



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P20030856 A2

HR P20030856 A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 01 N 37/00

(21) Broj prijave:

P20030856A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

20.10.2003.

(43) Datum objave prijave patenta:

28.02.2005.

(31) Broj prve prijave: 60/419,887

(32) Datum podnošenja prve prijave: 21.10.2002.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

WYETH, Five Giralda Farms, Madison, 07940 NJ, US

(72) Izumitelj:

Kathleen Heaney, 1206 University Drive, Yardley, 19067 PA, US

Susan Joan Dunney, 9 River Drive, Titusville, 08560 NJ, US

Douglas Rugg, 36 Molasses Hill Road, Lebanon, 08833 NJ, US

(74) Punomoćnik:

Dina Korper Žemva, Zagreb, HR

Zdenko Haramija, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

UPORABA ANTAGONISTA NEURONSKIH NATRIJSKIH KANALA ZA KONTROLU  
EKTOPARAZITA KOD TOPLOKRVNIH ŽIVOTINJA

(57) Sažetak: Ovaj izum daje djelotvoran postupak i preparat za prevenciju, ublažavanje ili kontrolu eksternih parazita humanih ili animalnih bića preko ordiniranja profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvorne količine antagonista neuronskog natrijeva kanala humanom ili animalnom biću, kojem je to potrebno.

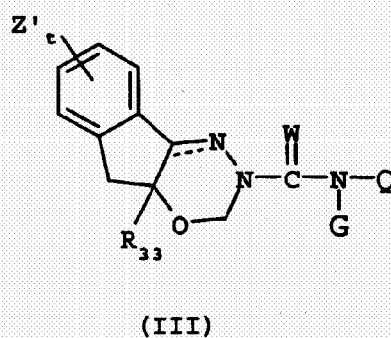
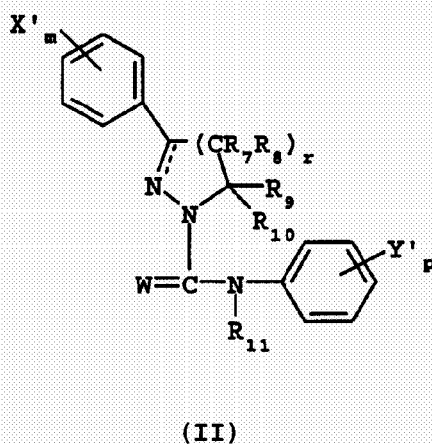
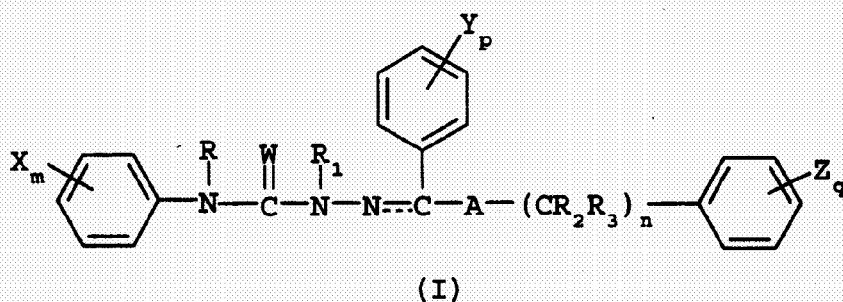
HR P20030856 A2

## OPIS IZUMA

Praktički sve komercijalne životinje i većinu kućnih ljubimaca napadaju ektoparaziti, što često dovodi do kliničke slike bolesti i subkliničkih stanja koji štetno utječu na životinju. Kukci, kao što su *Phthiraptera* (uši) i *Diptera* (muhe), među ekonomski najznačajnijim ektoparazitima, koji utječu na životinje za proizvodnju. Kukci, kao što je *Siphonaptera* (buhe), gamad su koja prati životinje. Krpelji i grinje, iz roda *Acarina*, štetna su gamad i kod proizvodnih životinja i kod kućnih ljubimaca. Naježda i infekcija ektoparazitima ozbiljno utječu na ekonomičnost uzgoja životinja za proizvodnju, a isto su tako izvor velike zabrinutosti kada se radi o kućnim ljubimcima. Stalna je potraga za novim, ekonomičnim postupcima i preparatima za prevenciju, tretman i kontrolu ektoparazita kod toplokrvnih životinja.

Ovaj izum sadrži postupak za prevenciju, ublažavanje ili kontrolu infekcije ektoparazitima ili naježde ektoparazita kod toplokrvnih životinja, koji se sastoji u ordiniranju toplokrvnoj životinji kojoj je to potrebno, profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvorne količine antagonista neuronskog natrijeva kanala. Ovaj izum sadrži još i farmaceutski prihvatljiv nosač i ektoparaziticidno djelotvornu količinu antagonista neuronskog natrijeva kanala. Antagonist neuronskog natrijeva kanala koji se koristi u postupku i preparatu iz ovoga izuma poželjno je da je spoj formule I, II ili III:

AM 100929



gdje su

A je CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ili NR<sub>6</sub>;

W je O ili S;

X, Y, Z, X', Y' i Z' svaki neovisno, su H, halogen, OH, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil,opcijski supstituiran sa jednim ili više halogena, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalkoksi, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkeniloksi ili sulfoniloksi grupa,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksiopcijski supstituiran sa jedan ili više: halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoksi ili C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil grupa;C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksikarbonil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkoksikarbonil, fenil,opcijski supstituiran sa jedan ili više halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi grupa;

aminokarboniloksi,

opcijski supstituiran s jednom ili više  $C_1$ - $C_3$ alkil grupa;

$C_1$ - $C_6$ alkoksikarboniloksi,  $C_1$ - $C_6$ alkilsulfoniloksi,  $C_2$ - $C_6$ alkenil, ili  $NR_{12}R_{13}$ ;

m, p i q svaki su neovisno, cijeli broj 1, 2, 3, 4, ili 5;

5 n je cijeli broj 0, 1 ili 2;

r je cijeli broj 1 ili 2;

t je cijeli broj 1, 2, 3 ili 4;

$R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  svaki su neovisno, H ili  $C_1$ - $C_4$ alkil;

10  $R_6$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksialkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoksi,  $C_2$ - $C_6$ alkenil,  $C_2$ - $C_6$ alkinil,  $C_1$ - $C_6$ alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkiltio ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkiltio;

$R_7$  i  $R_8$  svaki su neovisno, H, halogen,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$  alkilkarboniloksi ili fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_2$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksi grupa;

$R_9$  i  $R_{10}$  svaki su neovisno, H ili  $C_1$ - $C_4$ alkil;

15  $R_{11}$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_4$ alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksikarbonil;

$R_{12}$  i  $R_{13}$  svaki su neovisno, H ili  $C_1$ - $C_6$ alkil;

G je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen,  $C_1$ - $C_4$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoksi, CN,  $NO_2S(O)_uR_{14}$ ,  $COR_{15}$ ,  $CO_2R_{16}$ , fenil ili  $C_3$ - $C_6$ cikloalkil grupa;

20  $C_1$ - $C_6$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksi; CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_uR_{17}$ ,  $COR_{18}$ ,  $CO_2R_{19}$ , fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN,  $C_1$ - $C_3$ haloalkil ili  $C_1$ - $C_3$ haloalkoksi grupa;

$C_3$ - $C_6$ cikloalkil, ili feniltio;

Q je fenil,

25 opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, SCN,  $NO_2$ ,  $S(O)_uR_{20}$ ,  $C_1$ - $C_4$ alkil,  $C_1$ - $C_4$ haloalkil,  $C_1$ - $C_4$ alkoksialkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksi ili  $NR_{21}R_{22}$  grupe;

u je cijeli broj, 0, 1 ili 2;

$R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{21}$  i  $R_{22}$  svaki neovisno, su H ili  $C_1$ - $C_6$ alkil;

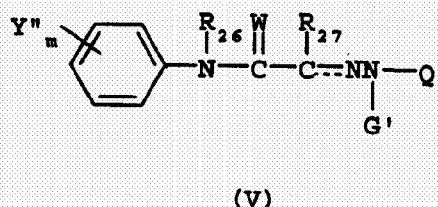
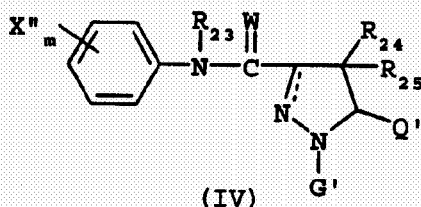
$R_{17}$  i  $R_{20}$  svaki neovisno, su  $C_1$ - $C_6$ alkil ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkil;

$R_{33}$  je  $CO_2R_{34}$ ;

30  $R_{34}$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil, fenil ili halofenil; i

konfiguracija sa isprekidanom linijom C...N predstavlja dvostruku vezu ili jednostruku vezu;

ili spoj sa formulom IV ili V:



35 gdje su

W je O ili S;

$X''$  i  $Y''$  svaki su neovisno, H, halogen, CN, SCN,  $C_1$ - $C_6$ alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen,  $NO_2$ , CN,  $C_1$ - $C_4$ alkoksi,

$C_1$ - $C_4$ alkiltio, fenil, halofenil,  $C_1$ - $C_4$ alkilsulfonil,  $C_1$ - $C_4$ haloalkilsulfonil ili  $C_1$ - $C_4$ alkoksikarbonil grupa;

