

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
31 de julio de 2014 (31.07.2014)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/114835 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/122 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2014/070043
- (22) Fecha de presentación internacional:
23 de enero de 2014 (23.01.2014)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P 201330081 24 de enero de 2013 (24.01.2013) ES
- (71) Solicitantes: **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS** [ES/ES]; C/ Serrano, nº 117, E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID** [ES/ES]; Avda. de Seneca, 2, Vice-Rectorado de Investigación, E-28040 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE** [CL/CL]; Avenida Libertador Bernardo O'Higgins nº 3363, Estación Central Departamento de Gestión Tecnológica, Santiago De Chile (CL).
- (72) Inventores: **GONZÁLEZ COLOMA, Azucena**; Instituto de Ciencias Agrarias, C/Serrano, 115-bis, E-28006 Madrid (ES). **REINA ARTILES, Matías**; Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Av Astrofísico Francisco

Sánchez, 3, E-38206 San Cristóbal de La Laguna (Santa Cruz de Tenerife) (ES). **OLMEDA GARCÍA, Ángeles Sonia**; Universidad Complutense De Madrid, Avda. de Seneca, 2, Vice-Rectorado de Investigación, E-28040 Madrid (ES). **ZÚÑIGA NAVARRO, Gustavo**; Universidad De Santiago De Chile, Avenida Libertador Bernardo O'Higgins nº 3363, Estación Central Departamento de Gestión Tecnológica, Santiago De Chile (CL). **VILLARROEL, Luis**; Universidad De Santiago De Chile, Avenida Libertador Bernardo O'Higgins nº 3363, Estación Central Departamento de Gestión Tecnológica, Santiago De Chile (CL).

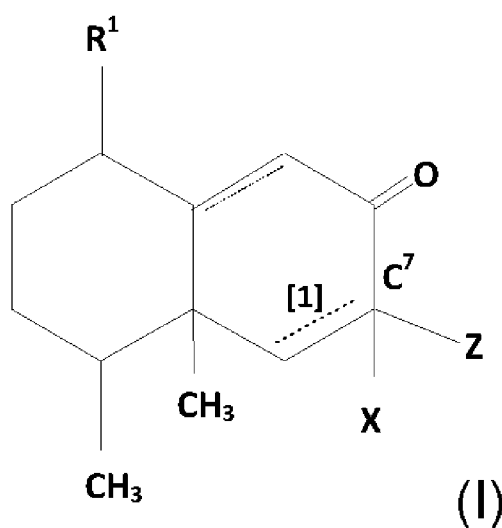
(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta Rubén Dario, 4, E-28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, SA, 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.

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: USE OF EREMOPHILANE SESQUITERPENES AS TICKICIDES

(54) Título : USO DE SESQUITERPENOS EREMOPILANOS COMO GARRAPATICIDAS



(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one eremophilane sesquiterpene of formula (I), as a tickicide, where R¹ is H or OH; [1] is a simple or double bond; X is selected from the group consisting of absent, CH₃, OH, OOH, and together with Z, forms an epoxide with the structure (Z-IV); and Z is selected from the group consisting of (Z-I), (Z-II), (Z-III), and together with X, forms (Z-IV), preferably sesquiterpene (I), is dehydrofuquinone, 11-hydroxyeremophil-6(7), 9(10)-dien-8-one, 7-11-epoxyeremophil-9(10)-en-8-one, or a mixture. Preferably, sesquiterpene acts on ticks of the genus *Hyalomma* spp. and/or *Rhipicephalus* spp. The invention especially relates to the use thereof for treating or preventing a disease caused by ticks to humans or animals, and to the use thereof for preventing, controlling or eliminating the presence of ticks in the surroundings in contact with an animal or a human. The invention further relates to a product comprising said sesquiterpene of formula (I).

(57) Resumen:

[Continúa en la página siguiente]

WO 2014/114835 A1



(84) **Estados designados** (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii))
- sobre el derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

Uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I), como garrapaticida, donde R¹ es H o OH; [1] es un enlace simple o doble; X se selecciona del grupo que consiste en ausente, CH₃, OH, OOH y junto a Z forma un epóxido de estructura (Z-IV); y Z se selecciona del grupo que consiste en (Z-I), (Z-II), (Z-III) y junto a X forma (Z-IV), preferiblemente el sesquiterpeno (I), es dehidrofukinona, 11-hidroxieremofil-6(7), 9(10)-dien-8-ona, 7-11-epoxieremofil-9(10)-en-8-ona, o una mezcla. Preferiblemente el sesquiterpeno actúa frente a garrapatas del género *Hyalomma* spp. y/o *Rhipicephalus* spp. En particular, uso para tratar o prevenir una enfermedad causada por garrapatas en un humano o animal; y uso para prevenir, controlar o eliminar la presencia de garrapatas en el entorno en contacto con un animal o humano. Así como un producto que comprende dicho sesquiterpeno de fórmula (I).

USO DE SESQUITERPENOS EREMOFILANOS COMO GARRAPATICIDAS

DESCRIPCIÓN

5 SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se sitúa dentro del sector ganadero. En particular, proporciona un producto fitosanitario para combatir las garrapatas que afectan especialmente al ganado vacuno, ovino y caprino. Adicionalmente, la presente
10 invención también se sitúa dentro del sector farmacéutico y veterinario, ya que dicho producto fitosanitario, sesquiterpeno eremofilano, también se puede utilizar para tratar o prevenir una enfermedad causada por garrapatas.

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

La garrapata figura como uno de los ectoparásitos de mayor importancia económica a escala mundial, por la disminución que ocasiona en la producción de ganado bovino, caprino, así como lanar y caballar. Consecuencia directa de la parasitación por garrapatas son la menor cantidad de alimentos ingeridos por
20 el ganado, las pérdidas de peso por toxinas e irritación, las anemias producidas por pérdidas de sangre y transmisión de hemoparásitos (*Babesia bigemina*, *B. bovis*, *Anaplasma marginale*) y la considerable depreciación de las pieles a causa de las perforaciones producidas por las picaduras. Además, estas perforaciones permiten el acceso de bacterias, micosis dermales y larvas de
25 moscas (miasis). Al lesionar la piel para chupar sangre, muchas especies de garrapatas pueden transmitir también los más diversos agentes patógenos como virus, bacterias, riquetsias y protozoos. Esto puede conducir a enfermedades agudas, crónicas o incluso, a la muerte.

30 Desde el punto de vista de los daños y el potencial transmisor de enfermedades, a escala mundial adquieren importancia veterinaria siete géneros de garrapatas Ixodidae (*Amblyomma* spp., *Boophilus* spp.,

Dermacentor spp., *Haemaphysalis* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp. y *Rhipicephalus* spp.) y dos de Argasidae (*Ornithodoros* spp. y *Otobius* spp.)

