ - $C_4$ -alquilsulfanilo,  $C_1$ - $C_4$ -alquilsulfinilo,  $C_1$ - $C_4$ -alquilsulfonilo, *N*- $C_1$ - $C_4$ -alquilamino,

*N,N*-di- $C_1$ - $C_4$ -alquilamino.

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas descritas en la presente memoria, en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  independientemente  
 5 el uno del otro son H, halógeno, ciano, nitro, en cada caso  $C_1$ - $C_4$ -alquilo opcionalmente sustituido,  $C_3$ - $C_4$ -cicloalquilo,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi,  $N$ - $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyimino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_4$ -alquilsulfanilo,  $C_1$ - $C_4$ -alquilsulfinilo,  $C_1$ - $C_4$ -alquilsulfonilo,  $N$ - $C_1$ - $C_4$ -alquilamino, o *N,N*-di- $C_1$ - $C_4$ -alquilamino.

10 Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas descritas en la presente memoria, en donde las agrupaciones  $A_1$  a  $A_4$  y  $B_1$  a  $B_5$  son:

|    |       |                |
|----|-------|----------------|
|    | $A_1$ | C-H,           |
| 15 | $A_2$ | $CR^3$ o N,    |
|    | $A_3$ | $CR^4$ ,       |
|    | $A_4$ | C-H,           |
|    | $B_1$ | $CR^6$ o N,    |
|    | $B_2$ | C-H,           |
| 20 | $B_3$ | $CR^8$ ,       |
|    | $B_4$ | C-H y          |
|    | $B_5$ | $CR^{10}$ o N. |

Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas descritas en la

presente memoria, en donde  $R^1$  es H.

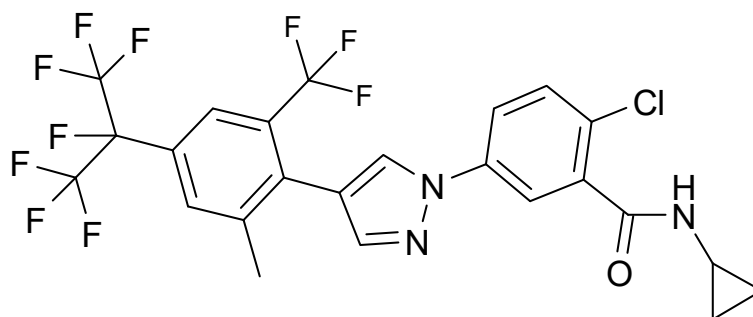
Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas descritas en la presente memoria, en donde  $R^1$  es metilo.

5 Otro alcance de la presente invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas descritas en la presente memoria, en donde Q es  $C_1$ - $C_4$ -alquilo sustituido con flúor o con carbonamida ( $-C(=O)N(R)_2$ , en donde R independientemente el uno del otro es H,  $C_1$ - $C_3$ -alquilo o  $C_1$ - $C_3$ -  
 10 alquilo sustituido con halógeno),  $C_3$ - $C_4$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido con ciano o flúor,  $C_4$ - $C_6$ -heterocicloalquilo, 1-óxido-tietan-3-ilo, 1,1-dióxido-tietan-3-ilo, bencilo, piridin-2-ilmetilo, metilsulfonilo o 2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etilo. Otro alcance de la presente  
 15 invención, se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas descritas en la presente memoria, en donde Q es 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-ciano-ciclopropilo, trans-2-  
 20 fluorociclopropilo, o cis-2-fluorociclopropilo, oxetan-3-ilo, tietan-3-ilo, 1-óxido-tietan-3-ilo, 1,1-dióxido-tietan-3-ilo, bencilo, piridin-2-ilmetilo, metilsulfonilo, o 2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etilo.

