

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201791910** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.12.29

(22) Дата подачи заявки
2016.02.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

(54) **ИНЪЕЦИРУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ИЗОКСАЗОЛИНОВОЕ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО, СПОСОБЫ И ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 62/121,350

(32) 2015.02.26

(33) US

(86) PCT/US2016/019688

(87) WO 2016/138339 2016.09.01

(71) Заявитель:
МЕРИАЛ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кэйти Сьюзан Манчини, Чейфец
Питер, Галеска Изабела, Де Фалуа
Лоик Ле Ир (US)

(74) Представитель:
Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение касается инъектируемых препаратов длительного действия для борьбы с паразитами у животных, содержащих по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество, полоксамер и соразворитель. В настоящем изобретении описаны также улучшенные способы удаления, борьбы или предотвращения появления паразитарных инфекций и заражений у животного, включающие введение инъектируемых препаратов длительного действия по настоящему изобретению животному, нуждающемуся в этом.

201791910
A1

201791910
A1

ИНЪЕЦИРУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ИЗОКСАЗОЛИНОВОЕ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО, СПОСОБЫ И ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении описаны инъеклируемые препараты длительного действия, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество, блок-сополимер этиленоксида и пропиленоксида (полоксамер) и, необязательно, соразтворитель; применение данных препаратов против паразитов (включая эктопаразитов (например, блохи или клещи) и/или эндопаразитов), и способы предотвращения или лечения паразитарных инфекций и заражений у животных.

Предшествующий уровень техники

Животные, такие как млекопитающие и птицы, часто восприимчивы к паразитарным инфеcтациям/инфекциям. Такие паразиты могут быть эктопаразитами, такими как блохи, клещи и паразитические мухи, и эндопаразитами, такими как нематоды и другие черви. Одомашненные животные, такие как кошки и собаки, часто инфицируются одним или несколькими из следующих эктопаразитов:

- блохи (например, *Ctenocephalides* spp., такие как *Ctenocephalides felis* и т.п.);
- иксодовые клещи (например, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. и т.п.);
- микроскопические клещи (например, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., и т.п.);
- вши (например, *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp. и т.п.);
- москиты (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. и т.п.); и
- мухи (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. и т.п.).

Блохи являются проблемой, потому что они не только отрицательно воздействуют на здоровье животного или человека, но также вызывают большой психологический стресс. Более того, блохи также передают животным и людям патогенные агенты, такие как ленточный червь (*Dipylidium caninum*).

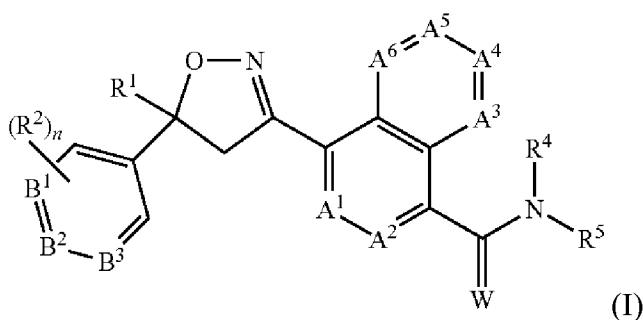
Сходным образом для физического и/или психологического здоровья животного или человека также вредны паразитиформные клещи. Однако, наиболее серьезная проблема, связанная с паразитиформными клещами, заключается в том, что они являются переносчиками патогенных агентов, действующих как на людей, так и на животных. Основные болезни, которые могут передаваться клещами, включают боррелиоз (болезнь Лайма, вызываемая *Borrelia burgdorferi*), бабезиоз (или пироплазмоз, вызываемый *Babesia*

spp.) и риккетсиозы (например, пятнистая лихорадка Скалистых гор). Паразитиформные клещи также выделяют токсины, которые вызывают воспаление или паралич у хозяина. Иногда эти токсины могут быть фатальными для хозяина.