5 *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* es considerado el más importante parásito del ganado, infesta principalmente bovinos, reduciendo la producción ganadera, produce pérdida de peso en los animales y disminuye la producción de leche. Su mayor importancia radica en ser vector de enfermedades limitantes en el trópico como la babesiosis (*Babesia bovis*, *Babesia bigemina*) y anaplasmosis (*Anaplasma marginale*).

10

Las especies de garrapatas de *Hyalomma* tienen una gran importancia económica en varios países tropicales y subtropicales de África, Asia y Europa. Las especies típicas son *Hyalomma anatolicum anatolicum*, *Hy. marginatum rufipes*, *Hy. truncatum* y *Hy. detritum detritum*, que se alimentan como adultos en el ganado vacuno, ovejas y cabras. *Hyalomma dromedarii* está especializada para alimentarse de los dromedarios. Por otro lado, el género *Hyalomma* puede hacer de vector de transmisión de enfermedades en humanos como la Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

20 *Hyalomma lusitanicum* es una especie de distribución estrictamente mediterránea (Estrada et al. *Ticks of Domestic Animals in the Mediterranean Region. A guide to Identification of Species*. ICTTD. Universidad de Zaragoza) por lo que es poco conocida y estudiada. Sin embargo, en España es la especie de garrapata exófila más abundante en el Centro de la Península Ibérica (86%) (Barandika et al, Differences in Questing Tick Species Distribution Between Atlantic and Continental Climate Regions in Spain, *Journal of Medical Entomology*, 2011, 48(1):13-19). Además de la acción patógena directa derivada de su alimentación, esta especie está considerada vector de *Theileria annulata* una protozoosis del ganado vacuno endémica en su área de
25 distribución para la que no existe tratamiento curativo comercializado y que produce numerosas pérdidas económicas en nuestra ganadería. Además, en estudios recientes se ha demostrado la presencia en esta especie de garrapata
30

de agentes bacterianos que afectan al hombre, como *Anaplasma phagocytophilum*, responsable de la anaplasmosis; *Borrelia* spp (*Borrelia burgdorferi* ss y *B. garinii*) agentes de la borreliosis, *Francisella tularensis* productor de la tularemia, o *Coxiella burnetii* el agente de la fiebre Q. (Toledo et al, Tick-Borne Zoonotic Bacteria in Ticks Collected from Central Spain. Am J Trop Med Hyg July 2009 vol. 81 no. 1 67-74; Toledo et al. Detection of *Coxiella burnetii* in ticks collected from Central Spain. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009 Oct;9(5):465-8.).

Finalmente, la máxima alarma relativa a esta especie se ha desencadenado cuando el equipo del Dr. Oteo publica el hallazgo de un *Hyalomma lusitanicum* infectado con el virus productor de la fiebre hemorrágica Crimea Congo en la Rioja (Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks, Southwestern Europe, 2010. Agustín Estrada-Peña, Ana M. Palomar, Paula Santibáñez, Nely Sánchez, Miguel A. Habela, Aránzazu Portillo, Lourdes Romero, and José A. Oteo. Emerg Infect Dis. 2012 January; 18(1): 179–180). Hasta la fecha, ningún producto había sido probado específicamente para esta especie, cuya importancia en veterinaria y salud queda demostrada por lo mencionado anteriormente.

20

Las sustancias activas más empleadas en el mercado como garrapaticidas sintéticos pertenecen principalmente a las siguientes clases químicas: organofosforados, amidinas, piretroides, fenilpirazoles, endectocidas (lactonas macrocíclicas) y benzoilureas.

25

Entre los organofosforados se encuentra clorfenvinfos y cumafós. Actualmente su uso es bastante bajo en ganado. La resistencia de las garrapatas a los organofosforados está muy extendida.

Dentro de la clase piretroide se distinguen compuestos tales como cipermetrina, insecticida no sistémico de la familia de los piretroides sintéticos que actúa por contacto e ingestión; flumetrina utilizado en bovinos, ovinos,

caprinos, porcinos y aves contra garrapatas, ácaros, sarna, moscas, piojos; deltametrina, garrapaticida de contacto también mosquicida, sarnicida y piojicida. La resistencia a los piretroides está muy extendida y a menudo se comercializan mezclas con organofosforados, fenilpirazoles, neonicotinoides, etc.

Amitraz, un triazapentadieno perteneciente a la familia de las amidinas que se utiliza para controlar la araña roja, minadores de hoja, insectos de la escala, pulgones, así como garrapatas, ácaros, piojos y otras plagas de animales. Es un producto de uso muy extendido en países como Méjico. La resistencia está en aumento.

Las principales endectocidas (lactonas macrocíclicas) contra garrapatas son: abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina y moxidectina. El uso de la ivermectina, en países como Méjico, se ha visto aumentado considerablemente en los últimos años. Se ha observado resistencia ante estos principios activos.

Fipronil es un principio activo dentro de los fenilpirazoles.

Las benzoilureas (o dimiloides) son inhibidores del desarrollo, que impiden que los estadios inmaduros completen su desarrollo. Se distingue el principio activo fluazurón.

Sin embargo, estos productos sintéticos presentan en muchos casos problemas de toxicidad a nivel ambiental, animal y humano; desarrollo de resistencia; toxicidad de algunos compuestos; y contaminación de la carne y la leche del ganado, por lo que en algunos casos no está autorizado su uso o se necesitan tiempos de espera para el uso de la carne y la leche del ganado tratado. Todo esto hace que no sean adecuados para su utilización en ganadería ecológica. (Brooke W. Bissinger et al. Pesticide Biochemistry and Physiology. Volume 96, Issue 2, February 2010, Pages 63–79).

Además, el uso inadecuado e indiscriminado de sustancias de síntesis químicas ha ocasionado múltiples problemas en el control de las garrapatas, ya que desde hace varios años se está desarrollando resistencia a varios de estos
5 productos. (J-F Graft et al. Parasitology, 129(S1), 2004, S427-S442 y J. E. George et al Parasitology, 129(S1), 2004, S353 S366).

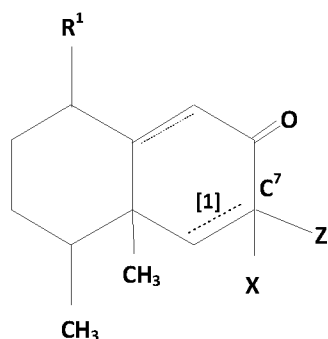
Tal como se ha comentado anteriormente, el principal problema del uso indiscriminado de antiparasitarios convencionales ha sido la aparición de cepas
10 resistentes. Ese es el motivo por el que actualmente *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, una de las especies, en teoría, más fáciles de combatir, por cuanto todo su ciclo se completa en el hospedador, es actualmente uno de los principales problemas en la ganadería de países de Latinoamérica y África (Jonsson, N.N., Hope M. 2007. Progress in the epidemiology and diagnosis of
15 amitraz resistance in the cattle tick *Boophilus microplus*- Vet. Parasitol. 146: 193-198; Miller, R.J., B.D. Ronald and J.E. George. 2007. First Report of Permethrin-Resistant *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) Collected within the United States. J. Med. Entomol 44(2): 308-315.).