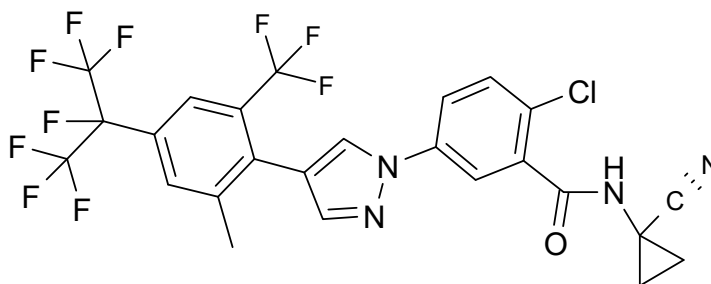
Otro alcance de la presente invención, se refiere a

compuestos de acuerdo con las fórmulas descritas en la presente memoria, en donde  $R^8$  es halógeno o es  $C_1$ - $C_4$ -alquilo sustituido con halógeno. Se prefieren los siguientes ejemplos:

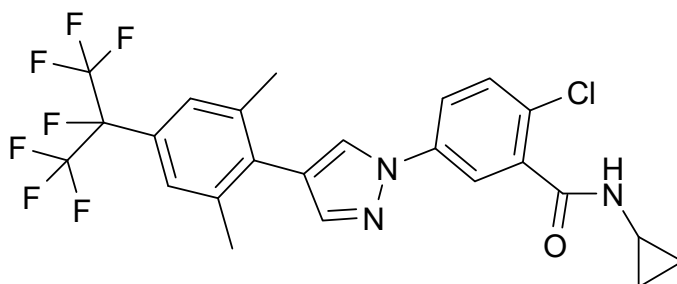
- 5            2-cloro-N-ciclopropilo-5-[1-[4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-ilo)-2-metil-6-(trifluorometil-fenil]-1H-pirazol-4-ilo]benzamida:



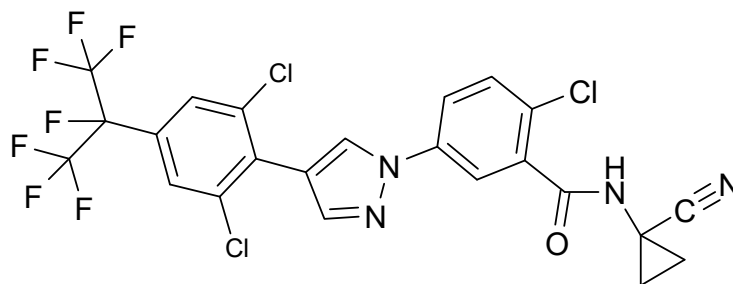
- 10           2-cloro-N-(1-cianociclopropil-5-[1-[4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-ilo)-2-metil-6-(trifluorometil-fenil]-1H-pirazol-4-ilo]benzamida:



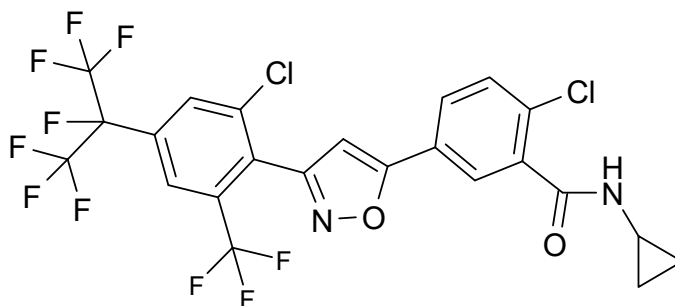
2-cloro-N-ciclopropilo-5-[4-[2,6-dimetil-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]fenil]pirazol-1-ilo]benzamida:



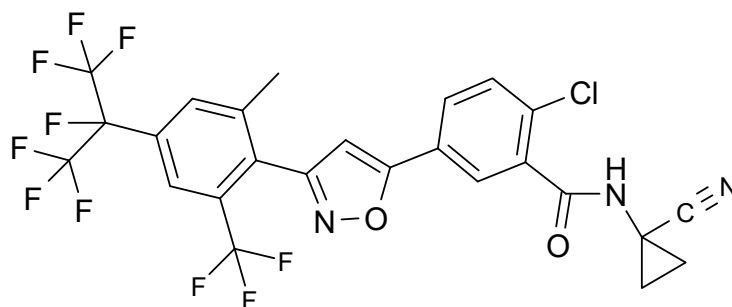
5 2-cloro-N-(1-cianociclopropil)-5-[4-[2,6-dicloro-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]fenil]pirazol-1-ilo]benzamida:



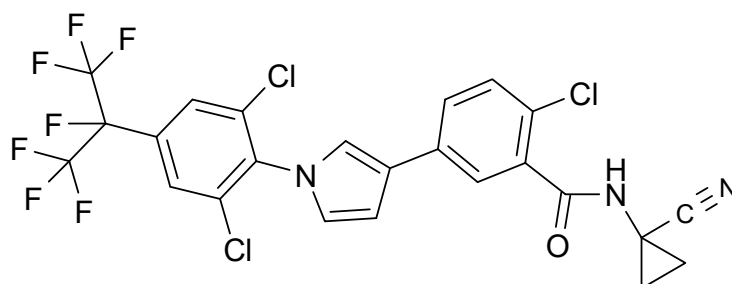
2-cloro-5-[3-[2-cloro-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]-6-(trifluorometil-fenil]isoxazol-5-ilo]-N-ciclopropilbenzamida:



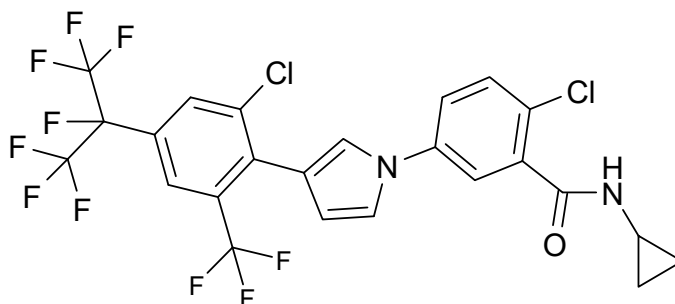
2-cloro-N-(1-cianociclopropil)-5-[3-[2-metil-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]-6-(trifluorometil-fenil]isoxazol-5-ilo]benzamida:



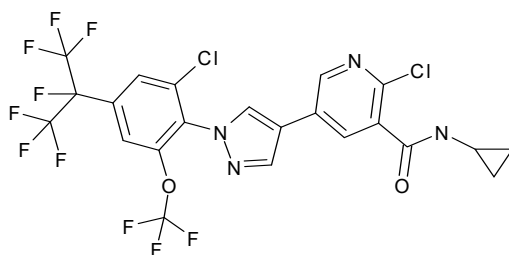
5 2-cloro-N-(1-cianociclopropil)-5-[1-[2,6-dicloro-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]fenil]pirrol-3-ilo]benzamida:



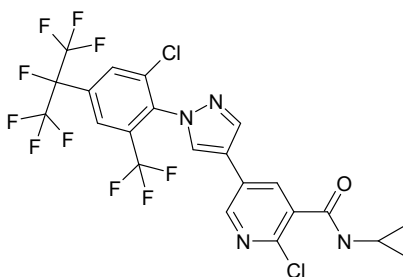
2-cloro-5-[3-[2-cloro-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]-6-(trifluorometil-fenil]pirrol-1-ilo]-N-ciclopropilbenzamida:



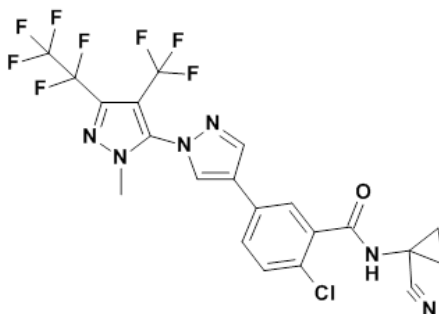
2-cloro-5-[1-[2-cloro-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-ilo]-N-ciclopropilo-3-piridincarboxamida (compuesto 1):



5 2-cloro-5-[1-[2-cloro-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]-6-(trifluoro-metil)fenil]-1H-pirazol-4-ilo]-N-ciclopropilo-3-piridincarboxamida (compuesto 2):



Otros principios activos que son eficaces contra parásitos  
 10 que se pueden mencionar son: el compuesto con el INN Tigolaner propuesto (véase también el documento W02014/122083):



También son agentes antiparasitarios los compuestos de la clase de las arilisoaxazolinas, se pueden mencionar como ejemplos preferidos: Fluralaner (W02005085216), Afoxolaner (W02009126668), Sarolaner (W0 2012120399), Lotilaner 5 (W02010070068) o Fluxametamida.