Аналогично, сельскохозяйственные животные также восприимчивы к паразитарным инфеестациям. Например, крупный рогатый скот может стать жертвой большого числа паразитов. Доминирующим паразитом крупного рогатого скота в некоторых регионах являются паразитиформные клещи рода *Rhipicephalus*, особенно относящиеся к виду *microplus* (клещ кольчатый), *decoloratus* и *annulatus*. Паразитиформные клещи, такие как *Rhipicephalus microplus* (ранее обозначаемые как *Boophilus microplus*), с трудом поддаются контролю, так как они откладывают яйца на пастбищах для сельскохозяйственных животных. Данный вид паразитиформных клещей считается клещом с одним хозяином, и в незрелых и взрослых стадиях находится на одном животном, до тех пор, пока самка не оплодотворяется и не падает с хозяина, чтобы отложить яйца в окружающей среде. Жизненный цикл таких клещей составляет приблизительно три-четыре недели. Помимо крупного рогатого скота, *Rhipicephalus microplus* может инфицировать буйволов, лошадей, ослов, коз, овец, оленей, свиней и собак. Подобная нагрузка на животных может снизить производительность и нанести вред шкурам, а также распространяет такие болезни, как бабезиоз (“пироплазмоз крупного рогатого скота”) и анаплазмоз.

Животные и люди также страдают от эндопаразитических инфекций, включая, например, гельминтоз, вызванных паразитическими червями, классифицированными как цестоды (ленточные черви), нематоды (круглые черви) и трематоды (плоские черви или сосальщики). Эти паразиты негативно влияют на питание животного и наносят большой экономический урон при выращивании свиней, овец, лошадей и крупного рогатого скота, а также негативно влияют на домашних животных и домашнюю птицу. Другие паразиты, которые встречаются в желудочно-кишечном тракте животных и людей, включают *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, и паразитов, которые обнаруживаются в кровеносных сосудах или других тканях и органах, включая филярийных червей и дополнительные кишечные стадии *Strongyloides*, *Toxocara* и *Trichinella*.

Недавно было показано, что изоксазол- и изоксазолин-содержащие соединения эффективны против паразитов, которые поражают животных. Например, в патенте США 7,964,204 (выдан DuPont, полностью включен в настоящий текст посредством ссылки) описаны изоксазолиновые соединения, имеющие приведенную ниже формулу (I), которые проявляют активность в отношении эктопаразитов и/или эндопаразитов.



Кроме того, в опубликованных заявках на патент US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1 и WO 2007/075459 A2, и в патентах США 8,410,153; 7,947,171; 8,618,126; 8,466,115; 8,383,659; 8,853,186; 7,951,828 и 7,662,972 (все полностью включены в настоящий текст посредством ссылки) описаны различные другие паразитицидные изоксазолиновые соединения. Другие опубликованные заявки на патент, в которых описаны различные другие паразитицидные изоксазолиновые соединения и содержащие их препараты, включают WO 2007/079162 A1, WO 2008/154528 A1, WO 2009/002809 A2, WO 2011/149749 A1, WO 2013/078070, WO 2014/439475 A1, US 8,466,115, WO 2012/120399, WO 2014/039484, WO 2014/189837, (Zoetis) и WO2012 120135A1 (Novartis). В WO 2012/089623 описаны изоксазолиновые препараты для наружного местного применения, содержащие гликофузол. В WO 2013/039948 A1 описаны ветеринарные композиции для наружного применения, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество, а в WO 2013/119442 A1 описаны пероральные ветеринарные композиции, такие как мягкие жевательные композиции, которые содержат по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество. Все перечисленные выше публикации полностью включены в настоящий текст посредством ссылки.

Помимо дозированных форм для наружного и перорального применения, иногда возможно ввести действующие вещества в состав препаратов длительного действия, в зависимости от, например, физико-химических свойств индивидуального действующего вещества; такие свойства включают, например, растворимость, биодоступность и т.д. Например, в патентах США 6,733,767 и 8,362,086 (оба полностью включены в настоящий текст посредством ссылки) описаны инъекционные препараты длительного действия, содержащие биоактивные вещества, такие как, например, авермектин или милбемицин, и биологически приемлемый полимер.

Несмотря на известные композиции, содержащие изоксазолиновые действующие вещества в отдельности или в комбинации с другими действующими веществами, описанные в приведенных выше документах, существует потребность в ветеринарных

композициях и способах с улучшенной эффективностью, биодоступностью и спектром действия для защиты животных от эндопаразитов и/или эктопаразитов. Более конкретно, существует потребность в разработке инъеклируемого препарата длительного действия, содержащего изоксазолиновое соединение, которое имеет хорошую биодоступность и характеризуется меньшим раздражением в месте инъекции, в то же время сохраняя эффективность против паразитов (например, блохи и клещи) в течение длительного времени (например, от трех (3) до шести (6) месяцев, или дольше).