20 Conscientes de que esta situación puede repetirse con otras especies de garrapatas y en otras áreas, la tendencia actual del tratamiento pasa por la búsqueda de nuevas sustancias que permitan la rotación de tratamientos (Thullner, F., Willadsen P., and Kemp, D. 2007. Acaricide Rotation Strategy for Managing Resistance in the Tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acarina: Ixodidae): Laboratory Experiment with a Field Strain from Costa Rica. J. Med.
25 Entomol. 44(5): 817-821) y, en la medida de lo posible, utilizando productos naturales compatibles con la agricultura y ganadería ecológicas (Olmeda et al, 2008. Toxicity of Oxalic Acid against Adult *Hyalomma lusitanicum* ticks (Ixodida: Ixodidae) in Laboratory Conditions: LD50, J. Med.Entomol. 45(4): 715-719.)
30 mediante el establecimiento de un plan de control integrado.

En el estado de la técnica se conoce la actividad frente a garrapatas *Hyalomma* spp. y *Rhipicephalus* (*Boophilus*) de varios compuestos de origen natural. En particular, Maupin, Gary, O. et al describen la capacidad de los sesquiterpenos eremófilanos como control de garrapatas (PCT/US01/47736), entre los que se
5 nombran valenceno, nootkatol, epinootkatol, y nootkatona. Adicionalmente, Sardá Ribeiro LV et al. describen el uso de un aceite esencial de *Drimys brasiliensis* Miers frente a larvas de las garrapatas del ganado *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* y garrapatas de perro *Rhipicephalus sanguineus* (Sardá Ribeiro LV et al., Parasitol. Res., 102, 2008, 531-535). Por otro lado, Dolan M.
10 C. et al. ha descrito la capacidad de nootkatona y carvacrol para suprimir *Ixodes scapularis* y *Amblyomma americanum* en la enfermedad de lyme (Dolan MC et al. Journal of Economic Entomology, 102(6), 2009, 2316-2324). Adicionalmente, Macchioni et al. ha identificado varios sesquiterpenos y su actividad acaricida contra *Psoroptes cuniculi* como componentes principales de
15 aceites de hojas de *Laurus nobilis* y *L. novocanariensis* (Macchioni et al., Journal of Essential Oil Research. Vol 18(1), 2006). También, Sevki Coskun et al. nombra la capacidad garrapaticida del carvacrol del aceite esencial sobre *Rhipicephalus turanicus* (Sevki Coskun et al Parasitol Res (2008) 103:259–261).
20
Con respecto al género *Hyalomma*, H. Cetin et al. ha descrito la capacidad acaricida del carvacrol procedente del aceite esencial del *Satureja thymbra* L. sobre *Hyalomma marginatum* (H. Cetin et al Veterinary Parasitology. Volume 170, Issues 3–4, 24 June 2010, 287–290).
25
Sin embargo, los compuestos denominados sesquiterpenos comprenden una amplia gama de esqueletos distintos, con propiedades y actividades muy diferentes. Así, para un experto en la materia no es evidente que un sesquiterpeno diferente a los descritos en alguno de los documentos citados
30 anteriormente muestre actividad acaricida o garrapaticida.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto la presente invención se refiere al uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) como garrapaticida,



(I)

donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H y OH;

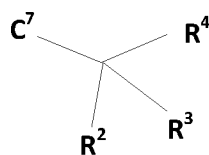
[1] se selecciona del grupo que consiste en enlace simple y enlace doble;

X se selecciona del grupo que consiste en ausente, CH_3 , OH, OOH y junto a

10 Z forma un epóxido de estructura (Z-IV); y

Z se selecciona del grupo que consiste en (Z-I), (Z-II), (Z-III) y junto a X forma (Z-IV), siempre que

a) cuando [1] es un doble enlace, X está ausente y Z es (Z-I),

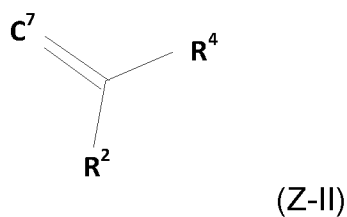


(Z-I)

donde R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH;

20 b) cuando [1] es un enlace simple y X está ausente, Z es (Z-II),

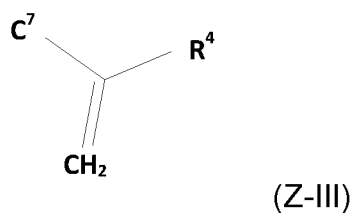
8



donde R^2 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH;

5

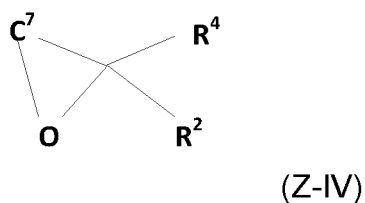
c) cuando [1] es un enlace simple y X se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH, Z es (Z-III),



10

donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH; y

d) cuando [1] es un enlace simple, X y Z forman un epóxido de fórmula (Z-IV),



15

donde R^2 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH.

20 El sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta solicitud de patente comprende uno cualquiera de sus isómeros o mezclas de estos. Adicionalmente, el sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) también

comprende cualquier solvato del mismo, en particular, cualquier hidrato, alcanolato o mezclas.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso como
5 garrapaticida de al menos un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I), donde R^1 es hidrógeno, R^2 y R^4 son metilo, y R^3 es OH.

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso
como garrapaticida de al menos un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I)
10 seleccionado del grupo que consiste en dehidrofukinona (compuesto 1), 11-
hidroxieremofil-6(7), 9(10)-dien-8-ona (compuesto 4) y 7-11-epoxieremofil-
9(10)-en-8-ona (compuesto 8), así como mezclas de isómeros de al menos uno
cualquiera de ellos.

15 En una realización especialmente preferible, el sesquiterpeno eremofilano de
fórmula (I) es dehidrofukinona ya que presenta una actividad superior al resto
de compuestos, siendo ésta incluso superior a otros sesquiterpenos
eremofilanos como, por ejemplo, nootkatona tal como muestra la tabla 1.

20 El compuesto conocido como dehidrofukinona, (4aR,5S)-4a,5-dimetil-3-
(propan-2-ilideno)-4,4a,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2(3H)-ona, es un
sesquiterpeno eremofilano aislado de *S. adenotrichius* DC., (*Astereaceae*),
planta que puede localizarse en las montañas centrales de Chile, localidad Las
Coimas, Putaendo (V Región Chile). La estructura del compuesto activo es
25 conocida y se ha publicado previamente en Eremophil-7(11)-dien-8-one
(Dehidrofukinone) Journal Natural Products Vol 54, Nº 1, pp 271-272 1991,
Phytochemistry, 1973, Vol. 12, pp. 2931-2933), Liebigs Ann. Chem. 1979, 470-
472. Sin embargo, su potente actividad como garrapaticida no se ha descrito
hasta la fecha.