40  $C_2$ - $C_4$ alkenil;  $C_2$ - $C_4$ haloalkenil,  $C_2$ - $C_4$ alkinil,  $C_2$ - $C_4$ haloalkinil,  $C_3$ - $C_6$ cikloalkil,  $C_3$ - $C_6$ halocikloalkil, fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_4$ alkil,  $C_1$ - $C_4$ haloalkil,  $C_1$ - $C_4$ alkoksi,  $C_1$ - $C_4$ haloalkoksi,

$C_1$ - $C_4$ alkiltio,  $C_1$ - $C_4$  alkilsulfonil ili  $C_1$ - $C_4$ haloalkilsulfonil grupa;

$C_1$ - $C_4$ alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_4$ haloalkilkarbonil ili  $NR_{28}R_{29}$ ;

m je cijeli broj 1, 2, 3, 4, ili 5;

45 G' je fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili različite,

a biraju se između  $X''$ ,

5-člani heteroaromatični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma, koji se biraju između 0 ili 1 kisika, 0 ili 1 sumpora i 0, 1 ili 2 dušika, a spomenuti 5-člani heteroaromatični prsten je vezan preko ugljika i

50 opcijski je supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili različite, a biraju se između  $X''$ ; ili

6-člani heteroaromatični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma, koji se biraju između 0 ili 1 kisika, 0 ili 1 sumpora i 0, 1 ili 2 dušika, a spomenuti je 6-člani heteroaromatični prsten vezan preko ugljika i

opcijski je supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili

različite, a biraju se između X”;

Q’ je H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksikarbonil; ili fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonyl ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfinil grupa;

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkinil, ili fenil

opcijski supstituiran s jednom do tri grupe, koje mogu biti iste ili različite,

a biraju se između X”;

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub> i R<sub>29</sub> svaki neovisno, su H ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil; i

konfiguracija sa isprekidanom linijom C...N predstavlja dvostruku vezu ili jednostruku vezu; ili njihov stereoizomer.

Predmet je ovog izuma davanje postupka za prevenciju, ublažavanje ili kontrolu infekcije ektoparazitima ili najezde ektoparazita kod toplokrvnih životinja, koji se sastoji u ordiniranju toplokrvnoj životinji, kojoj je to potrebno, profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvorne količine antagonista neuronskog natrijeva kanala.

Slijedeći je predmet ovog izuma davanje preparata koji sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač i ektoparazitocidno djelotvornu količinu antagonista neuronskog natrijeva kanala.

Predmet je ovog izuma isto tako davanje učinkovitog postupka za prevenciju, tretman ili kontrolu infekcije ektoparazitima ili najezde ektoparazita kod animalnih i humanih bića.

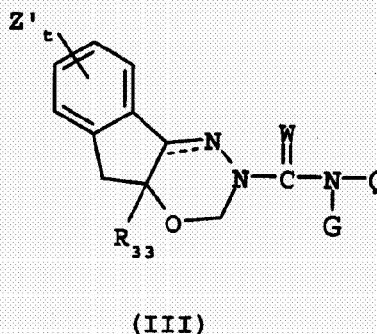
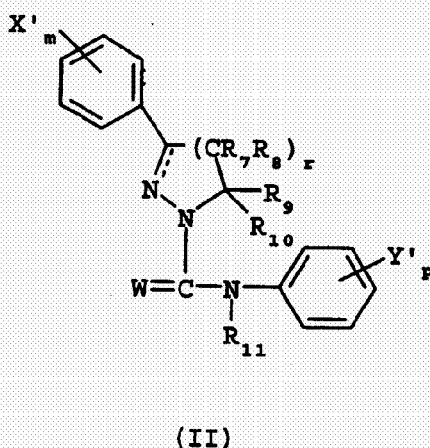
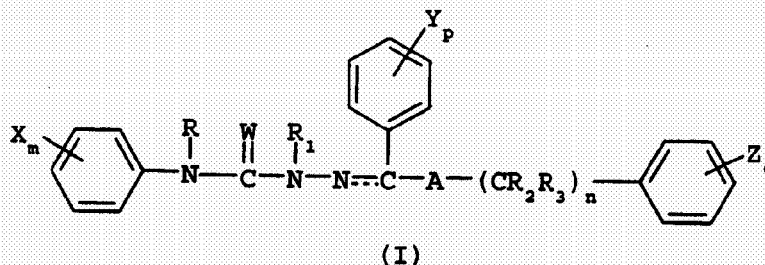
Predmet je ovog izuma davanje ektoparazitocidnog preparata koji je pogodan za uporabu kod animalnih i humanih bića.

Slijedeći će predmeti, prednosti i karakteristike ovog izuma biti jasni onima koji su verzirani u stanje tehnike iz detaljnog opisa koji slijedi u nastavku i iz priključenih patentnih zahtjeva.

Infekcija ektoparazitima i najezda ektoparazita konstantan su problem u gospodarstvima koja uzgajaju životinje, kao i kod čuvanja i uzgajanja kućnih ljubimaca. Sa iznenađenjem je izumljeno da postoji kontrola i prevencija od ektoparazita kod toplokrvnih životinja, kada se spomenutim životinjama ordinira profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvorna količina antagonista neuronskog natrijeva kanala. Naziv "antagonist neuronskog natrijeva kanala" ovdje se koristi da označi spoj koji je u stanju spriječiti svojstvo neuronske stanice da prenosi natrijeve ione kroz staničnu membranu. Ovako napadnuta, neuronska stanica nije u stanju reagirati, što dovodi do paralize i konačno do smrti ciljanih nametnika. Opisi antagonista neuronskog natrijeva kanala i način njihovog djelovanja mogu se naći u časopisima *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 60, 177-185, ili u *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 37, 91-103.

Antagonisti neuronskog natrijeva kanala dostupni su u stanju tehnike, i obuhvaćaju spojeve kao što su oni koji su opisani u patentima U.S. 5,543,573; U.S. 5,708,170; U.S. 5,324,837 i U.S. 5,462,938, čiji su opisi ovdje priključeni kroz citat. Primjeri spojeva antagonista neuronskog natrijeva kanala, koja su korisna u anti-ektoparazitskom postupku, i preparata iz ovog izuma, oni su spojevi koji imaju jednu od slijedećih strukturnih formula:

AM 100929



gdje su

A je  $CR_4R_5$  ili  $NR_6$ ;

W je O ili S;

- 5 X, Y, Z, X', Y' i Z' svaki neovisno, su H, halogen, OH, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ alkil, opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen,  $C_1$ - $C_3$ alkoksi,  $C_1$ - $C_3$  haloalkoksi,  $C_3$ - $C_6$ cikloalkil,  $C_2$ - $C_6$ alkeniloksi ili sulfoniloksi grupa;

 $C_1$ - $C_6$ alkoksiopcijski supstituiran s jednom ili više: halogen,  $C_1$ - $C_3$ alkoksi ili  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil grupa;

- 10  $C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil,  $C_3$ - $C_6$ cikloalkilkarboniloksi, fenil, opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen,  $C_1$ - $C_4$ alkil ili  $C_1$ - $C_4$ alkoksi grupa; aminokarboniloksi,

opcijski supstituiran s jednom ili više  $C_1$ - $C_3$ alkil grupe; $C_1$ - $C_6$ alkoksikarboniloksi,  $C_1$ - $C_6$ alkilsulfoniloksi,  $C_2$ - $C_6$ alkenil, ili  $NR_{12}R_{13}$ ;

- 15 m, p i q svaki su neovisno, cijeli broj 1, 2, 3, 4 ili 5;

n je cijeli broj 0, 1 ili 2;

r je cijeli broj 1 ili 2;

t je cijeli broj 1, 2, 3 ili 4;

 $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  svaki su neovisno, H ili  $C_1$ - $C_4$ alkil;

- 20  $R_6$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksialkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoksi,  $C_2$ - $C_6$ alkenil,  $C_2$ - $C_6$ alkinil,  $C_1$ - $C_6$ alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkiltio ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkiltio;

 $R_7$  i  $R_8$  svaki su neovisno, H, halogen,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ alkilkarboniloksi ili fenil,opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_2$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksi grupa;

- 25  $R_9$  i  $R_{10}$  svaki su neovisno, H ili  $C_1$ - $C_4$ alkil;

 $R_{11}$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_4$ alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksikarbonil; $R_{12}$  i  $R_{13}$  svaki su neovisno, H ili  $C_1$ - $C_6$ alkil;G je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoksi, CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>14</sub>, COR<sub>15</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, fenil ili C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil grupa;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkoksi, CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>17</sub>, COR<sub>18</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>, fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkil ili C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkoksi grupa;

5 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, ili feniltio;

Q je fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, SCN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>20</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksialkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkoksi ili NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub> grupa;

u je cijeli broj 0, 1 ili 2;

10 R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>21</sub> i R<sub>22</sub> svaki su neovisno, H ili C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil;

R<sub>17</sub> i R<sub>20</sub> svaki su neovisno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil ili C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkil;

R<sub>33</sub> je CO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>;

R<sub>34</sub> je H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkil, fenil ili halofenil; i

konfiguracija sa isprekidanom linijom C...N predstavlja dvostruku vezu ili jednostruku vezu (tj. C-N ili C=N);

15 ili njihov stereoizomer.