Включение посредством ссылки

Любые вышеупомянутые заявки и все документы, процитированные в них или в ходе их рассмотрения («документы, процитированные в заявке»), и все документы или ссылки в документах, процитированных в заявке, и все документы, процитированные или упоминаемые в настоящем документе («документы, процитированные в настоящем документе»), и все документы, процитированные или упомянутые в документах, процитированных в настоящем документе, вместе со всеми инструкциями производителя, описаниями, техническими описаниями изделия и технологическими картами для любых продуктов, упомянутых в настоящем документе, или в любом документе, включенном посредством ссылки в настоящий документ, включены в настоящий документ посредством ссылки и могут быть использованы при практическом осуществлении изобретения.

Цитирование или упоминание какого-либо документа в настоящей заявке не является признанием того, что такой документ рассматривается как предшествующий уровень техники для настоящего изобретения.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описаны новые и инновационные инъеклируемые препараты длительного действия для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у животного, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, полоксамер и, необязательно, соразтворитель, где указанный препарат не содержит фармацевтически приемлемый полимер, определение которому дано в настоящем тексте, отличный от полоксамера. При использовании в настоящем тексте, термин “полксамер” означает блок-сополимер этиленоксида и пропиленоксида. Различные марки, источники и названия блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида могут применяться в инъеклируемых препаратах длительного действия по настоящему изобретению. Также, в контексте настоящей заявки на патент, жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ) считаются соразтворителем и не считаются фармацевтически приемлемым полимером.

Согласно настоящему изобретению, было обнаружено, что препараты по настоящему изобретению в целом показывают желаемую биодоступность и длительность действия, в то же время вызывая минимальное раздражение в месте инъекции. Описанные композиции имеют также желаемый профиль безопасности в отношении теплокровных животных и птиц. Кроме того, было обнаружено, что однократное введение таких препаратов в целом обеспечивает достаточную активность в отношении одного или больше паразитов (например, эктопаразитов), в то же время обеспечивая быстрое начало действия, длительность действия и/или желаемый профиль безопасности.

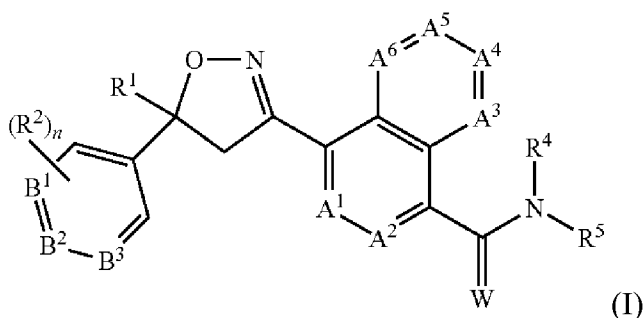
Настоящее изобретение охватывает применение или ветеринарное применение изоксазолиновых композиций для лечения или предотвращения или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных (диких или домашних), включая сельскохозяйственных и комнатных животных, таких как кошки, собаки, лошади, куры, овцы, козы, свиньи, индейки и крупный рогатый скот, имея целью избавление указанных животных-хозяев от паразитов, широко встречающихся у таких животных.

В настоящем изобретении описаны также способы лечения или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, включающие введение эффективного количества инъектируемых препаратов длительного действия, содержащих противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения вместе с полксамером и сорастворителем, где указанный препарат не содержит фармацевтически приемлемый биоразлагаемый полимер, определение которому дано в настоящем тексте. Неожиданно было обнаружено, что инновационные изоксазолин-содержащие препараты, описанные в настоящем изобретении, демонстрируют более широкий спектр эффективности в отношении наносящих ущерб паразитов (например, эктопаразитов, таких как блохи и клещи), действуя быстрее и в течение более долгого времени по сравнению с инъектируемыми препаратами, содержащими изоксазолиновые действующие вещества, известными в данной области, в то же время демонстрируя минимальное раздражение в месте инъекции.

В настоящем изобретении описано также применение изоксазолина в приготовлении инъектируемого препарата длительного действия для лечения или предотвращения паразитарных инфекций у животных.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъектируемые препараты длительного действия, содержащие противопаразитарно эффективные количества по меньшей мере одного изоксазолина, имеющего приведенную ниже формулу (I), в комбинации с фармацевтически или ветеринарно-приемлемым жидким носителем, где переменные A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , W и n

имеют указанные в настоящем тексте значения.



В некоторых вариантах осуществления, описанные инъеклируемые препараты длительного действия и способы включают 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид в качестве действующего вещества.