30

Los sesquiterpenos eremofilanos de fórmula (I) a los que hace referencia la
presente invención pueden aislarse de extractos vegetales, por ejemplo *S.*

adenotrichius DC, por métodos de extracción y, opcionalmente, purificación ampliamente conocidos por el experto en la materia. Por otro lado, los sesquiterpenos eremofilanos de fórmula (I) de la presente invención también pueden obtenerse por síntesis química mediante reacciones convencionales
5 conocidas por un experto en el sector de la química orgánica.

Adicionalmente, debe considerarse incluido dentro del ámbito de protección de la presente invención el uso del sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I), preferiblemente dehidrofukinona, como componente mayoritario de un extracto
10 vegetal, por ejemplo procedente de *S. adenotrichius* DC (*Asteraceae*).

La presente invención se refiere al uso como garrapaticida de al menos uno de los sesquiterpenos eremofilanos de fórmula (I) descritos en esta solicitud de patente, entendiéndose como “garrapaticida” un compuesto útil para prevenir,
15 controlar o eliminar garrapatas donde dicho compuesto se aplique. En particular, los sesquiterpenos eremofilanos de la presente invención ocasionan la muerte de las larvas de dichas garrapatas.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de al
20 menos uno de los sesquiterpenos eremofilanos de fórmula (I) tal como se describen en esta solicitud de patente, preferiblemente dehidrofukinona, compuesto 4, compuesto 8 o una cualquiera de sus combinaciones, como garrapaticida frente a garrapatas que pertenecen al menos a un género seleccionado del grupo que consiste en *Hyalomma* spp. y *Rhipicephalus* spp..
25 Preferiblemente, de garrapatas *Hyalomma lusitanicum* o *Rhipicephalus sanguineus*.

En esta solicitud de patente se entiende por “una cualquiera de sus combinaciones” tanto la combinación de más de uno de los compuestos de
30 fórmula (I) a los que se esté haciendo referencia, como la combinación de más de uno de los isómeros de un compuesto de fórmula (I) específico, o una

combinación de más de un isómero de varios de los compuestos de fórmula (I) a los que se esté haciendo referencia.

Como se ha mencionado anteriormente en el estado de la técnica, las garrapatas del género *Hyalomma* spp. o *Rhipicephalus* spp. causan problemas económicos graves en la ganadería, problemas agravados por el desarrollo de resistencias frente a algunos compuestos garrapaticidas disponibles comercialmente. Adicionalmente, ambos géneros pueden ser vector de transmisión de enfermedades. Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevos agentes garrapaticidas, los sesquiterpenos de fórmula (I) descritos en esta solicitud de patente y, en particular, la dehidrofukinona, para prevenir, controlar o eliminar garrapatas preferiblemente de los géneros *Hyalomma* spp. y *Rhipicephalus* spp.. De esta forma se reducen o evitan las pérdidas económicas mencionadas anteriormente, a la vez que la utilización de los sesquiterpenos eremofilanos de fórmula (I), compuestos de origen vegetal o derivados hemi-sintéticos de éstos, permite su utilización en ganadería ecológica. Adicionalmente, el desarrollo de nuevos agentes garrapaticidas facilita la rotación de diferentes tratamientos, dificultando así la aparición de resistencias.

20

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta solicitud de patente, donde la mortalidad de las larvas de garrapatas es como mínimo 60 % cuando se aplica dicho sesquiterpeno de fórmula (I) a una concentración de 5 µg/µl, siendo especialmente preferido que la mortalidad de las larvas sea mínimo 70 % a dicha concentración.

25

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta solicitud de patente para fabricar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad causada por garrapatas en un humano o animal. Preferiblemente, el sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) se selecciona del

30

grupo que consiste en dehidrofukinona (compuesto 1), 11-hidroxieremofil-6(7), 9(10)-dien-8-ona (compuesto 4), 7-11-epoxieremofil-9(10)-en-8-ona (compuesto 8) y una cualquiera de sus combinaciones, siendo especialmente preferible que dicho sesquiterpeno sea dehidrofukinona.

5

En una realización aún más preferida, cuando el medicamento se aplica sobre un animal no humano, éste se selecciona del grupo que consiste en ganado y animal doméstico. Preferiblemente, el ganado se selecciona del grupo que consiste en vacuno, ovino y caprino. Preferiblemente, el animal doméstico se
10 selecciona del grupo que consiste en perro y gato.

En otra realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los sesquiterpenos eremofilanos de fórmula (I), preferiblemente dehidrofukinona, compuesto 4, compuesto 8 o una cualquiera
15 de sus combinaciones, para fabricar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en *Anaplasma phagocytophilum*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*, virus de la fiebre hemorrágica Crimea Congo y *Theileria* spp.

20 En otra realización aún más preferida, el medicamento al que se hace referencia en esta solicitud de patente es una formulación adecuada para administrar de forma tópica, oral o inyectable. Formulaciones adecuadas para administración por vía tópica pueden ser, por ejemplo, solución, emulsión, gel, suspensión o crema. Por ejemplo, estas formulaciones pueden ser adecuadas
25 para baños de inmersión, baños de aspersion o pour-ons. Por otro lado, formulaciones adecuadas para administración oral pueden ser líquidas, por ejemplo, solución o jarabe; o pueden ser sólidas tal como polvos o comprimidos. Adicionalmente, también se consideran formulaciones adecuadas para administración oral alimentos sólidos o líquidos suplementados con el
30 sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) descrito en esta solicitud de patente. Además, las formulaciones adecuadas para utilizar como medicamento según la presente solicitud de patente también pueden ser soluciones inyectables.

En una realización especialmente preferida, el medicamento al que se hace referencia en esta solicitud de patente es una formulación adecuada para administrar de forma tópica. Preferiblemente, el sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en dehidrofukinona
5 (compuesto 1), 11-hidroxieremofil-6(7), 9(10)-dien-8-ona (compuesto 4), 7-11-epoxieremofil-9(10)-en-8-ona (compuesto 8) y una cualquiera de sus combinaciones, siendo especialmente preferible que dicho sesquiterpeno sea dehidrofukinona.

10 Las formulaciones a las que hace referencia esta invención pueden comprender uno o más excipientes convencionales conocidos por el experto, tal como, por ejemplo, celulosa. Así como pueden obtenerse por técnicas convencionales ampliamente conocidas en el sector veterinario, farmacéutico o en la industria de alimentos suplementados.