También son agentes antiparasitarios los compuestos de la clase de los arilpirazoles, en particular Piriprol o Fipronil. La formulación de acuerdo con la invención es preferiblemente una solución.

10 El contenido de principio activo en la formulación depende del principio activo particular y se ajusta de modo que se logre una buena eficacia con una buena tolerabilidad. Normalmente el contenido del principio activo es de 1 a 60% (m/m), preferentemente de 10 a 50% (m/m), especialmente 15 preferente de 20 a 40% (m/m). De acuerdo con un alcance adicional, el contenido en principios activos altamente efectivos puede ser de 1 a 30% (m/m) preferentemente, de 1 a 20% (m/m), especialmente preferente de 5 a 10% (m/m).

La formulación generalmente contiene al menos 10% (m/m), 20 preferentemente al menos 30% (m/m), especialmente preferente al menos 50% en peso, muy particularmente preferido al menos 60% en peso de fosfato de trietilo. En consecuencia, las cantidades de fosfato de trietilo es normalmente de 10 a 95% (m/m), preferentemente de 15 a 90% (m/m), especialmente

preferido de 50 a 80% (m/m). En el caso de usar mezclas de disolventes (ver más abajo codisolventes adecuados), de acuerdo con un alcance adicional, el contenido de fosfato de trietilo también puede ser inferior, por ejemplo, de 5 a 50%  
5 (m/m), preferentemente de 10 a 40% (m/m), especialmente preferente de 15 a 35% (m/m).

En un alcance, la formulación contiene fosfato de trietilo como único disolvente.

En otros alcances, además de fosfato de trietilo, se  
10 incluye al menos un codisolvente veterinario adecuado adicional. El codisolvente debe ser miscible con fosfato de trietilo en la cantidad elegida y no debe afectar negativamente a la compatibilidad y toxicidad de la piel. Preferentemente no debe reducir la solubilidad y mejorar las  
15 propiedades cosméticas.

Como codisolventes preferidos se pueden mencionar: 1-metoxi-2-acetato de propilo, 2-metoxi-1,3-dioxolano, 1-metoxi-2-butanol, 3,4-hexandiona, 2-heptanona, 2,3-pentadiona, 3-hexanona, acetona, laurocapram, etanoato de  
20 etilo, 1-dodecil-2-pirrolidinona, 2-pentanona, 3-pentanona, 3-metil-2-butanona, ciclohexanona, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, limoneno, triglicéridos de cadena media, oleato de etilo, citrato de trietilo, etilenglicol, 6-metil-2,4-heptanodiona, 2-metoxi-1-propanol,

terbutanol, 1-butanol, tetraglicol, isopropanol, 2-amino-6-metilheptano, isosorbida de éter dimetílico, éter monoetílico de dietilenglicol, solketal, carbonato de dietilo, 3,5-heptanodiona, 2,3-heptanodiona, etanol, 2-fenoxietanol, 5 dietil ftalato, tributilo-2-citrato de acetilo, 2,6-dimetilpiridina, tris-(2-etilhexil)fosfato, 4-metil-2-pentanon, acetato de propilenglicol monoetil éter, octildodecanol, 6-metil-3,5-heptandieno-2-on. Como codisolventes especialmente preferidos se pueden mencionar:

10 2-butanona, 2 pirrolidona, 4-metilpent-3-en-2-on, epsilon-caprolactona, gamma-hexalactona, 1-metoxi-2-propanol, dimetilsulfóxido, N,N-dietil-m-toluamida, alcohol bencílico, carbonato de propileno, isosorbida de éter dimetílico, 2-heptanona, N-caprolactama de metilo, gamma-butirolactona, 1-15 octil-2-pirrolidona.