В других вариантах осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия могут дополнительно содержать одно или больше дополнительных действующих веществ, обладающих системной активностью. Действующие вещества системного действия могут включать (но не ограничиваются только ими) изоксазолиновые действующие вещества различного строения, неоникотиноидное действующее вещество системного действия, 1-N-арилпиразольное действующее вещество системного действия, макроциклические лактоны, такие как авермектин и милбемицин, циклический депсипептид, такой как эмодепсид или PF1022A или их аналоги, бензимидазолы, имидазотиазолы, тетрагидропиримидиновое действующее вещество, органофосфатное действующее вещество, левамизол, парагерквиамид и/или маркфортин, празиквантел, клозантел, хлорсулон, спинозин или спинозид, амин-ацетонитрильное действующее вещество, арилоазол-2-ил цианоэтил, регулятор роста насекомых системного действия. В одном варианте осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия содержат по меньшей мере один макроциклический лактон, включая (но не ограничиваясь только ими) авермектины или милбемицины. В некоторых вариантах осуществления, авермектины или милбемицины представляют собой эприномектин, ивермектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим или моксидектин.

В других вариантах осуществления, описанные композиции и способы включают по меньшей мере одно из следующих веществ: тиабендазол, оксибендазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол, фебантел, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, хлорсулон, аминацетонитрильное действующее вещество, или арилоазол-2-ил цианоэтиламин.

Целью настоящего изобретения является не включать в настоящее изобретение

никакой ранее известный продукт, способ получения или способ применения продукта, так что Заявители сохраняют права и отказываются от прав на какой-либо ранее известный продукт, способ или метод. Также следует отметить, что настоящее изобретение не включает в свой объем никакой продукт, способ получения продукта или способ применения продукта, который не соответствует письменному описанию и требованиям USPTO (35 U.S.C. §112, первый абзац) или ЕРО (Статья 83 в ЕРС), так что заявители сохраняют права и отказываются от прав на какой-либо ранее известный продукт, способ получения продукта или способ применения продукта.

Эти и другие варианты осуществления описаны в следующем далее подробном описании или являются очевидно следующими из него.

Краткое описание чертежей

Следующее далее подробное описание, приведенное в качестве примера, а не ограничения объема настоящего изобретения только описанными частными вариантами осуществления, будет более понятно в сочетании с прилагаемыми чертежами, в которых:

фиг. 1 иллюстрирует процент уменьшения прикрепления клещей (*R. sanguineus*) при подсчете с помощью расчески через 72 часа, в дни 184 и 185, для тестовых групп 3, 4 и 5 в Примере 23;

фиг. 2 иллюстрирует эффективность в тестовых группах 3, 4 и 5 в Примере 23 на блохах (*C. felis*) в день 193.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении описаны новые и инновационные инъеклируемые препараты длительного действия для лечения или профилактики паразитарных инфекций или заражений у животного, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, полксамер и, необязательно соразтворитель, где не содержится никаких других фармацевтически приемлемых полимеров, определение которым дано в настоящем тексте, отличных от полксамера.

В настоящем изобретении описаны также способы и применение для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, включающие введение животному, нуждающемуся в этом, препарата длительного действия, содержащего противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, полксамер и, необязательно соразтворитель, в котором отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъеклируемые препараты длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие противопаразитарно

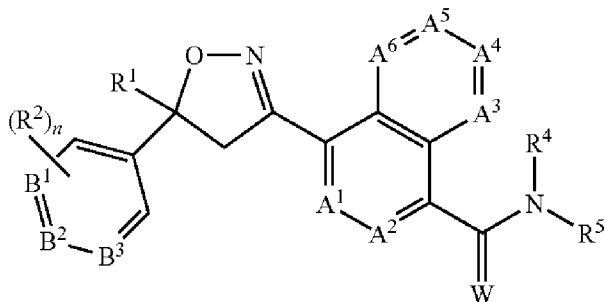
эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения и эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного действующего вещества системного действия, полуксамер и, необязательно, соразтворитель, где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, инъеклируемые препараты длительного действия содержат жидкие полуксамеры при комнатной температуре (20-25°C).