15

La presente invención también hace referencia a un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta solicitud de patente, como medicamento. Preferiblemente, el sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en dehidrofukinona (compuesto 1), 11-
20 hidroxieremofil-6(7), 9(10)-dien-8-ona (compuesto 4), 7-11-epoxieremofil-9(10)-en-8-ona (compuesto 8) y una cualquiera de sus combinaciones, siendo especialmente preferible que dicho sesquiterpeno sea dehidrofukinona.

Debe entenderse que la presente invención también hace referencia al menos
25 a un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta solicitud de patente, tanto en su definición más amplia como en las diferentes realizaciones preferidas mencionadas anteriormente, para tratar o prevenir una enfermedad causada por garrapatas en un humano o animal. Preferiblemente, garrapatas de al menos un género seleccionado del grupo que consiste en
30 *Hyalomma* spp. y *Rhipicephalus* spp.

En una realización preferida, la presente invención también se refiere al menos a un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta solicitud de patente, tanto en su definición más amplia como en las diferentes realizaciones preferidas mencionadas anteriormente, para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en *Anaplasma phagocytophilum*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*, virus de la fiebre hemorrágica Crimea Congo y *Theileria* spp.

En otra realización preferida, la presente invención describe el sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) para tratar o prevenir una enfermedad causada por garrapatas tal como se describe en esta solicitud de patente, donde dicho tratamiento o prevención tiene lugar por administración tópica del sesquiterpeno de la invención.

Adicionalmente, debe entenderse que la presente invención también hace referencia a un método para tratar o prevenir una enfermedad causada por garrapatas en un humano o animal, donde dicho método comprende administrar un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta solicitud de patente, tanto en su definición más amplia como en las diferentes realizaciones preferidas mencionadas anteriormente. Preferiblemente, para tratar o prevenir una enfermedad causada por garrapatas de al menos a un género seleccionado del grupo que consiste en *Hyalomma* spp. y *Rhipicephalus* spp.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al método para tratar o prevenir una enfermedad tal como se describe en esta solicitud de patente, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en *Anaplasma phagocytophilum*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*, virus de la fiebre hemorrágica Crimea Congo y *Theileria* spp.

30

En otra realización preferida, el método de la presente invención para tratar o prevenir una enfermedad causada por garrapatas tal como se describe en esta

solicitud de patente, comprende administrar el sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) de la presente invención de forma tópica.

En otra realización preferida, la presente invención describe el uso de al menos
5 un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta
solicitud de patente para prevenir, controlar o eliminar la presencia de
garrapatas en el entorno de un animal o humano. Preferiblemente, el
sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste
10 en dehidrofukinona (compuesto 1), 11-hidroxieremofil-6(7), 9(10)-dien-8-ona
(compuesto 4), 7-11-epoxieremofil-9(10)-en-8-ona (compuesto 8) y una
cualquiera de sus combinaciones, siendo especialmente preferible que dicho
sesquiterpeno sea dehidrofukinona.

Por “entorno” se entiende en esta solicitud de patente, cualquier superficie en
15 contacto con el animal o humano susceptible de albergar garrapatas, como por
ejemplo, pasto, maleza, establo, corral, jardín, parque, etc.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un producto
garrapaticida que comprende al menos un sesquiterpeno eremofilano de
20 fórmula (I) tal como se describe en el primer aspecto de esta solicitud de
patente. Preferiblemente, el producto garrapaticida comprende al menos un
sesquiterpeno eremofilano seleccionado del grupo que consiste en
dehidrofukinona, 11-hidroxieremofil-6(7), 9(10)-dien-8-ona y 7-11-epoxieremofil-
9(10)-en-8-ona, así como mezclas de isómeros de al menos uno cualquiera de
25 ellos.

En una realización aún más preferida, la presente invención proporciona un
producto garrapaticida que comprende dehidrofukinona.

30 En otra realización preferida, el producto garrapaticida objeto de esta invención
puede comprender otros compuestos activos, preferiblemente otros

compuestos de origen vegetal con actividad garrapaticida. Por ejemplo, nootkatona o un derivado de éste.

En otra realización preferida, el producto garrapaticida que comprende al
5 menos sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta solicitud de patente es un medicamento. En particular un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad causada por garrapatas en un humano o animal tal como se describe en el primer aspecto de esta invención.

10 El medicamento de la presente invención puede administrarse por cualquier vía de administración habitual en la industria farmacéutica o veterinaria. Preferiblemente, este medicamento puede administrarse de forma tópica, oral o inyectable. Las formulaciones adecuadas en ambos casos pueden ser las mismas descritas anteriormente en el primer aspecto de esta invención.

15 En una realización aún más preferida, el producto garrapaticida tal como se describe en esta solicitud de patente es adecuado para administración tópica sobre un humano o animal.

20 En otra realización preferida, el producto garrapaticida que comprende al menos sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) tal como se describe en esta solicitud de patente es un producto adecuado para aplicar en el entorno de un humano o animal. En particular, este producto puede ser una solución líquida ya que estas son fáciles de aplicar por aspersión o baño de inmersión.

25

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Extracción etanólica a partir de *S. adenotrichius* DC (*Asteraceae*) y purificación cromatográfica del extracto obtenido

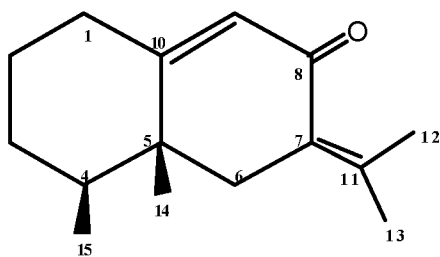
30

Las plantas se secaron, pulverizaron (1,185 kg) y se extrajeron con etanol a temperatura ambiente durante 72 horas. Posteriormente se filtraron y el

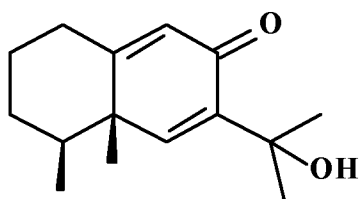
solvente se eliminó por concentración a vacío. El extracto etanólico (102 g, 8,6 % rendimiento respecto al peso de la planta seca) se cromatografió en una columna de silica gel (Si gel) de cromatografía de columna flash (FCC según sus siglas en inglés), utilizando un gradiente de hexano-acetato de etilo (100:0-
5 0:100) y metanol (100%), obteniendo seis fracciones principales (identificadas de 0 a 6).

Una parte (15,0 g) de la fracción 1 (1,27 % rend) se purificó mediante columna de silica gel de cromatografía de columna flash (hexano-AcOEt 90:10) y se
10 cromatografió a través de Sephadex LH-20 (hexano-CH₂Cl₂-MeOH 3:1:1) para obtener las fracciones 5-6 (2,80 g), 8-13 (76,7 mg), 14-18 (761,6 mg), 19-24 (944,1 mg) y 30-49 (698,1 mg).