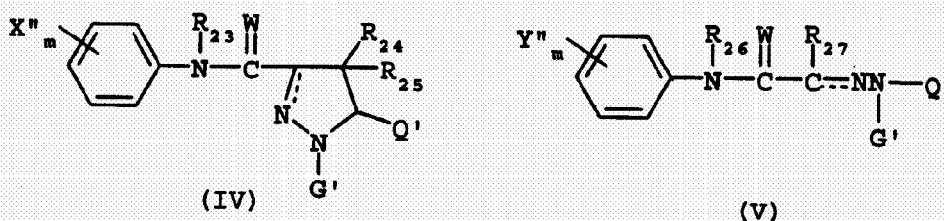
Naziv haloalkil, kako se upotrebljava u ovoj prijavi i u patentnim zahtjevima, označava alkil grupu C<sub>x</sub>H<sub>2x+1</sub>, koja ima od 1 do 2x+1 atoma halogena, koji mogu biti isti ili različiti. Slično, nazivi haloalkenil, haloalkinil, haloalkoksi, halofenil i slično, označavaju mono- do per-halogenu supstituiciju, gdje halogeni mogu biti isti ili različiti. Naziv halogen označava Cl, Br; I ili F.

Poželjni su antagonisti neuronskog natrijeva kanala koji su pogodni za upotrebu u ovom izumu oni spojevi formule I, II i III u kojima isprekidana linija u konfiguraciji C...N predstavlja dvostruku vezu.

25 Poželjniji su antagonisti neuronskog natrijeva kanala koji su pogodni za upotrebu u ovom izumu oni spojevi formule I, i formule III u kojima isprekidana linija u konfiguraciji C...N predstavlja dvostruku vezu.

Osobito su poželjni antagonisti oni spojevi formule I, u kojima A predstavlja CH<sub>2</sub>; W je O; X je 4-OCF<sub>3</sub>; Y je 3-CF<sub>3</sub>; Z je 4-CN; n je 0; svaki od m, p i q su 1; svaki od R i R<sub>1</sub> je jednak H; a isprekidana linija u konfiguraciji C...N predstavlja dvostruku vezu, ili njihovi stereoizomeri.

Slijedeći su spojevi antagonista neuronskog natrijeva kanala oni koji su opisani u patentima U.S. 5,116,850 i U.S. 5,304,573, čiji su opisi ovdje priključeni kroz citat. Primjeri drugih spojeva antagonista neuronskog natrijeva kanala, koji su pogodni za uporabu u postupku iz ovog izuma, oni su spojevi koji imaju strukturne formule IV ili V:



gdje su

W je O ili S;

X'' i Y'' svaki su neovisno, H, halogen, CN, SCN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi,

40 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkiltio, fenil, halofenil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfonil ili

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksikarbonil grupe;

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>haloalkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>alkinil, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>haloalkinil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>halocikloalkil, fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil,

45 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonil ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfonil grupe;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilkarbonil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilkarbonil ili NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>;

m je cijeli broj 1, 2, 3, 4, ili 5;

G' je fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili različite,

50 a biraju se između X'';

5-člani heteroaromatični prsten, koji sadrži jedan ili dva heteroatoma, koji se biraju između 0 ili 1 kisika, 0 ili 1 sumpora i 0, 1 ili 2 atoma dušika, a spomenuti 5-člani heteroaromatični prsten je vezan preko ugljika i

opcijski je supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili različite, a biraju se između X”;

6-člani heteroaromatični prsten, koji sadrži jedan ili dva heteroatoma, koji se biraju između 0 ili 1 kisika, 0 ili 1 sumpora i 0, 1 ili 2 atoma dušika, a spomenuti 6-člani heteroaromatični prsten je vezan preko ugljika i

5 opcijski je supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili različite, a biraju se između X”;

Q’ je H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, C<sub>1</sub>-c<sub>3</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksikarbonil ili fenil,

10 opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonil ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfinil grupa;

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkinil ili fenil,

opcijski supstituiran s jednom do tri grupe, koje mogu biti iste ili različite, a biraju se između X”;

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub> i R<sub>29</sub>, svaki neovisno, su H ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil; i

15 konfiguracija sa isprekidanom linijom C...N predstavlja dvostruku vezu ili jednostruku vezu; ili njihov stereoizomer.

Dalje, poželjni spojevi antagonista neuronskog natrijeva kanala iz ovog su izuma oni spojevi formule IV ili V u kojima isprekidana linija u konfiguraciji C...N predstavlja dvostruku vezu.

20 U slijedećoj poželjnoj realizaciji iz ovog izuma, spojevi antagonista neuronskog natrijeva kanala oni su spojevi formule IV ili V, u kojima W predstavlja O; X” i Y”, svaki su neovisno, H ili C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkil; m je 1; svaki od R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub> i R<sub>27</sub> je H; G je fenil, opcijski supstituiran sa jednim ili više atoma halogena; Q’ je halofenil ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, opcijski supstituiran s jednom fenil ili halofenil grupom; a isprekidana linija u konfiguraciji C...N predstavlja dvostruku vezu; ili njihov stereoizomer.

30 Svaki od spojeva sa formulama I, II, III, IV ili V ima asimetrične centre, koji mogu biti predstavljeni u stereoizomernom R-obliku ili S-obliku. Ovaj izum obuhvaća postupke i preparate koji sadrže R-izomere, S-izomere ili njihove smjese u bilo kojem odnosu, spojeva sa formulama I, II, III, IV i V. Za spojeve formule III, poželjan je S-izomerni oblik.

35 Kao pogodnost, sada je izumljeno da se antagonist neuronskog natrijeva kanala može upotrebljavati za djeltovornu kontrolu, prevenciju ili ublažavanje infekcije ektoparazitima ili najeзде ektoparazita kod toplokrvnih životinja. Važne poljoprivredne životinje i kućni ljubimci, kao što su goveda, ovce, konji, koze, svinje, lgame, deve, bizoni, magarci, zečevi, jeleni, jeleni lopatari, činčile, lasice, rakuni, kokoši, guske, purani, patke, psi, mačke, miševi i slično, izloženi su napadu i najeзде preko ugriza i sisanja krvi ektoparazitskih insekata, kao što su *Diptera*, *Phthiraptera* ili *Siphonaptera* i parazita *Acari*, kao što su krpelji i grinje. Naročito se razvijaju na prljavštini i vektoru bolesti su kukci iz obitelji *Diptera*: *Muscidae*, kao što je *Musca autumnalis* (muhe lica), *Haemotobia irritans* (konjske muhe), *Stomoxys calcitrans* (stajске muhe), muhe sa kopita, ce-ce muhe, zujare i slično, opasna su gamad za životinje, kao što su goveda, konji i ovce. Dalje, *Diptera*: *Hippoboscidae* (leteća uš), kao što je *Melophagus ovinus* (ovčji krpelj), opasni su paraziti ovaca i predstavljaju problem pri uzgajanju životinja.

40 U obiteljima *Phthiraptera* poznate obitelji parazita su: *Trichodectidae*, kao što je *Bovicola bovis* (uš koja grize goveda), *B. ovis* (uš koja grize ovce) ili *B. equi* (uš koja grize konje); pa *Haematopinidae*, kao što je *Haematopinus suis* (svinjska uš) ili *H. asini* (uš koja siše konje); pa *Linognathidae*, kao što je *Linoganthus stenopsis* (uš koja siše koze) ili *L. vituli* (uš dugo-nosih goveda); ili slično.

45 Jedna je od obitelji *Siphonaptera*, poznata kao pratitelj najeзде na životinje, *Pulicidae*, kao što je *Archaeopsyllinae* (buhe mačaka i pasa), *Silopsyllinae* (zečje buhe) i slično.

50 Iz roda *Acarina*, neki od krpelja i grinja, za koje je poznato da predstavljaju najeзде na poljoprivredne životinje i kućne ljubimce, su *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Boophilus spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Ambliomma spp.*, *Dermacentor spp.*, *Hyalomma spp.*, *Ixodes spp.*, *Psoroptes spp.*, *Choriptes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Cheyletiella spp.* i slično.

55 Zaštita toplokrvnih životinja od najeзде ektoparazita, naročito iz roda *Diptera*, *Phthiraptera*, *Siphonaptera* ili *Acarina*, može se ostvariti ili poboljšati primjenom ili ordiniranjem profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvorne količine spojeva antagonista neuronskog natrijeva kanala. Pod toplokrvnim se životinjama podrazumijevaju homocotermne, tj. homioi termne životinje.

60 U prakticiranju ovoga izuma, spoj antagonista može se primijeniti na životinju namočeno, kao sprej, prelijevanjem, posipanjem, privjeskom na uho, kao ogrlica, kao medaljon, uljem, vrećicom sa praškom, prahom, losionom, šamponom,

parenteralnom injekcijom, oralnim doziranjem i slično, poželjno površinskom aplikacijom, kao što je posipanje, sprej, umakanje ili tuperiranje.

Djelotvorna količina spojeva antagonista neuronskog natrijeva kanala koji se koriste u ovom izumu varirat će u skladu sa specifičnim spojem koji se koristi, načinom aplikacije, identifikacijom populacije insekta ektoparazita, prirode ciljanog domaćina, vremenskih uvjeta ili drugih čimbenika koji su poznati onima koji su verzirani u stanje tehnike.

Djelotvorne se doze mogu kretati od oko 0,1 mg/kg do oko 100 mg/kg, poželjno od oko 1,0 mg/kg do oko 50 mg/kg. Prirodno, količine veće od djelotvornih količina spomenutog spoja antagonista mogu se ordinirati, ali se ne zahtijevaju pri zaštiti ciljane životinje od ektoparazita.