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, которое представляет собой:

i) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (I):



(I)

где:

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^3 и N, при условии, что максимум 3 из A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 представляют собой N;

B^1 , B^2 и B^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^2 и N;

W представляет собой O или S;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, C_2 - C_4 алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R^3 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 галогенциклоалкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6

галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, -CN или -NO₂;

R⁴ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил, C₄-C₇ циклоалкилалкил, C₂-C₇ алкилкарбонил или C₂-C₇ алкоксикарбонил;

R⁵ представляет собой H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² или Q¹; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁷; или

R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₂ алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C₁-C₂ алкокси-группы;

каждый R⁶ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁷ независимо представляет собой атом галогена; C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₈ диалкиламино-группу, C₃-C₆ циклоалкиламино-группу, C₂-C₇ алкилкарбонил, C₂-C₇ алкоксикарбонил, C₂-C₇ алкиламинокарбонил, C₃-C₉ диалкиламинокарбонил, C₂-C₇ галогеналкилкарбонил, C₂-C₇ галогеналкоксикарбонил, C₂-C₇ галогеналкиламинокарбонил, C₃-C₉ дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксигруппу, -NH₂, -CN или -NO₂; или Q²;

каждый R⁸ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, C₂-C₄ алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁹ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ галогенциклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆

галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, -CN, -NO₂, фенил или пиридинил;

R¹⁰ представляет собой H; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогенов;

R¹¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил, C₄-C₇ циклоалкилалкил, C₂-C₇ алкилкарбонил или C₂-C₇ алкоксикарбонил;

R¹² представляет собой H; Q³; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁷; или

R¹¹ и R¹² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₂ алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C₁-C₂ алкокси-группы;

Q¹ представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 O, до 1 S и до 3 N, где каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁸;

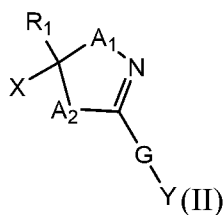
каждый Q² независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁹;

Q³ представляет со

бой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁹; и

n равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

ii) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (II):



где:

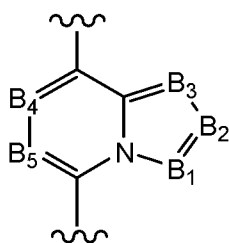
R_1 представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

X представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

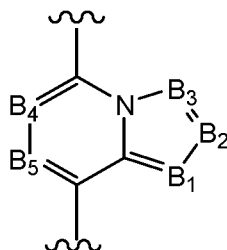
A_1 представляет собой атом кислорода; и

A_2 представляет собой атом кислорода, NR_2 или CR_7R_8 ;

G представляет собой G-1 или G-2;



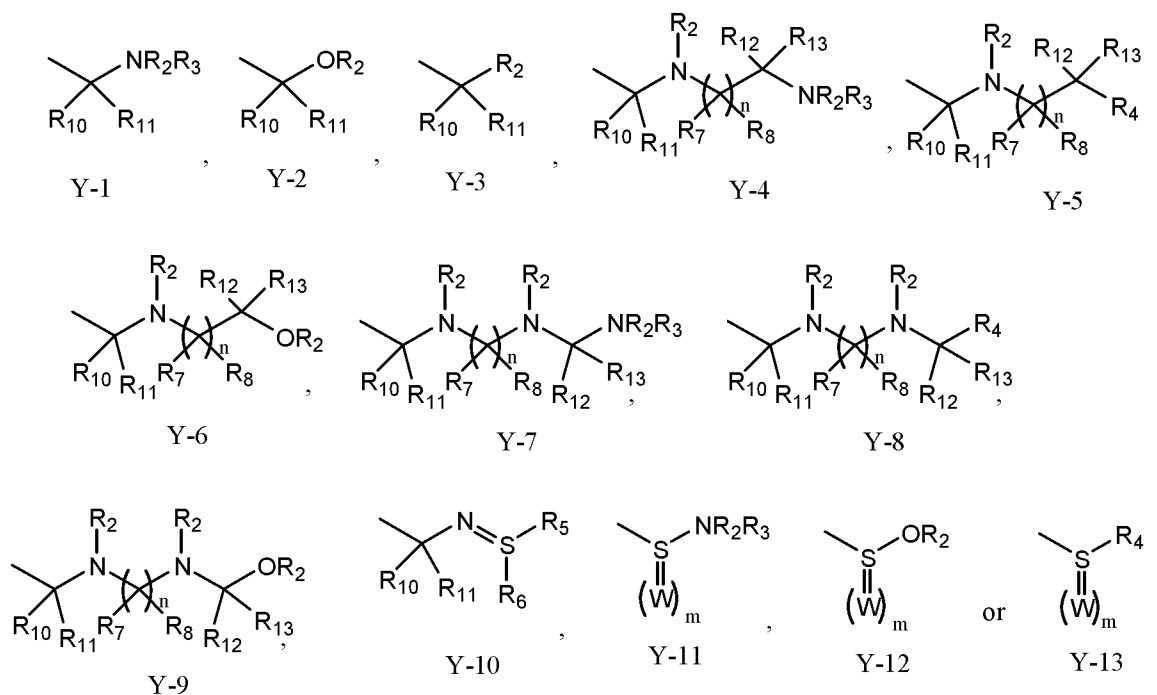
G-1



G-2

B_1 , B_2 , B_3 , B_4 и B_5 независимо представляют собой N или C- R_9 ;