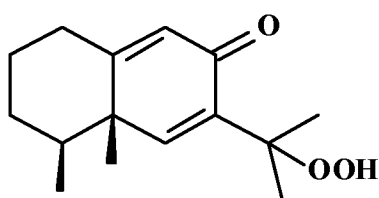
Todas las fracciones fueron cromatografiadas mediante silica gel, de las
15 fracciones 5-6 se obtuvo 1,5 g del compuesto 1 ($126,6 \times 10^{-3}$ % rend). Los compuestos se separaron por HPLC semi-preparativa de fase normal sobre columna de silica a un flujo de 3ml /min y una mezcla isocrática de hexano-AcOEt. De las fracciones 8-13 se obtuvo 6,0 mg del compuesto 4 ($5,1 \times 10^{-4}$ % rend), de las fracciones 19-24 se obtuvo 1,8 mg del compuesto 5 ($1,5 \times 10^{-4}$ %
20 rend).



Compuesto 1 = Dehidrofukinona (Eremofil-
7(11), 9(10)-dien-8-ona) Compuesto
mayoritario HREIMS [M⁺] 218.1671 calculado
para C₁₅H₂₂O.



Compuesto 4 = 11-Hidroxieremophil-6(7),
9(10)-dien-8-ona HREIMS [M+] 234.1620
calculado para C₁₅H₂₂O₂.



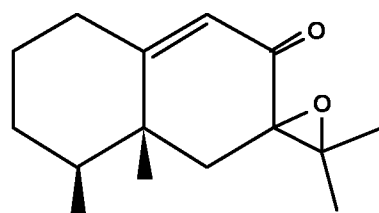
5

Compuesto 5 = 11-Hidropoxieremofil-6(7),
9(10)-dien-8-ona HREIMS [M+O]= 234.1620
calc. for C₁₅H₂₂O₂

EJEMPLO 2: Obtención del compuesto 8 por epoxidación de dehidrofukinona

10

Una mezcla del compuesto 1 (500 mg, 1,798 mmol), CHCl₃ (10 ml) y ácido meta-
cloroperoxibenzoico (465,2 mg, 2,696 mmol) se agitó durante 5 horas a
temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se extrajo a pH 10 con CH₂Cl₂
15 obteniendo un extracto crudo (503,2 mg, rendimiento 95 %). Se purificó dicho
extracto por columna cromatográfica de SiO₂ (hexano/AcOEt 80:20) obteniendo el
compuesto 8 como una mezcla de enantiómeros (374,9 mg, rendimiento 71 %).



20

Compuesto 8 = 7-11-epoxieremofil-9(10)-en-8-ona
(ambos epóxidos y su enantiomero)

Bioensayos:**1. Mantenimiento de *Hyalomma lusitanicum* en el laboratorio**

- 5 Hembras grávidas de *H. lusitanicum* fueron capturadas en la finca “La Garganta”, localizada en el sur de la provincia de Ciudad Real a 37°24’78”N 42°59’101”E a 669 metros sobre el nivel del mar. Existen dos procedimientos para la obtención de los ejemplares. Por un lado, su captura directamente del suelo o la vegetación empleando la técnica de arrastre o de la bandera
- 10 (Sonenshine DE. 1993. Biology of ticks, Vols II. New York (USA): Oxford University Press), aplicada durante un tiempo de 30 minutos en cada punto de muestreo anotando temperatura, humedad ambiental y humedad el suelo, altura de la vegetación, estado del suelo, climatología y presencia o no de animales en la zona. Por otra parte, la obtención de ejemplares directamente
- 15 del hospedador (ciervo, jabalí y conejo) recogiendo manualmente. Para la identificación de las garrapatas se usaron las claves específicas de Gil-Collado (1979) (Gil-Collado J, Guillén JL, Zapatero LM. 1979. Claves para la identificación de los ixodoidea españoles (adultos). *Revista Ibérica de Parasitología*, 39:107-111); y Estrada et al. (2004) (Estrada Peña A, Bouattour
- 20 A, Camicas JL, Walker AR. 2004. Ticks of Domestic Animals in the Mediterranean Region: A Guide to Identification of Species. Universidad de Zaragoza). Una vez identificadas las garrapatas se separaron a las hembras grávidas del resto y se colocaron en tubos de ensayo de vidrio con un trozo de papel de filtro cortado en zig-zag en el interior y un tapón de algodón. Los tubos
- 25 se incubaron a 26 °C con una HR superior al 70% hasta que tuvo lugar la ovoposición. Una vez producida la ovoposición se dejaron alrededor de 23-24 días para que diese tiempo a que los huevos eclosionaran y las larvas maduraran. Las larvas de *H. lusitanicum* requieren de 15-16 días para completar la quitinización, es decir, para madurar (Ouhelli H, Pandey VS. 1984.
- 30 Development of *Hyalomma lusitanicum* under Laboratory Conditions. *Veterinary Parasitology*, 15:57-66).

2. Ensayos de toxicidad frente a *Hyalomma lusitanicum*

Para evaluar la actividad garrapaticida de los compuestos 1, 4, 5 y 8 se
5 prepararon tres tubos eppendorf por cada sesquiterpeno eremofilano a ensayar
con 25 mg de celulosa. Sobre la celulosa se depositaron 50 µl de la solución
stock a la concentración deseada (ver tabla 1) y por otro lado se realizó lo
mismo con el disolvente empleado. En este ensayo se usó el disolvente
acetona como control negativo y acibelte (0,5 % cipermetrina) como control
10 positivo. A continuación se dejó secar la celulosa con los productos a vacío y
temperatura ambiente.

A continuación se prepararon en tubos de ensayo de vidrio lotes de 20 larvas
de *H. lusitanicum*. Para ello, mediante el uso de un pincel se depositaron las
15 larvas en agua y se fueron colocando pequeños grupos de larvas sobre papel
de filtro y finalmente se depositaron una a una en el tubo de ensayo. Por último
se vertió la celulosa con el producto a ensayar en el tubo con las larvas, se
tapó este con algodón y colocó bocabajo.

20 Se dejaron los tubos incubando durante 24 horas a 26 °C con una HR superior
al 70 % y transcurrido ese tiempo se procedió a la observación, anotando el
número de larvas vivas y muertas de cada tubo de ensayo.

Posteriormente se calculó el porcentaje de mortalidad con la siguiente
25 ecuación:

$$\% \text{ Mortalidad} = (\% T - \% C / 100 - \% C) \times 100$$

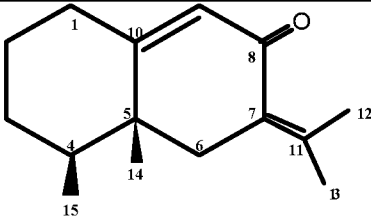
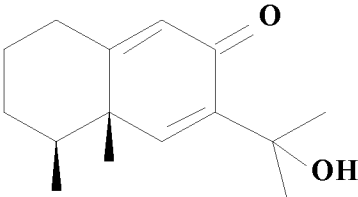
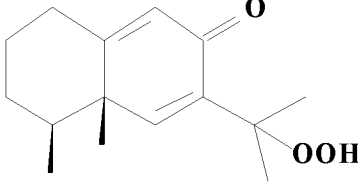
%T: Porcentaje de mortalidad en el tratamiento.