U skladu s tim, ovaj izum daje isto tako preparat koji sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač i ektoparazitocidno djelotvornu količinu antagonista neuronskog natrijeva kanala. Poželjne realizacije preparata iz ovog izuma su namakanje u vodu za životinje, kao što su goveda, ovce, koze i slično, kao i močivi prah, koncentrat koji se može emulgirati i formulacija koja prihvaća vodu, a svaka se od ovih može dispergirati u pogodnom otapalu i nanositi kao sprej po krznu ili koži životinja. Takvi sprejevi obično sadrže oko 0,1 ppm do oko 5000 ppm, poželjno od oko 0,5 ppm do oko 1000 ppm aktivnog spoja antagonista neuronskog natrijeva kanala.

U sljedećoj poželjnoj realizaciji ovoga izuma antagonist neuronskog natrijeva kanala formulira se kao formulacija za prelijevanje ili posipanje, a primjenjuje se po leđima životinja koje se tretiraju, kao što su goveda, ovce ili kućni ljubimci, da ih se zaštiti od najezde artropodnih ektoparazita. Preparati za prelijevanje ili posipanje iz ovog izuma pogodno je da se dobivaju otapanjem, suspendiranjem ili emulgiranjem spoja antagonista u pogodnom netoksičnom, farmaceutski prihvatljivom razrjeđivaču. Ovaj razrjeđivač mora biti kompatibilan sa antagonistom i ne treba biti izvor iritacije ili oštećenja na koži ili dlaci životinje. Takvi su razrjeđivači monohidro- i polihidro-alkoholi, biljna ulja, ulja za raspršivanje, alifatični i aromatični ugljikovodici, niži alkilketoni, esteri, masne kiseline i drugi razrjeđivači koji su poznati u stanju tehnike.

Jedna poželjna vrsta formulacija za prelijevanje ili posipanje iz ovog izuma sadrži od oko 0,5% do oko 30 mas% antagonista neuronskog natrijeva kanala, oko 0,5% do oko 30 mas% ulja za raspršivanje, oko 30% do oko 60 mas% alifatičnog ili aromatičnog ugljikovodika, alkohola, glikola, nižeg alkilketona ili njihove smjese, i 0% do oko 20 mas% biljnog ili mineralnog ulja ili njihove smjese.

Sljedeća poželjna vrsta formulacije za prelijevanje ili posipanje sadrži oko 45 mas% ksilena, oko 25 mas% cikloheksanona, oko 15 mas% spoja antagonista neuronskog natrijeva kanala, 10 mas% kukuruznog ulja ili mineralnog ulja ili njihove smjese, i oko 5 mas% drugih farmaceutski prihvatljivih razrjeđivača, kao što su surfaktanti, agensi za raspršivanje, antipjenušavci i slično. Među poželjnim agensima za raspršivanje ili uljima, koji se mogu koristiti u formulacijama za prelijevanje iz ovog izuma, masne su kiseline, esteri masnih kiselina, trigliceridi i masni alkoholi, kao što su: izopropilmiristat, esteri kaprilne/kaproinske kiseline i zasićenih (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) masnih alkohola, sa voštanim esterima masnih kiselina, izopropilpalimitatom i slično.

Alkoholi, glikoli i ketoni koji se upotrebljavaju u prakticiranju ovoga izuma su: etilalkohol, izopropilalkohol, propilenglikol, dipropilenglikol, benzilalkohol, dipropilenglikol-monoetiletar, cikloheksanon, metiletilketon, metilizobutylketon, N-butoksibutiletoksietanol i slično. Biljna ulja koja se mogu upotrijebiti u formulacijama iz ovog izuma su: kukuruzno ulje, maslinovo ulje, kikirikijevo ulje, suncokretovo ulje, ulje pamučnih sjemenki, sojino ulje i slično.

Aromatični ugljikovodici koji se mogu upotrijebiti u formulaciji i postupku iz ovog izuma su: ksilen, toluen i slično. Druga pogodna otapala su, ali ne i ograničena njima, heksan, dimetilsulfoksid i izopropilmiristat, i otapala koji su slični svakom od ovih. Kombinacije otapala mogu se isto tako upotrijebiti. Onima koji su verzirani u stanje tehnike biti će lako identificirati pogodan sustav otapala. Pogodna otapala su ona koja otapaju jedan ili više drugih sastojaka formulacije, ne truju i ne štete životinji koja se tretira i ne utječu negativno na aktivnost aktivnih sastojaka.

U formulacijama iz ovog izuma mogu se isto tako upotrijebiti surfaktanti, ako se to želi. To su pogodni surfaktanti poznati u stanju tehnike.

Formulacije iz ovog izuma mogu sadržavati jedan ili više aktivnih sastojaka, pored antagonista neuronskog natrijeva kanala. Ovi dodatni sastojci mogu biti učinkovita količina regulatora rasta insekata (IGR), poznatog u stanju tehnike, uključujući, ali bez ograničavanja, inhibitore sinteze hitina, kao što su benzoilfeniluree (npr. diflubenzuron, flufenoxuron, teflubenzuron, lufenuron, novaluron, fluazuron i slično), i imitacije juvenilnog hormona, kao što su methoprene, hydroprene, pyriproxyfen i fenoxycarb, i slično. Količina insekticida koja je potrebna da bi bila djelotvorna, naravno, varirat će ovisno o ciljanom ektoparazitu i posebno IGR-u, kao i o postupku i stanju aplikacije

formulacije. Oni koji su verzirani u stanje tehnike u stanju su lako odrediti učinkovitu količinu u svakom slučaju, bez nepotrebnog eksperimentiranja.

Formulacije iz ovog izuma mogu isto tako sadržiti učinkovitu količinu jednog ili više ekto-paraziticida poznatih u stanju tehnike, uz antagoniste neuronskog natrijeva kanala, uključujući, ali bez ograničavanja na iste: amidinske insekticide/akaride, kao što je amitraz; insekticide pyrethroid/akaride, kao što su permethrin, cypemethrin i  $\alpha$ -cypemethrin; fenilpirazolske insekticide/akaride, kao što je fipronil; organofosforne insekticide, kao što je chlorfenvinphos, diazinon, malathion i terbufos, imidacloprid, nitepyram; karbamatne insekticide i slično. Količina insekticida koja je potrebna da bi bila učinkovita, naravno, da će ovisiti o ciljanom parazitu i posebnom insekticidu/akaridu, kao i o postupku i uvjetima aplikacije formulacije. Oni koji su verzirani u stanje tehnike u stanju su lako odrediti djelotvornu količinu u svakom slučaju, bez nepotrebnog eksperimentiranja.

Formulacije iz ovog izuma mogu isto tako sadržiti i učinkovitu količinu jednog ili više makrocikličnih laktona (ML), paraziticida poznatog u stanju tehnike, pored antagonista neuronskog natrijeva kanala, uključujući, ali bez ograničavanja na iste: avermectine, kao što su abamectin, doramectin, ivermectin, eprinomectin, selamectin, avermectin i slično, i mylbemycine, kao što su moxidectin, milbemycin oxime, i slično. Količina ML neophodna da bi bila učinkovita, naravno, ovisit će o ciljanom parazitu i posebnom ML, kao i o postupku i stanju aplikacije formulacije. Oni koji su verzirani u stanje tehnike u stanju su lako odrediti učinkovitu količinu u svakom slučaju, bez nepotrebnog eksperimentiranja.

Postupak iz ovog izuma obuhvaća aplikaciju formulacija iz ovog izuma, uključujući i one koje sadrže više od jednog aktivnog sastojka, kao što su insekticidi i/ili IGR-ovi.

Sa ciljem pružanja jasnijeg razumijevanja ovoga izuma, u nastavku se iznose slijedeći specifični primjeri. Ovi su primjeri samo ilustrativni i ne trebaju se shvaćati kao bilo kakvo ograničavanje obima ili biti principa ovoga izuma. Zaista, razne modifikacije ovoga izuma, pored onih koje su ovdje ilustrirane i opisane, postat će jasne onim osobama koje su verzirane u stanje tehnike, iz primjera koji slijede i prethodnog opisa. Takve modifikacije, smatra se da su isto tako unutar obujma priključenih patentnih zahtjeva.

#### Primjer 1

Komparativno vrjednovanje djelotvornosti antagonista neuronskog natrijeva kanala protiv zujare

U ovom vrednovanju, diskovi filter papira tretiraju se s acetonskom otopinom testiranog spoja i ostave se da se osuše. Govedi serum i svježe izlegnute ličinke zujare, *Lucilia sericata*, dodaju se na tretirani filter papir, pa se utvrđuje mortalitet poslije 24 h i 48 h, a letalne se koncentracije ( $LC_{50}$  i  $LC_{99}$ ) izračunavaju korištenjem regresijske analize, koja je opisana u POLO-PC uputi za upotrebu logit analize, LeOra Software, Berkeley, CA, 1987. Rezultati su prikazani u Tablici I.