Y представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$; или Y представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, арил, или гетероциклил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$; или Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 или Y-13;



R_2 , R_3 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиаалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, $R_{10}S(O)-$, $R_{10}S(O)_2-$, $R_{10}C(O)-$, $R_{10}C(S)-$, $R_{10}R_{11}NC(O)-$, $R_{10}R_{11}NC(S)-$, $R_{10}OC(O)-$;

R_4 , R_5 и R_6 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиаалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R_7 и R_8 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиаалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил;

R_9 представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$, или алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиаалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил; или

R_{10} вместе с R_{11} формирует $=O$, $=S$ или $=NR_2$; или

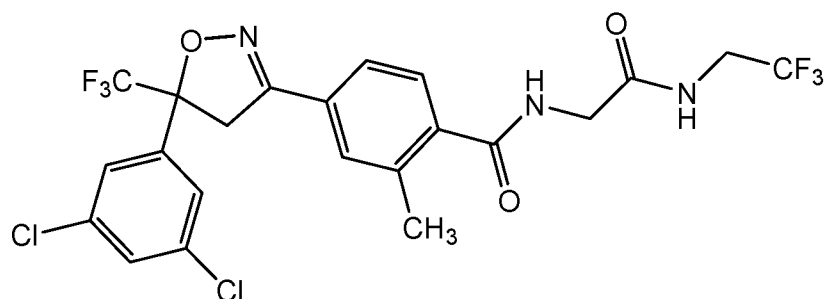
R_{12} вместе с R_{13} формирует =O, =S или =NR₂;

W представляет собой O, S или NR₂;

n равно 1-4; и

m равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

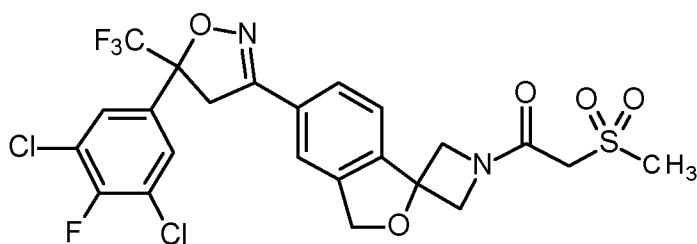
iv) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

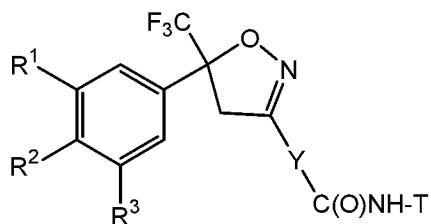
iv) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

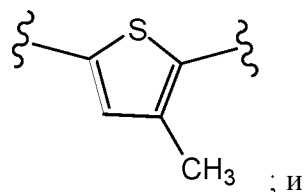
v) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (V):



(V)

где R¹, R² и R³ независимо представляют собой H, Cl, F или CF₃;

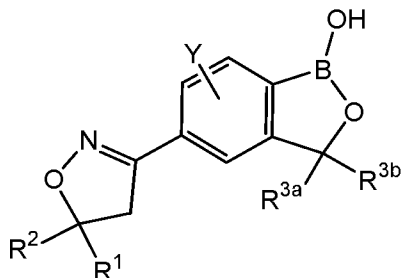
Y представляет собой дирадикальную группу



T представляет собой C₁-C₆-алкильную группу, которая является незамещенной или замещена атомом галогена, циано-группой, нитро-группой, амино-группой,

гидроксильной группой, C₁-C₆-алкокси-группой, C₁-C₆-галогеналкокси-группой, C₁-C₆-алкилтио-группой, C₁-C₆-алкилтио-группой, карбокси-группой, карбамоильной группой или C₂-C₆-алканоильной группой, которая может быть незамещенной или замещенной в алкильной части атомом галогена, или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

vi) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (VI):



(VI)

где Y представляет собой атом водорода, фтора, хлора или брома;

R¹ представляет собой фенил, замещенный 2-4 заместителями, выбранными из атома галогена, метила, дифторметила, трифторметила, метокси-группы, трифторметокси-группы или трифторэтокси-группы;