En las formulaciones de acuerdo con la invención es posible usar codisolventes individuales o también dos o más codisolventes en combinación.

La proporción del codisolvente o de la mezcla de 20 codisolventes normalmente es de 1 a 85% m/m, preferentemente de 20 a 80% (m/m), especialmente preferente de 30 a 75% (m/m). En un alcance la proporción de codisolvente es más alta que la del fosfato de trietilo, entonces la proporción del codisolvente generalmente es de 40 a 85% m/m,

preferentemente de 50 a 80% (m/m), especialmente preferente de 60 a 80% (m/m).

De acuerdo con un alcance adicional, la proporción de codisolvente es menor que la del fosfato de trietilo, entonces la proporción de codisolvente generalmente es de 1 a 40% m/m, preferentemente de 5 a 35% (m/m), especialmente preferente de 10 a 30% (m/m).

Las formulaciones descritas también pueden contener combinaciones de principios activos para mejorar el efecto a través de sinergias o para ampliar el espectro de acción. Opcionalmente las formulaciones pueden contener otros excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, tensioactivos, antioxidantes y potenciadores de la penetración.

Los tensioactivos adecuados son, por ejemplo, polisorbatos (Tween®), ésteres de sorbitán (Span®), estearato de polioxietileno (Myrj®, Brij®, Cremophor®), glicerol mono o diestearato, poloxámeros (Pluronic F68), oleoil-macrogol-6-glicéridos (Labraphil®) y otros. Los tensioactivos se usan generalmente en concentraciones de hasta 5% (m/m), en particular de 0.5 a 5% (m/m).

Los antioxidantes adecuados son, por ejemplo, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), vitamina E y otros, que se pueden usar en concentraciones de hasta 4%

(m/m), en particular de 0.5 a 4% (m/m).

Se pueden usar potenciadores de la penetración, por ejemplo, cuando se desea que la penetración del principio activo o de los principios activos en la piel o a través de ella y cuando se desea mejorar esa penetración. Los aceleradores de penetración son, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, etanol, isopropanol, alcohol bencílico, alcohol isoestearílico, y otros), azaciloalcanonas (por ejemplo laurocapram, y otros), dioxolanos (por ejemplo 2-nonil-1,3-dioxolano), ácidos grasos y derivados (por ejemplo ácido láurico, ácido oleico, ácido heptanoico, ácido palmítico, ácido linoleico, miristato de isopropilo), ésteres (por ejemplo metil, etilo, butilacetato, metilvalerato y palmitato, ésteres de ácido graso de cadena larga de miristato de isopropilo (C17) a isocetilsestearato (C34)], urea y derivados de urea, pirrolidonas (por ejemplo 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona, 2-pirrolidona-5-ácido carboxílico), sulfóxidos (por ejemplo dimetilsulfóxido), terpenos (por ejemplo limoneno, 1,8 Cinoel, Nerolidol), éteres de glicol (por ejemplo éter monoetílico de dietilenglicol [Transcutol®]). Los potenciadores de la penetración se pueden usar en concentraciones de 1 a 60% (m/m), por ejemplo, de 1 a 30% (m/m), de 1 a 20% (m/m), de 10 a 50% (m/m), de 20 a 40% (m/m)

o 40 a 60% (m/m).

Para su producción, el principio activo o los principios activos se disuelven a temperatura ambiente o a temperatura elevada en el disolvente o en la mezcla de disolventes. Si la formulación contiene varios disolventes, la sustancia activa o las sustancias activas se pueden disolver primero en un disolvente o en una mezcla parcial de los diversos disolventes, preferentemente en el disolvente/la mezcla de disolventes que tiene las mejores propiedades de disolución.

Las formulaciones descritas en la presente memoria están destinadas a su uso contra parásitos en animales, especialmente ectoparásitos o endoparásitos. El término endoparásito incluye en particular helmintos y protozoos tales como coccidios. Los ectoparásitos son típicamente y preferiblemente artrópodos, especialmente insectos o ácaros. El espectro de acción de las formulaciones, por supuesto, depende del principio activo o la mezcla de principios activos contenidos.