**TABLICA I.**

| Testirano spoj        | 24 h                           |                                | 48 h                           |                                |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                       | $LC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $LC_{99}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $LC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $LC_{99}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) |
| A <sup>1</sup>        | 0,40                           | 1,27                           | 0,27                           | 0,71                           |
| Standard <sup>2</sup> | 0,10                           | 0,40                           | 0,07                           | 0,30                           |

<sup>1</sup> Spoj A = formula antagonista neuronskog natrijeva kanala

<sup>2</sup> Standard = fipronil

#### Primjer 2

Komparativno vrjednovanje djelotvornosti antagonista neuronskog natrijeva kanala protiv odraslih buha

U ovom vrednovanju svaki od dvanaest pasa rase bigl zaražen je sa 100 nehranjenih odraslih buha. Svaki je pas testiran u pogledu sposobnosti da zadrži buhe, tako što je obavljeno brojanje na češlju 24 h poslije zaraze. Psi su zatvoreni sa tim brojem buha i nasumce raspoređeni u jednu od četiri grupe za tretman. Test spoja nanosi se kao sprej po čitavom tijelu 0,40 % ( $m/V$ ) otopine testiranog spoja u smjesi 1% Miglyol u N-metil-2-pirolidinonu. Dan prije tretmana, svaki pas je zaražen sa 100 buha, a jedan dan poslije tretmana psi su češljani i brojani, da se provjeri učinkovitost i udarna učinkovitost. Psi su zatim ponovo zaraženi sa buhama, pa češljani i brojani 24 h poslije, u intervalima od po tjedan dana. Srednji podaci su prikazani u Tablici II.

TABLICA II.

Učinkovitost u postocima, relativno prema netretiranoj kontrolnoj grupi, za bigle koji su tretirani s površinskom formulacijom spoja A

| tretman                                          | 1   | 7    | 14   | 21   | 28  | 35   | 42   | 49   | 56   | 62   |
|--------------------------------------------------|-----|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|
| Spoj A <sup>1</sup> (20 mg/kg tjelesne mase)     | 100 | 99,7 | 99,6 | 100  | 100 | 100  | 99,5 | 97,8 | 92,6 | 64,2 |
| Standard <sup>2</sup> (14,5 mg/kg tjelesne mase) | 100 | 100  | 100  | 100  | 100 | 100  | 100  | 100  | 100  | 99,5 |
| Placebo (samo smjesa otapala)                    | 100 | 56,0 | 28,2 | 27,1 | 0,0 | 17,9 | 12,2 | 40,0 | 0,8  | 0,0  |
| Kontrola (bez tretmana)                          | 0   | 0    | 0    | 0    | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |

<sup>1</sup> Spoj A = formula antagonista neuronskog natrijeva kanala

<sup>2</sup> Standard = fipronil

#### Primjer 3

Komparativno vrednovanje učinkovitosti antagonista neuronskog natrijeva kanala, kombiniranog sa drugim aktivnim sastojkom protiv odraslih buha

Četiri formulacije sadrže kao antagonist neuronskog natrijeva kanala Spoj A iz Primjera 1, od kojih tri sadrže isto tako i drugi aktivni sastojak, pa su testirane i uspoređene sa drugim formulacijama, kao što je pokazano u Tablici III.

TABLICA III.

Geometrijska sredina broja buha i postotka učinkovitosti (masan slog) relativno prema netretiranoj kontroli za pse rase bigl tretirane sa površinskim formulacijama Spoja A u kombinaciji sa Amitraz-om ili Permethrin-om.

| Tretman (mg/kg tjelesne mase) na dan 0.                                     | dani poslije tretmana |      |      |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------|------|------|------|
|                                                                             | 1                     | 7    | 14   | 21   | 28   |
| Spoj A 20% mV (40), amitraz 10% mV (20), IPM 20% mV, cineole 10 % mV u DEET | 1,4                   | 0,0  | 0,3  | 0,3  | 0,0  |
|                                                                             | 98,2                  | 100  | 99,7 | 99,7 | 100  |
| Spoj A 20% mV (40), amitraz 10% mV (20) u IPM                               | 0,3                   | 0,3  | 0,6  | 0,4  | 1,2  |
|                                                                             | 99,7                  | 99,7 | 99,3 | 99,4 | 98,5 |
| Spoj A 20% mV (40), permethrin 20% mV (40) u DEET                           | 6,0                   | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
|                                                                             | 92,4                  | 100  | 100  | 100  | 100  |
| Spoj A 20% mV (40) u DEET                                                   | 19,3                  | 1,1  | 0,7  | 0,3  | 2,1  |
|                                                                             | 75,8                  | 98,6 | 99,1 | 99,7 | 97,3 |
| Permethrin 20 mV (40) u DEET                                                | 6,7                   | 0,3  | 0,0  | 0,0  | 0,9  |
|                                                                             | 91,6                  | 99,7 | 100  | 100  | 98,8 |
| Advantage <sup>®</sup> (10% mV, 10 mg/kg tjelesne mase imidacloprid)        | 0,0                   | 0,0  | 1,1  | 0,8  | 13,2 |
|                                                                             | 100                   | 100  | 98,6 | 98,9 | 82,8 |
| Frontline <sup>®</sup> (10 % mV, 6,7 mg/kg tjelesne mase fipronil)          | 1,5                   | 0,3  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
|                                                                             | 98,2                  | 99,7 | 100  | 100  | 100  |
| Netretirana kontrola                                                        | 79,8                  | 77,6 | 79,6 | 75,8 | 76,8 |

IPM = izopropilmeristat; DEET = dietiltoluamid

#### Primjer 4

Komparativno vrednovanje učinkovitosti antagonista neuronskog natrijeva kanala, kombiniranog sa drugim aktivnim sastojkom, protiv krpelja

Formulacije koje su korištene u Primjeru 3 upotrijebljene su protiv krpelja, sa rezultatima koji su dati niže, u Tablici IV.

TABLICA IV.

| Tretman (mg/kg tjelesne mase) na dan 0.                                     | dani poslije tretmana |      |      |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------|------|------|------|
|                                                                             | 1                     | 7    | 14   | 21   | 28   |
| Spoj A 20% mV (40), amitraz 10% mV (20), IPM 20% mV, cineole 10 % mV u DEET | 1,2                   | 0,0  | 0,4  | 0,4  | 0,4  |
|                                                                             | 96,2                  | 100  | 98,3 | 98,3 | 98,4 |
| Spoj A 20% mV (40), amitraz 10% mV (20) u IPM                               | 2,5                   | 0,3  | 0,8  | 0,8  | 3,8  |
|                                                                             | 91,9                  | 99,2 | 96,9 | 96,9 | 86,3 |
| Spoj A 20% mV (40), permethrin 20% mV (40) u DEET                           | 7,0                   | 2,5  | 2,5  | 5,9  | 12,4 |
|                                                                             | 77,7                  | 92,1 | 90,6 | 77,3 | 54,8 |
| Spoj A 20% mV (40) u DEET                                                   | 10,1                  | 6,5  | 6,5  | 12,8 | 9,7  |
|                                                                             | 66,8                  | 79,1 | 75,3 | 50,7 | 64,7 |
| Permethrin 20 mV (40) u DEET                                                | 5,5                   | 1,1  | 1,3  | 2,6  | 8,2  |
|                                                                             | 82,2                  | 96,5 | 95,1 | 90,2 | 70,1 |
| Advantage <sup>®</sup> (10% mV, 10 mg/kg tjelesne mase imidacloprid)        | 3,2                   | 3,3  | 6,0  | 9,2  | 11,9 |
|                                                                             | 89,7                  | 89,3 | 77,4 | 64,9 | 56,8 |
| Frontline <sup>®</sup> (10 % mV, 6,7 mg/kg tjelesne mase fipronil)          | 3,6                   | 0,4  | 0,8  | 0,6  | 1,7  |
|                                                                             | 88,3                  | 98,6 | 96,9 | 97,7 | 93,8 |
| Netretirana kontrola                                                        | 30,6                  | 31,0 | 26,3 | 26,1 | 27,5 |

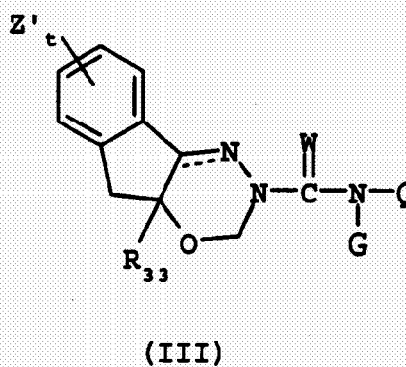
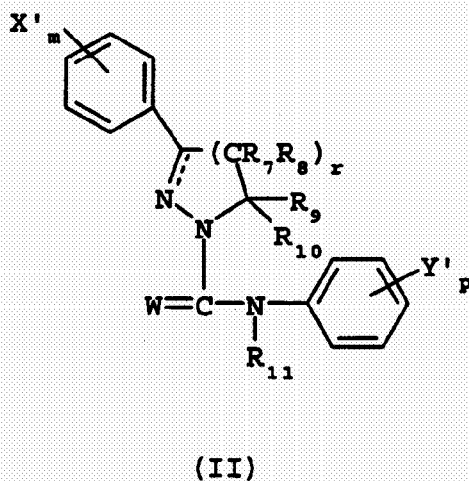
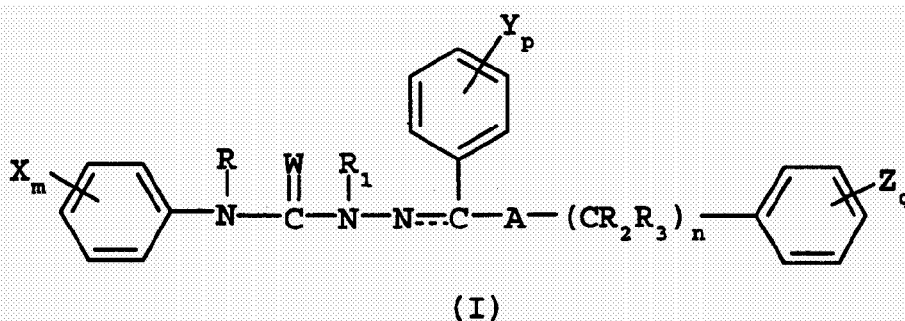
IPM = izopropilmiristat; DEET = dietiltoluamid