R² представляет собой метил, фторметил, трифторметил или перфторэтил;

R^{3a} и R^{3b} независимо выбраны из атома водорода, метила, этила или фторметила; или R^{3a} и R^{3b} объединены с атомом водорода, к которому они присоединены, с образованием цикlopентильного кольца или циклогексильного кольца; или его фармацевтически приемлемую соль;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

d) необязательно, антиоксидант; и

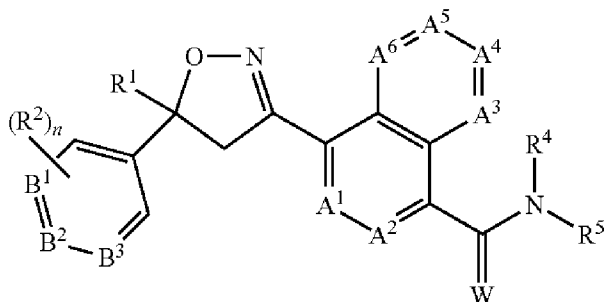
e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В одном варианте осуществления, соразтворитель представляет собой полярный органический растворитель, который смешивается с водой. В одном варианте осуществления, соразтворитель представляет собой протонный растворитель, такой как спирт (например, этанол или изопропанол). В другом варианте осуществления, соразтворитель представляет собой полярный апротонный растворитель, такой как N-метилпирролидон, пропиленкарбонат и т.п. В другом варианте осуществления, соразтворитель представляет собой органический растворитель, который не смешивается с водой.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (I):



(I)

где:

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^3 и N, при условии, что максимум 3 из A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 представляют собой N;

B^1 , B^2 и B^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^2 и N;

W представляет собой O или S;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, C_2 - C_4 алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R^3 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 галогенциклоалкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, -CN или -NO₂;

R^4 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил, C_4 - C_7 циклоалкилалкил, C_2 - C_7 алкилкарбонил или C_2 - C_7 алкоксикарбонил;

R^5 представляет собой H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² или Q¹; или C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 -

C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁷; или

R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₂ алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C₁-C₂ алкокси-группы;

каждый R⁶ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁷ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₈ диалкиламино-группу, C₃-C₆ циклоалкиламино-группу, C₂-C₇ алкилкарбонил, C₂-C₇ алкоксикарбонил, C₂-C₇ алкиламинокарбонил, C₃-C₉ диалкиламинокарбонил, C₂-C₇ галогеналкилкарбонил, C₂-C₇ галогеналкоксикарбонил, C₂-C₇ галогеналкиламинокарбонил, C₃-C₉ дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксигруппу, -NH₂, -CN или -NO₂; или Q²;

каждый R⁸ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, C₂-C₄ алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁹ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ галогенциклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, -CN, -NO₂, фенил или пиридинил;

R¹⁰ представляет собой H; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогенов;

R¹¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил, C₄-C₇ циклоалкилалкил, C₂-C₇ алкилкарбонил или C₂-C₇ алкоксикарбонил;

R^{12} представляет собой H; Q^3 ; или C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил или C_4-C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^7 ; или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_2 алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C_1-C_2 алкокси-группы;

Q^1 представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 O, до 1 S и до 3 N, где каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^8 ;

каждый Q^2 независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ;

Q^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ; и

n равно 0, 1 или 2

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

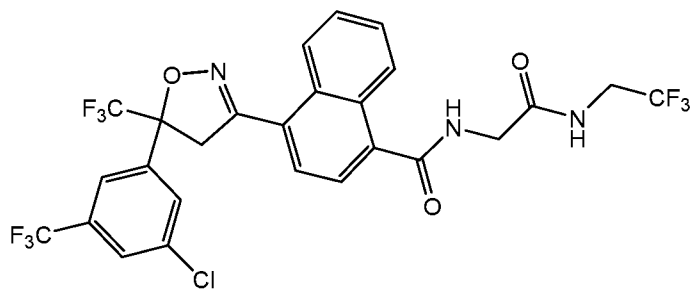
d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего формулу (Ia):



(Ia)

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер;

c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

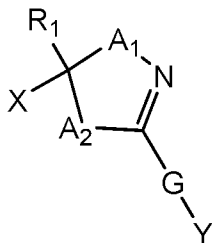
d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (II):



(II)

где:

R₁ представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, R₇S(O)-, R₇S(O)₂-, R₇C(O)-, R₇R₈NC(O)-, R₇OC(O)-, R₇C(O)O-, R₇C(O)NR₈-, -CN или -NO₂;