En principio, las formulaciones de acuerdo con la invención son adecuadas para combatir los parásitos que se producen en la ganadería y la cría de ganado de animales de cría, animales de zoológico, animales de laboratorio, animales de experimentación y animales domésticos. Son efectivos contra todas o cada una de las etapas del

desarrollo del parásito.

Los animales de granja incluyen, por ejemplo, mamíferos tales como ovejas, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos, renos, gamos, y en particular ganado y  
5 cerdos; o aves de corral tales como pavos, patos, gansos y en particular pollos.

Los animales domésticos incluyen, por ejemplo, mamíferos tales como hámsteres, conejillos de indias, ratas, ratones, chinchillas, hurones y, en particular, perros, gatos, aves  
10 enjauladas; reptiles, anfibios.

De acuerdo con un alcance particular, los compuestos de fórmula (I) se administran a los mamíferos.

De acuerdo con un alcance particular, los compuestos de fórmula (I) se administran a aves, a saber, aves enjauladas  
15 o, en particular, aves de corral.

Las formulaciones de acuerdo con la invención, de acuerdo con un alcance, son adecuadas para uso en animales domésticos, en particular en mamíferos, preferiblemente perros o gatos.

20 Al utilizar los compuestos de la fórmula (I) para controlar los parásitos de animales, se busca reducir o evitar enfermedades, muertes y la reducción del rendimiento (en carne, leche, lana, pieles, huevos y similares), de modo de posibilitar una cría de animales más económica y fácil y

de lograr un mejor bienestar de los animales.

Con respecto al campo de la salud animal, el término "control" o "combate" en el presente contexto significa que el uso de las formulaciones según la invención reduce la  
5 aparición del parásito particular en un animal infectado con dichos parásitos a un nivel inofensivo. Más específicamente, "combatir" en el presente contexto significa que los compuestos de fórmula (I) matan al parásito respectivo, impiden su crecimiento o evitan su multiplicación.

10 Las formulaciones de acuerdo con la invención están destinadas a la aplicación tópica, donde tópicamente significa que las formulaciones se aplican externamente a la piel del animal a tratar, es decir, dérmicamente. Se pueden mencionar como ejemplos:

15 En la aplicación spot-on se aplican cantidades relativamente pequeñas de la formulación (por ejemplo 0.1 a 20 ml, preferiblemente 0.2 a 10 ml, en particular 0.3 a 5 ml) a áreas limitadas de la piel, generalmente en la nuca o la espalda del animal.

20 La aplicación pour-on es similar a la aplicación spot-on. Sin embargo, se aplican cantidades mayores de la formulación (por ejemplo 5 a 100 ml, en particular 8 a 50 ml).

El principio activo puede actuar sistémicamente, es

decir, una cantidad efectiva del fármaco penetra a través de la piel y se distribuye a través del torrente sanguíneo en el animal. También es concebible un efecto no sistémico: el principio activo no penetra a través de la piel o penetra solo en cantidades insignificantes. En cambio, el principio activo se extiende en la superficie del animal y despliega su efecto allí. La aplicación no sistémica, por supuesto, está fuera de cuestión para las formulaciones con endoparasiticidas.

## 10 Ejemplos

### Ejemplo 1

2-cloro-5-[1-[2-cloro-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]-6-( $\alpha$ -metoxifenil]-1H-pirazol-4-ilo]-N-ciclopropilo-3-piridincarboxamida (compuesto 1) 30.0 g  
 15 fosfato de trietilo 87.1 g, 117.1 g = 100 ml.

### Ejemplo 2

Compuesto 1 30.0 g, 1-metoxi-2-propanol 47.4 g, DMSO 15.8 g, fosfato de trietilo 15.8 g, 109.0 g = 100 ml.

### Ejemplo 3

20 2-cloro-5-[1-[2-cloro-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil-etil]-6-(trifluoro-metil)fenil]-1H-pirazol-4-ilo]-N-ciclopropilo-3-piridincarboxamida (compuesto 2) 30.0 g, fosfato de trietilo 85.6 g, 115.6 g = 100 ml.