5

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Uporaba antagonista neuronskog natrijeva kanala za proizvodnju medikamenta za prevenciju, ublažavanje ili kontrolu infekcije ektoparazitima ili najeзде ektoparazita kod toplokrvnih životinja, koja se sastoji od ordiniranja toplokrvnoj životinji kojoj je to potrebno profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvorne količine spomenutog antagonista.
2. Uporaba prema Zahtjevu 1, gdje je antagonist neuronskog natrijeva kanala spoja formule I, II ili III:

10



gdje su:

A je  $CR_4R_5$  ili  $NR_6$ ;

W je O ili S;

X, Y, Z, X', Y' i Z' svaki neovisno, su H, halogen, OH, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ alkil, opcijski supstituiran sa jednim ili više halogena,  $C_1$ - $C_3$ alkoksi,  $C_1$ - $C_3$  haloalkoksi,  $C_3$ - $C_6$ cikloalkil,  $C_2$ - $C_6$ alkeniloksi ili sulfoniloksi grupa,

$C_1$ - $C_6$ alkoksi

opcijski supstituiran sa jedan ili više: halogen,  $C_1$ - $C_3$ alkoksi ili  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil grupa;

$C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil,  $C_3$ - $C_6$ cikloalkoksikarbonil, fenil,

opcijski supstituiran sa jedan ili više halogen,  $C_1$ - $C_4$ alkil ili  $C_1$ - $C_4$ alkoksi grupa;

aminokarboniloksi,

opcijski supstituiran s jednom ili više  $C_1$ - $C_3$ alkil grupa;

$C_1$ - $C_6$ alkoksikarboniloksi,  $C_1$ - $C_6$ alkilsulfoniloksi,  $C_2$ - $C_6$ alkenil, ili  $NR_{12}R_{13}$ ;

m, p i q svaki neovisno, su cijeli broj 1, 2, 3, 4, ili 5;

n je cijeli broj 0, 1 ili 2 ;

r je cijeli broj 1 ili 2;

t je cijeli broj 1, 2, 3 ili 4;

$R_1, R_2, R_3, R_4$  i  $R_5$  svaki neovisno, su H ili  $C_1$ - $C_4$ alkil;

$R_6$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksialkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoksi,  $C_2$ - $C_6$ alkenil,  $C_2$ - $C_6$ alkinil,  $C_1$ - $C_6$ alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkiltio ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkiltio;

$R_7$  i  $R_8$  svaki neovisno, su H, halogen,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$  alkilkarboniloksi ili fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ alkil,

$C_2$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksi grupa;

$R_9$  i  $R_{10}$  svaki neovisno, su H ili  $C_1$ - $C_4$ alkil;

$R_{11}$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_4$ alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksikarbonil;

$R_{12}$  i  $R_{13}$  svaki neovisno, su H ili  $C_1$ - $C_6$ alkil;

G je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen,  $C_1$ - $C_4$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoksi, CN,  $NO_2S(O)_uR_{14}$ ,  $COR_{15}$ ,

$CO_2R_{16}$ , fenil ili  $C_3$ - $C_6$ cikloalkil grupa;

$C_1$ - $C_6$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksi; CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_uR_{17}$ ,  $COR_{18}$ ,  $CO_2R_{19}$ , fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN,  $C_1$ - $C_3$ haloalkil ili

$C_1$ - $C_3$ haloalkoksi grupa;

$C_3$ - $C_6$ cikloalkil, ili feniltio;

Q je fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, SCN,  $NO_2$ ,  $S(O)_uR_{20}$ ,

$C_1$ - $C_4$ alkil,  $C_1$ - $C_4$ haloalkil,  $C_1$ - $C_4$ alkoksialkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksi

ili  $NR_{21}R_{22}$  grupe;

u je cijeli broj, 0, 1 ili 2;

$R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{18}, R_{19}, R_{21}$  i  $R_{22}$  svaki neovisno, su H ili  $C_1$ - $C_6$ alkil;

$R_{17}$  i  $R_{20}$  svaki neovisno, su  $C_1$ - $C_6$ alkil ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkil;

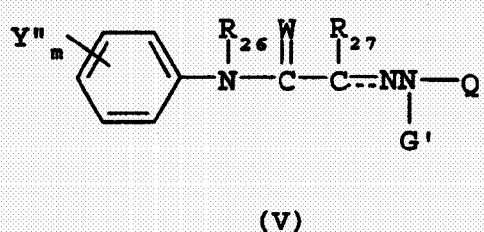
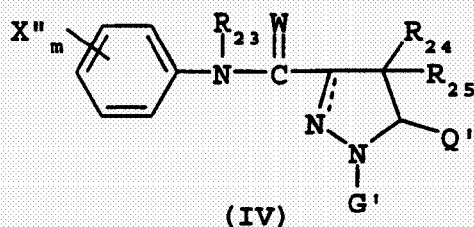
$R_{33}$  je  $CO_2R_{34}$ ;

$R_{34}$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil, fenil ili halofenil; i

konfiguracija sa isprekidanom linijom C...N predstavlja dvostruku vezu ili jednostruku vezu;

ili njegov stereioizomer.

3. Upotreba prema Zahtjevu 1, gdje je antagonist neuronskog natrijeva kanala spoj sa formulom IV ili V:



gdje su

W je O ili S;

X'' i Y'' svaki neovisno, su H, halogen, CN, SCN,  $C_1$ - $C_6$ alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen,  $NO_2$ , CN,  $C_1$ - $C_4$ alkoksi,

$C_1$ - $C_4$ alkiltio, fenil, halofenil,  $C_1$ - $C_4$ alkilsulfonil,  $C_1$ - $C_4$ haloalkilsulfonil ili

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksikarbonil grupa;

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>alkenil; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>haloalkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>alkinil, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>haloalkinil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>halocikloalkil, fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonil ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfonil grupa;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilkarbonil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilkarbonil ili NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>;

m je cijeli broj 1, 2, 3, 4, ili 5;

G' je fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili različite,

a biraju se između X'';

5-člani heteroaromatični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma, koji se biraju između 0 ili 1 kisika, 0 ili 1 sumpora i 0, 1 ili 2 dušika, a spomenuti 5-člani heteroaromatični prsten vezan je preko ugljika i

opcijski je supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili

različite, a biraju se između X''; ili

6-člani heteroaromatični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma, koji se biraju između 0 ili 1 kisika, 0 ili 1 sumpora i 0, 1 ili 2 dušika, a spomenuti 6-člani heteroaromatični prsten je vezan preko ugljika i

opcijski je supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili

različite, a biraju se između X'';

Q' je H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksikarbonil; ili fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonil ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfinil grupa;

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkinil, ili fenil

opcijski supstituiran s jednom do tri grupe, koje mogu biti iste ili različite,

a biraju se između X'';

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub> i R<sub>29</sub> svaki neovisno, su H ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil; i

konfiguracija sa isprekidanom linijom C...N predstavlja dvostruku vezu ili jednostruku vezu;

ili njegov stereoizomer.

4. Upotreba prema Zahtjevu 3, gdje je antagonist neuronskog natrijeva kanala spoj formule IV.

5. Upotreba prema Zahtjevu 2, gdje je antagonist neuronskog natrijeva kanala spoj formule I ili III.

6. Upotreba prema Zahtjevu 5, gdje je antagonist neuronskog natrijeva kanala spoj u kome konfiguraciju isprekidane linije C...N u formuli I ili III predstavlja dvostruka veza.

7. Upotreba prema Zahtjevu 6 gdje je antagonist neuronskog natrijeva kanala S-izomer spoja formule III.

8. Upotreba prema Zahtjevu 6, gdje su: A je CH<sub>2</sub>; W je O; X je 4-OCF<sub>3</sub>; Y je 3-CF<sub>3</sub>; Z je 4-CN; n je 0; m, p i q, svaki

neovisno, su 1; svaki od R i R<sub>1</sub> je H; a isprekidana linija u C...N predstavlja dvostruku vezu.

9. Upotreba prema bilo kojem od prethodnih Zahtjeva, gdje medikament još sadrži profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvornu količinu dodatnog aktivnog sastojka, koji se bira između insekticida, akaricida, makrocikličnih laktone i regulatora rasta insekata.

10. Upotreba prema Zahtjevu 9, gdje dodatni aktivni sastojak predstavlja insekticid.

11. Upotreba prema Zahtjevu 9, gdje dodatni aktivni sastojak predstavlja akaricid.

12. Upotreba prema Zahtjevu 9, gdje dodatni aktivni sastojak predstavlja makrociklični lakton.

13. Upotreba prema Zahtjevu 9, gdje dodatni aktivni sastojak predstavlja regulator rasta insekata.

14. Upotreba prema bilo kojem od prethodnih Zahtjeva, gdje se ektoparaziti biraju iz grupe koju čine *Diptera*, *Phthiraptera*, *Siphonaptera* i *Acarina*.

15. Upotreba prema Zahtjevu 14, gdje se ektoparaziti biraju iz grupe koju čine buhe, uši, zujare, muhe lica, muhe rogova, grinje i krpelji.

16. Upotreba prema bilo kojem od prethodnih Zahtjeva gdje se toplokrvna životinja bira iz grupe koju čine: goveda, ovce, konji, koze, svinje, deve, ljame, bizoni, magarci, zečevi, jeleni, jeleni lopatari, bizoni, činčile, lasice, rakuni; kokoši, guske, purani, patke, psi i mačke.