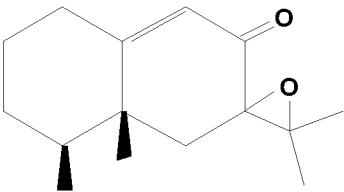
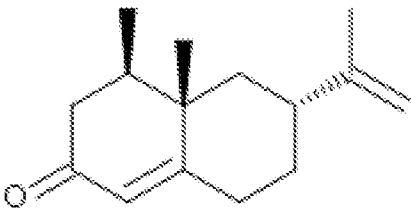
30 %C: Porcentaje de mortalidad en el control.

3. Ensayos de toxicidad frente a *R. sanguineus*

Para realizar este bioensayo se utilizaron las condiciones descritas anteriormente respecto al bioensayo 2. Se analizó la actividad de los
5 compuestos 1, 4 y 5 a una concentración de 5µg/µl (ver resultados en tabla 1).

Tabla 1: Resultados obtenidos frente a garrapatas *H. lusitanicum* y *R. sanguineus*

Concentración	Producto	<i>H. lusitanicum</i>	<i>R. sanguineus</i>
5µg/µl	 (Comp. 1)	88	72
5µg/µl	 (Comp. 4)	74	29
5µg/µl	 (Comp. 5)	14	41
10µg/µl		72	-

	 (Comp. 8)		
5µg/µl		64	-
2µg/µl		17	-
10µg/µl	 Nootkatona	83.3	-

Como ejemplo comparativo, también se evaluó la actividad garrapaticida de nootkatona (Sigma-Aldrich) frente a *H. lusitanium* en las condiciones descritas en el bioensayo 2 (ver resultados en la tabla 1).

5

Referencias adicionales:

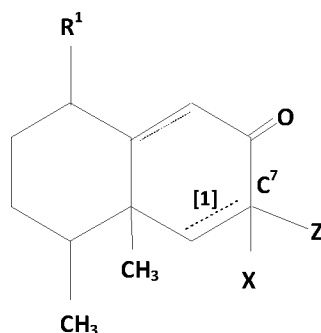
-Barandika Iza JF. 2010. Las garrapatas exófilas como vectores de agentes zoonóticos: estudio sobre la abundancia y actividad de las garrapatas en la vegetación e investigación de la presencia de agentes patógenos en garrapatas y micromamíferos. Tesis Doctoral. Universidad de León, Facultad de Veterinaria, Departamento de Sanidad Animal.

-González-Coloma A. 2009. Ensayos con insectos: diseño experimental. In: Burillo J, González-Coloma A (Eds.) Insecticidas y repelentes de origen natural. Centro de Investigación y Tecnología Alimentaria, Zaragoza.

15

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I) como garrapaticida,



5

(I)

donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en H y OH;

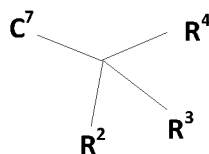
[1] se selecciona del grupo que consiste en enlace simple y enlace doble;

X se selecciona del grupo que consiste en ausente, CH_3 , OH, OOH y junto a

10 Z forma un epóxido de estructura (Z-IV); y

Z se selecciona del grupo que consiste en (Z-I), (Z-II), (Z-III) y junto a X forma (Z-IV), siempre que

a) cuando [1] es un doble enlace, X está ausente y Z es (Z-I),



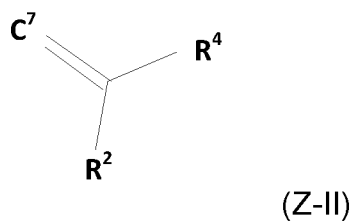
15

(Z-I)

donde R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH;

20 b) cuando [1] es un enlace simple y X está ausente, Z es (Z-II),

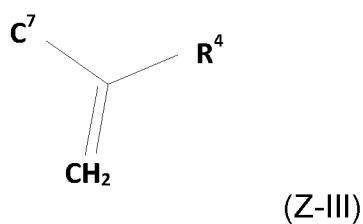
24



donde R^2 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH;

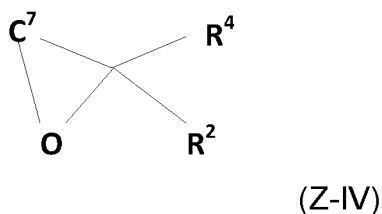
5

c) cuando [1] es un enlace simple y X se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH, Z es (Z-III),



10 donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH; y

d) cuando [1] es un enlace simple, X y Z forman un epóxido de fórmula (Z-IV),



15

donde R^2 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH.

20 2. Uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano según la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno, R^2 y R^4 son metilo, y R^3 es OH.

3. Uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano según la reivindicación 2, donde el sesquiterpeno eremofilano se selecciona del grupo que consiste en dehidrofukinona, 11-hidroxieremofil-6(7), 9(10)-dien-8-ona y 7-11-epoxieremofil-
5 9(10)-en-8-ona, o una mezcla de isómeros de al menos uno cualquiera de ellos.

4. Uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, frente a garrapatas que pertenecen al menos a un
10 género seleccionado del grupo que consiste en *Hyalomma* spp. y *Rhipicephalus* spp.

5. Uso de un sesquiterpeno eremofilano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la mortalidad de las larvas de garrapatas es como
15 mínimo 60 % al aplicar el compuesto de fórmula (I) a una concentración de 5 µg/µl.

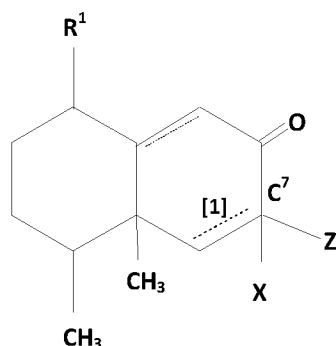
6. Uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para fabricar un medicamento para tratar o prevenir una
20 enfermedad causada por garrapatas en un humano o animal.

7. Uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano según la reivindicación 6, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en *Anaplasma phagocytophilum*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*, virus de la fiebre
25 hemorrágica Crimea Congo y *Theileria* spp.

8. Uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, donde el medicamento se administra de forma tópica.

30 9. Uso de al menos un sesquiterpeno eremofilano según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para prevenir, controlar o eliminar la presencia de garrapatas en el entorno en contacto con un animal o humano.