**Ejemplo 4**

Fipronil 30.0 g, fosfato de trietilo 70.0 g, 100.0 g.

**Ejemplo 5**

Fluralaner 30.0 g, fosfato de trietilo 70.0 g, 100.0 g.

**5 Ejemplo Biológico: Datos De Eficacia In Vivo (Gatos, Perros)**

Para probar la eficacia de los agentes ectoparasitarios, los gatos y perros son infestados experimentalmente con pulgas y garrapatas. Los datos de los animales tratados se comparan en la evaluación de la eficacia con los datos de animales de control no tratados.

Por cada infestación, se colocan 40 a 50 garrapatas y aproximadamente 100 pulgas en cada animal.

El día del tratamiento se cuenta como el día 0, en consecuencia, la primera semana (días 0-6) se cuenta como la semana 0. En consecuencia, la semana 1 corresponde a los días 7-13 y la semana 8 a los días 56-62 después del tratamiento.

Las pulgas se dejan en el perro o gato durante 24 o 48 ( $\pm$  4 horas) horas. Al cabo de este período se eliminan las pulgas manualmente peinando al animal con un peine quita pulgas. Las pulgas peinadas se recolectan y se cuentan. El conteo de pulgas distingue entre pulgas vivas y muertas. Para el conteo de parásitos, solo se consideran las pulgas vivas.

Las garrapatas se dejan en el perro o gato durante 48 ( $\pm$ 4h) horas. Al cabo de este período se eliminan las

garrapatas manualmente con ayuda de una pinza. Las garrapatas eliminadas se recolectan y se cuentan. En el conteo de las garrapatas se diferencia entre las que viven libre, las que viven atascadas, las libres muertas y las atascadas muertas.

- 5 Para el recuento de parásitos solo se consideran las garrapatas vivas atascadas.

La efectividad contra el respectivo parásito se calcula con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ efectividad} = (N2 - N1) / N2 \times 100.$$

- 10 N1 = Valor medio geométrico del conteo de parásitos en el grupo tratado (conteo de parásitos: pulgas vivas o garrapatas vivas atascadas).

- N2 = Valor medio geométrico del conteo de parásitos en el grupo no tratado (conteo de parásitos: pulgas vivas o  
15 garrapatas vivas atascadas).

- Los ejemplos en la siguiente tabla en el ensayo en animales con perros y gatos con dosificaciones de 0.1 ml por kg de peso corporal (30% m/V solución, corresponde a 30 mg por kg) mostraron al menos 8 semanas de eficacia contra  
20 pulgas (Ctenocephalides) y garrapatas (Dermacentor, Rhipicephalus e Ixodes). Para más detalles, vea la siguiente Tabla 2:

**Tabla 2**

| Especie animal | Formulación | Datos de eficacia contra ectoparásitos     |                                              |                                              |                                             |
|----------------|-------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                |             | Pulgas                                     | Ixodes ricinus                               | Rhipicephalus sanguineus                     | Dermacentor variabilis                      |
| Perro          | Ejemplo 3   | 9 Semanas (100%)<br>Conteo 24 ( $\pm 4$ )h | 9 Semanas (100%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h  | 9 Semanas (100%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h  | 8 Semanas (92%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h  |
| Perro          | Ejemplo 1   | 8 Semanas (100%)<br>Conteo 24 ( $\pm 4$ )h | 10 Semanas (100%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h | 10 Semanas (99%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h  | 8 Semanas (100%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h |
| Perro          | Ejemplo 2   | 8 Semanas (100%)<br>Conteo 24 ( $\pm 4$ )h | 10 Semanas (100%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h | 10 Semanas (100%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h | 8 Semanas (100%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h |
| Gato           | Ejemplo 1   | 8 Semanas (100%)<br>Conteo 24 ( $\pm 4$ )h | 8 Semanas (100%)<br>Conteo 48h ( $\pm 4$ )h  | No evaluado                                  | No evaluado                                 |