17. Upotreba prema Zahtjevu 16, gdje se toplokrvna životinja bira iz grupe koju čine goveda, ovce, psi i mačke.

18. Upotreba prema Zahtjevu 13, gdje je regulator rasta insekata inhibitor sinteze hitina.

19. Upotreba prema Zahtjevu 13, gdje je regulator rasta insekata imitacija juvenilnog hormona.

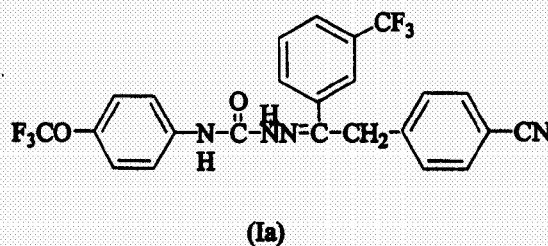
20. Upotreba prema Zahtjevu 10 ili 11, gdje se insekticidno ili akaricidno spoj bira iz grupe koju čine amitraz, amidacloprid, organofosforni spojevi, pyrethroid-i i fipronil.

21. Upotreba prema Zahtjevu 12, gdje se makrociklični lakton bira iz grupe koju čine abamectin, doramectin, ivermectin, cprinomectin, selamectin, moxidectin i milbemicinoksime.

22. Farmaceutski preparat, **naznačen time**, što sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač i ektoparaziticidno djelotvornu količinu antagonista neuronskog natrijeva kanala.

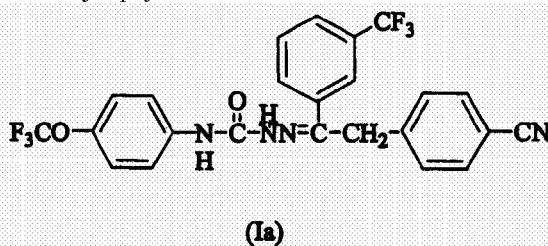
23. Preparat prema Zahtjevu 22, **naznačen time**, što antagonist neuronskog natrijeva kanala predstavlja spoj formule I, II ili III, kako je definirano u Zahtjevu 2.

24. Preparat prema Zahtjevu 22, **naznačen time**, što antagonist neuronskog natrijeva kanala predstavlja spoj formule IV ili V, kako je definirano u Zahtjevu 3.
25. Preparat prema Zahtjevu 24, **naznačen time**, što spomenuti antagonist neuronskog natrijeva kanala predstavlja spoj formule IV.
26. Preparat prema Zahtjevu 23, **naznačen time**, što isprekidana linija u konfiguraciji  $\overline{C}\dots N$  predstavlja dvostruku vezu.
27. Preparat prema Zahtjevu 26, **naznačen time**, što spomenuti antagonist predstavlja S-izomer spoja formule III.
28. Preparat prema Zahtjevu 26, **naznačen time**, što A predstavlja  $CH_2$ ; W je O; X je 4-OCF<sub>3</sub>; Y je 3-CF<sub>3</sub>; Z je 4-CN; svaki od m, p i q je cijeli broj 1; n je 0; i svaki od R i R<sub>1</sub> je H.
29. Preparat prema bilo kojem od Zahtjeva 22 do 28, **naznačen time**, što sadrži još i regulator rasta insekata.
30. Preparat prema Zahtjevu 29, **naznačen time**, što spomenuti regulator rasta insekata predstavlja inhibitor sinteze hitina.
31. Preparat prema Zahtjevu 30, **naznačen time**, što spomenuti regulator rasta insekata predstavlja imitacija juvenilnog hormona.
32. Preparat prema bilo kojem od Zahtjeva 22 do 31, **naznačen time**, što sadrži još i insketicidni ili akaricidni spoj.
33. Preparat prema Zahtjevu 32, **naznačen time**, što se spomenuto insekticidni ili akaricidni spoj bira iz grupe koju čine amitraz, imidacloprid, organofosforni insekticidi, piretroidni insekticidi i fipronil.
34. Preparat prema Zahtjevu 33, **naznačen time**, što spomenuti insekticidni ili akaricidni spoj sadrži amitraz.
35. Preparat prema Zahtjevu 32, **naznačen time**, što sadrži makrociklični lakton.
36. Preparat prema Zahtjevu 35, **naznačen time**, što se spomenuti makrociklični lakton bira iz grupe koju čine abamectin, doramectin, ivermectin, eprinomectin, selamectin, moxidectin i milbemicinoksime.
37. Preparat prema bilo kojem od Zahtjeva 22 do 36, **naznačen time**, što sadrži još i dietiltoluamid.
38. Ektoparaziticidni preparat, **naznačen time**, što sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač i oko 20 % *m/V* antagonista neuronskog natrijeva kanala, kojeg predstavlja spoj formule:



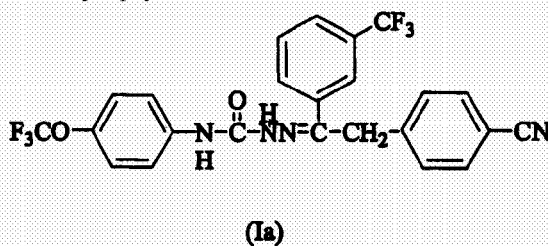
zajedno sa oko 10 % *m/V* amitraz-a, oko 20 % *m/V* izopropilmiristata i oko 10 % *m/V* cineole-a u dietiltoluamidu.

39. Ektoparaziticidni preparat, **naznačen time**, što sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač i oko 20 % *m/V* antagonista neuronskog natrijeva kanala, kojeg predstavlja spoj formule:



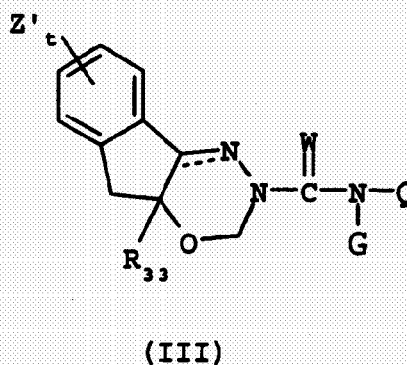
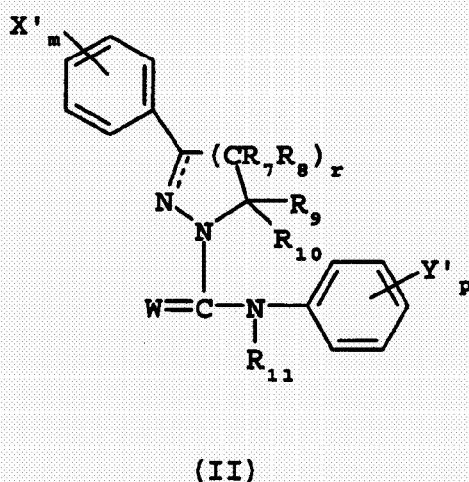
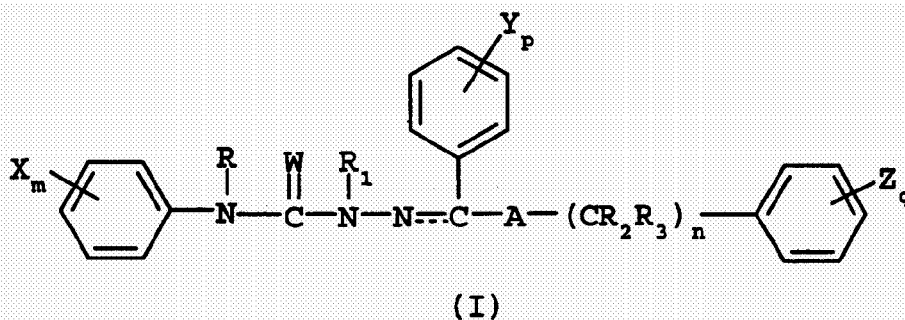
zajedno sa oko 10 % *m/V* amitraz-a, u izopropilmiristatu.

40. Ektoparaziticidni preparat, **naznačen time**, što sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač i oko 20 % *m/V* antagonista neuronskog natrijeva kanala, kojeg predstavlja spoj formule:



zajedno sa oko 20 % *m/V* permethrin-a, u dietiltoluamidu.