10. Producto garrapaticida que comprende al menos un sesquiterpeno eremofilano de fórmula (I)



(I)

5 donde

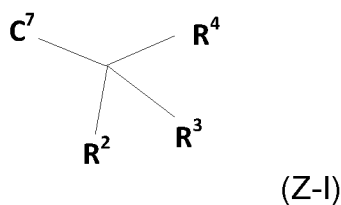
R^1 se selecciona del grupo que consiste en H y OH;

[1] se selecciona del grupo que consiste en enlace simple y enlace doble;

X se selecciona del grupo que consiste en ausente, CH_3 , OH, OOH y junto a Z forma un epóxido de estructura (Z-IV); y

10 Z se selecciona del grupo que consiste en (Z-I), (Z-II), (Z-III) y junto a X forma (Z-IV), siempre que

a) cuando [1] es un doble enlace, X está ausente y Z es (Z-I),

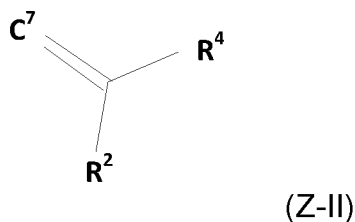


15

donde R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH;

b) cuando [1] es un enlace simple y X está ausente, Z es (Z-II),

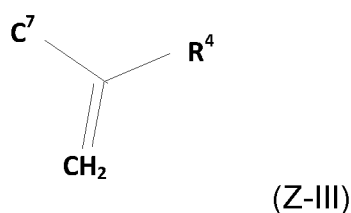
27



donde R^2 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH;

5

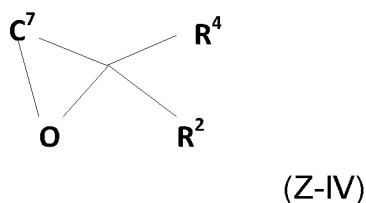
c) cuando [1] es un enlace simple y X se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH, Z es (Z-III),



10

donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH; y

d) cuando [1] es un enlace simple, X y Z forman un epóxido de fórmula (Z-IV),



15

donde R^2 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH_3 , OH y OOH.

20 11. Producto según la reivindicación 10, que comprende al menos un sesquiterpeno eremofilano seleccionado del grupo que consiste en

dehidrofukinona, 11-hidroxieremofil-6(7), 9(10)-dien-8-ona y 7-11-epoxieremofil-9(10)-en-8-ona, o una mezcla de isómeros de al menos uno cualquiera de ellos.

5 12. Producto según la reivindicación 11, que comprende dehidrofukinona.

13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde dicho producto es un medicamento.

10 14. Producto según la reivindicación 13, donde el medicamento es adecuado para administración tópica sobre un humano o animal.

15. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde dicho producto es adecuado para aplicar en el entorno de un humano o animal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2014/070043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/122 (2006.01)

A61K36/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K. HAYASHI et al., "Sesquiterpenes from <i>Cacalia Hastata</i> ", <i>Phytochemistry</i> , 1973, vol. 12, n° 12, pages 2931-2933, see page 2933, compound II	10-15
X	S. DUPRÉ et al., "Eremophilane, germacrane and shikimic acid derivatives from chilean <i>Senecio</i> species", <i>Phytochemistry</i> , 1991, vol. 30, n° 4, pages 1211-1220, see page 1215, compounds 9c,9d,9e	10,11,13-15
X	DE 4447594 A1 (PLANTAMED ARZNEIMITTEL) 25-04-1996, page 2, lines 36-51, claims 1,12	10-15
A	ES 2310567 T3 (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA) 16-01-2009, examples 2-9	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20/03/2014

Date of mailing of the international search report
(24/03/2014)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
E. Davila Muro

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3495545

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070043

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5927847 A (TAKASAGO PERFUMERY CO.) 14-02-1984, (abstract), World Patent Index [on line]. London (United Kingdom): Derwent Publications Ltd. [Retrieved on 17-03-2014]. Retrieved from: EPODOC, EPO, DW198412, Accession Number:1984-072458	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070043

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE4447594 A1	25.04.1996	DE4426267 A1 DE4426267 C2	01.02.1996 21.11.1996
-----	-----	-----	-----
ES2310567T T3	16.01.2009	US2005187289 A1 US7230033 B2 US2005176818 A1 US7629387 B2 US2004077713 A1 US7129271 B2 WO0250053 A2 WO0250053 A3 EP1355895 A2 EP1355895 B1 CA2431548 A1 CA2431548 C AU4509502 A AU2002245095B B2 AT402156T T	25.08.2005 12.06.2007 11.08.2005 08.12.2009 22.04.2004 31.10.2006 27.06.2002 16.01.2003 29.10.2003 23.07.2008 27.06.2002 22.02.2011 01.07.2002 18.01.2007 15.08.2008
-----	-----	-----	-----
JPS5927847 A	14.02.1984	NONE	
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070043

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/122 (2006.01)

A61K36/00 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	K. HAYASHI et al., "Sesquiterpenes from <i>Cacalia Hastata</i> ", <i>Phytochemistry</i> , 1973, vol. 12, nº12, páginas 2931-2933, ver página 2933, compuesto II	10-15
X	S. DUPRÉ et al., "Eremophilane, germacrane and shikimic acid derivatives from chilean <i>Senecio</i> species", <i>Phytochemistry</i> , 1991, vol. 30, nº 4, páginas 1211-1220, ver página 1215, compuestos 9c,9d,9e	10,11,13-15
X	DE 4447594 A1 (PLANTAMED ARZNEIMITTEL) 25-04-1996, página 2, líneas 36-51, reivindicaciones 1,12	10-15
A	ES 2310567 T3 (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA) 16-01-2009, ejemplos 2-9	1-15

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.		
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
20/03/2014

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
24 de marzo de 2014 (24/03/2014)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
E. Davila Muro
Nº de teléfono 91 3495545

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070043

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	JP 5927847 A (TAKASAGO PERFUMERY CO.) 14-02-1984, (resumen), World Patent Index [en línea]. Londres (Reino Unido): Derwent Publications Ltd. [recuperado el 17-03-2014]. Recuperado de: EPODOC, EPO, DW198412, Nº de acceso:1984-072458	1-15

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070043

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
DE4447594 A1	25.04.1996	DE4426267 A1 DE4426267 C2	01.02.1996 21.11.1996
-----	-----	-----	-----
ES2310567T T3	16.01.2009	US2005187289 A1 US7230033 B2 US2005176818 A1 US7629387 B2 US2004077713 A1 US7129271 B2 WO0250053 A2 WO0250053 A3 EP1355895 A2 EP1355895 B1 CA2431548 A1 CA2431548 C AU4509502 A AU2002245095B B2 AT402156T T	25.08.2005 12.06.2007 11.08.2005 08.12.2009 22.04.2004 31.10.2006 27.06.2002 16.01.2003 29.10.2003 23.07.2008 27.06.2002 22.02.2011 01.07.2002 18.01.2007 15.08.2008
-----	-----	-----	-----
JPS5927847 A	14.02.1984	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----