41. Postupak za prevenciju, ublaživanje ili kontrolu infekcije ektoparazitima ili najezde ektoparazita kod toplokrvne životinje, **naznačen time**, što se sastoji u ordiniranju toplokrvnoj životinji, kojoj je to potrebno, profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvorne količine antagonista neuronskog natrijeva kanala.
42. Postupak prema Zahtjevu 41, **naznačen time**, što antagonist neuronskog natrijeva kanala predstavlja spoj formule I, II ili III:



gdje su

A je  $CR_4R_5$  ili  $NR_6$ ;

W je O ili S;

X, Y, Z, X', Y' i Z' svaki neovisno, su H, halogen, OH, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ alkil, opcijski supstituiran sa jednim ili više halogena,  $C_1$ - $C_3$ alkoksi,  $C_1$ - $C_3$  haloalkoksi,  $C_3$ - $C_6$ cikloalkil,  $C_2$ - $C_6$ alkeniloksi ili sulfoniloksi grupa,

$C_1$ - $C_6$ alkoksi

opcijski supstituiran sa jedan ili više: halogen,  $C_1$ - $C_3$ alkoksi ili  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil grupa;

$C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil,  $C_3$ - $C_6$ cikloalkilkarboniloksi, fenil,

opcijski supstituiran sa jedan ili više halogen,  $C_1$ - $C_4$ alkil ili  $C_1$ - $C_4$ alkoksi grupa;

aminokarboniloksi,

opcijski supstituiran s jednom ili više  $C_1$ - $C_3$ alkil grupa;

$C_1$ - $C_6$ alkoksikarboniloksi,  $C_1$ - $C_6$ alkilsulfoniloksi,  $C_2$ - $C_6$ alkenil, ili  $NR_{12}R_{13}$ ;

m, p i q svaki neovisno, su cijeli broj 1, 2, 3, 4, ili 5;

n je cijeli broj 0, 1 ili 2 ;

r je cijeli broj 1 ili 2;

t je cijeli broj 1, 2, 3 ili 4;

$R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  i  $R_5$  svaki neovisno, su H ili  $C_1$ - $C_4$ alkil;

$R_6$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksialkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoksi,  $C_2$ - $C_6$ alkenil,  $C_2$ - $C_6$ alkinil,  $C_1$ - $C_6$ alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkiltio ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkiltio;

$R_7$  i  $R_8$  svaki neovisno, su H, halogen,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$  alkilkarboniloksi ili fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ alkil,

$C_2$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksi ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksi grupa;

$R_9$  i  $R_{10}$  svaki neovisno, su H ili  $C_1$ - $C_4$ alkil;

$R_{11}$  je H,  $C_1$ - $C_6$ alkil,  $C_1$ - $C_6$ haloalkil,  $C_1$ - $C_4$ alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$ alkoksikarbonil ili  $C_1$ - $C_6$ haloalkoksikarbonil;

$R_{12}$  i  $R_{13}$  svaki neovisno, su H ili  $C_1$ - $C_6$ alkil;

G je H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoksi, CN, NO<sub>2</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sub>14</sub>, COR<sub>15</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>, fenil ili C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil grupa;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkoksi; CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>u</sub>R<sub>17</sub>, COR<sub>18</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>, fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkil ili

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>haloalkoksi grupa;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, ili feniltio;

Q je fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, SCN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>u</sub>R<sub>20</sub>,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksialkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkoksi

ili NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub> grupe;

u je cijeli broj, 0, 1 ili 2;

R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>21</sub> i R<sub>22</sub> svaki neovisno, su H ili C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil;

R<sub>17</sub> i R<sub>20</sub> svaki neovisno, su C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil ili C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkil;

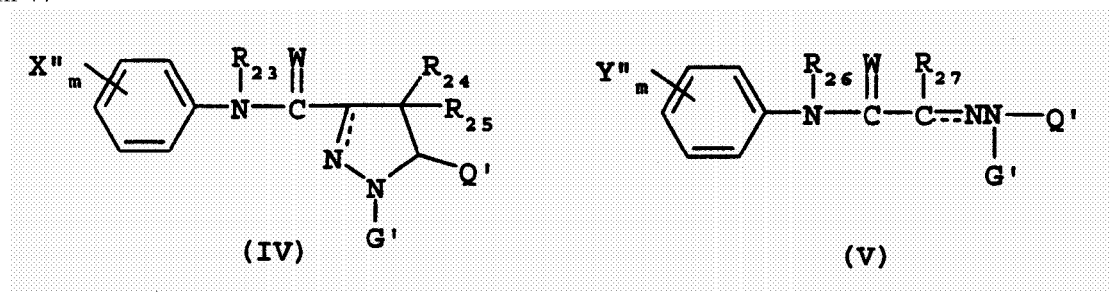
R<sub>33</sub> je CO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>;

R<sub>34</sub> je H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkil, fenil ili halofenil; i

konfiguracija sa isprekidanom linijom C...N predstavlja dvostruku vezu ili jednostruku vezu;

ili njegov stereoizomer.

43. Postupak prema Zahtjevu 41, **naznačen time**, što antagonist neuronskog natrijeva kanala predstavlja spoj formule IV ili V:



gdje su

W je O ili S;

X'' i Y'' svaki neovisno, su H, halogen, CN, SCN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkiltio, fenil, halofenil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfonil ili

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksikarbonil grupa;

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>alkenil; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>haloalkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>alkinil, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>haloalkinil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>halocikloalkil, fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonil ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilsulfonil grupa;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilkarbonil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkilkarbonil ili NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>;

m je cijeli broj 1, 2, 3, 4, ili 5;

G' je fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili različite,

a biraju se između X'';

5-člani heteroaromatični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma, koji se biraju između 0 ili 1 kisika, 0 ili 1 sumpora i 0, 1 ili 2 dušika, a spomenuti 5-člani heteroaromatični prsten je vezan preko ugljika i

opcijski je supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili

različite, a biraju se između X''; ili

6-člani heteroaromatični prsten koji sadrži jedan ili dva heteroatoma, koji se biraju između 0 ili 1 kisika, 0 ili 1 sumpora i 0, 1 ili 2 dušika, a spomenuti 6-člani heteroaromatični prsten je vezan preko ugljika i

opcijski je supstituiran s jednom ili više grupa koje mogu biti iste ili

različite, a biraju se između X'';

Q' je H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksikarbonil; ili fenil,

opcijski supstituiran s jednom ili više: halogen, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonil ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkilsulfonil grupa;

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkinil, ili fenil

opcijski supstituiran s jednom do tri grupe, koje mogu biti iste ili različite,

a biraju se između X'';

R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub> i R<sub>29</sub> svaki neovisno, su H ili C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkil; i

konfiguracija sa isprekidanom linijom C...N predstavlja dvostruku vezu ili jednostruku vezu; ili njegov stereoizomer.

44. Postupak prema Zahtjevu 43, **naznačen time**, što antagonist neuronskog natrijeva kanala predstavlja spoj formule IV.

45. Postupak prema Zahtjevu 42, **naznačen time**, što antagonist neuronskog natrijeva kanala predstavlja spoj formule I ili III.

46. Postupak prema Zahtjevu 45, **naznačen time**, što antagonist neuronskog natrijeva kanala predstavlja spoj u kojem isprekidana linija u konfiguraciji C...N, u formuli I ili III, predstavlja dvostruku vezu.

47. Postupak prema Zahtjevu 46, **naznačen time**, što antagonist neuronskog natrijeva kanala predstavlja S-izomer spoja formule III.

48. Postupak prema Zahtjevu 46, **naznačen time**, što A predstavlja CH<sub>2</sub>; W je O; X je 4-OCF<sub>3</sub>; Y je 3-CF<sub>3</sub>; Z je 4-CN; n je 0; svaki od m, p i q je 1; svaki od R i R<sub>1</sub> je H; i isprekidana linija u C...N predstavlja dvostruku vezu.

49. Postupak prema bilo kojem od Zahtjeva 41 do 48, **naznačen time**, što se sastoji u ordiniranju još i profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvorne količine dodatnog aktivnog sastojka, koji se bira između insekticida, akaricida, makrocikličnih laktona i regulatora rasta insekata.

50. Postupak prema Zahtjevu 49, **naznačen time**, što je dodatni aktivni sastojak insekticid.

51. Postupak prema Zahtjevu 49, **naznačen time**, što je dodatni aktivni sastojak akaricid.

52. Postupak prema Zahtjevu 49, **naznačen time**, što je dodatni aktivni sastojak makrociklični lakton.

53. Postupak prema Zahtjevu 49, **naznačen time**, što je dodatni aktivni sastojak regulator rasta insekata.

54. Postupak prema bilo kojem od Zahtjeva 41 do 53, **naznačen time**, što se ektoparazit bira iz grupe koju čine *Diptera*, *Phthiraptera*, *Siphonaptera* i *Acarina*.

55. Postupak prema Zahtjevu 54, **naznačen time**, što se ektoparazit bira iz grupe koju čine buhe, uši, zujare, muhe glave, muhe rogova, grinje i krpelji.

56. Postupak prema bilo kojem od Zahtjeva 41 do 55, **naznačen time**, što se toplokrvna životinja bira iz grupe koju čine goveda, ovce, konji, koze, svinje, deve, ljame, bizoni, magarci, zečevi, jeleni, jeleni lopatari, bizoni, činčile, lasice, rakuni, kokoši, guske, patke, psi i mačke.

57. Postupak prema Zahtjevu 56, **naznačen time**, što se toplokrvna životinja bira iz grupe koju čine goveda, konji, psi i mačke.

58. Postupak prema Zahtjevu 53, **naznačen time**, što je regulator rasta insekata imitacija juvenilnog hormona.

59. Postupak prema Zahtjevima 50 i 51, **naznačen time**, što se insekticidno ili akaricidno spoj bira iz grupe koju čine amitraz, imidacloprid, organofosforni spojevi, pyrethroid-i i fipronil.

60. Postupak prema Zahtjevu 52, **naznačen time**, što se makrociklični lakton bira iz grupe koju čine abamectin, doramectin, ivermectin, eprinomectin, selamectin, moxidectin i milbemicinoksim.

61. Upotreba u terapiji spoja, definiranog prema bilo kojem od Zahtjeva 1 do 60.

## SAŽETAK

Ovaj izum daje djelotvoran postupak i preparat za prevenciju, ublažavanje ili kontrolu eksternih parazita humanih ili animalnih bića preko ordiniranja profilaktički, terapijski ili farmaceutski djelotvorne količine antagonista neuronskog natrijeva kanala humanom ili animalnom biću, kojem je to potrebno.