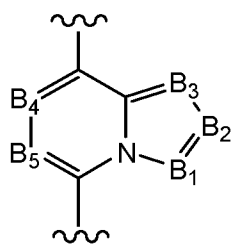
X представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть

незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

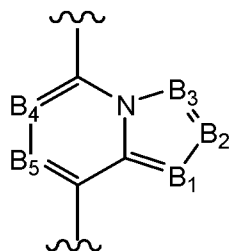
A_1 представляет собой атом кислорода; и

A_2 представляет собой атом кислорода, NR_2 или CR_7R_8 ;

G представляет собой $G-1$ или $G-2$;



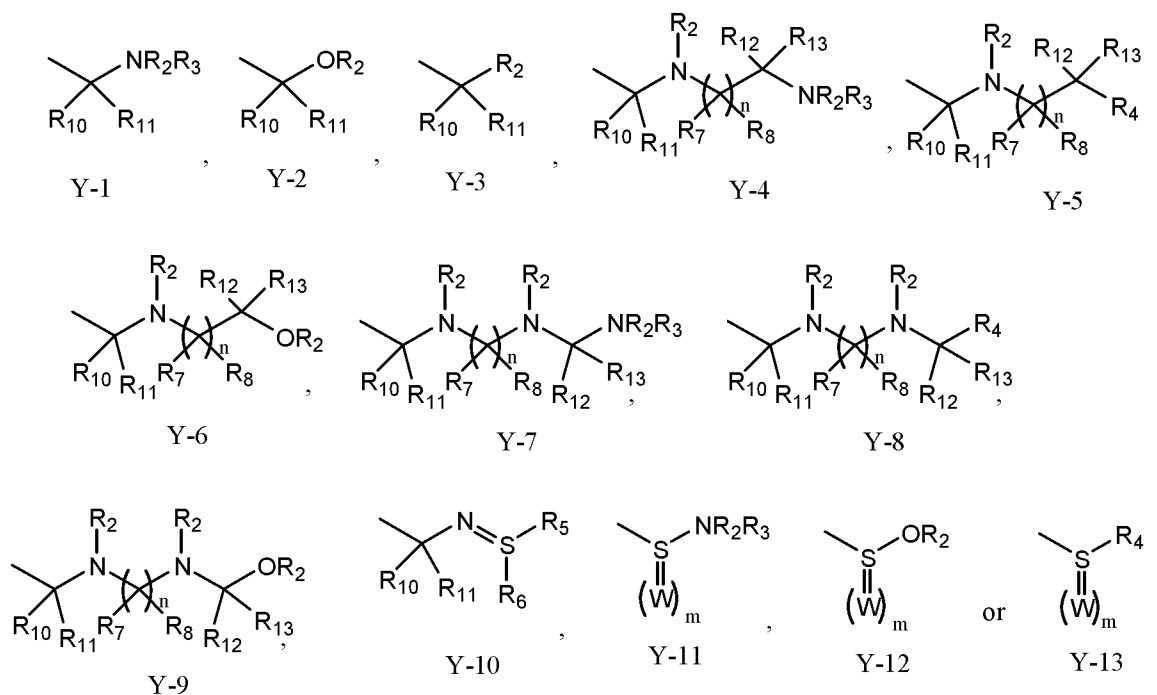
G-1



G-2

B_1 , B_2 , B_3 , B_4 и B_5 независимо представляют собой N или $C-R_9$;

Y представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$; или Y представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, арил, или гетероциклил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$; или Y представляет собой $Y-1$, $Y-2$, $Y-3$, $Y-4$, $Y-5$, $Y-6$, $Y-7$, $Y-8$, $Y-9$, $Y-10$, $Y-11$, $Y-12$ или $Y-13$;



R_2 , R_3 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, $R_{10}S(O)-$, $R_{10}S(O)_2-$, $R_{10}C(O)-$, $R_{10}C(S)-$, $R_{10}R_{11}NC(O)-$, $R_{10}R_{11}NC(S)-$, $R_{10}OC(O)-$;

R_4 , R_5 и R_6 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R_7 и R_8 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил;

R_9 представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$, или алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил; или

R_{10} вместе с R_{11} формируют $=O$, $=S$ или $=NR_2$; или

R_{12} вместе с R_{13} формируют $=O$, $=S$ или $=NR_2$;

W представляет собой O , S или NR_2 ;

n равно 1-4; и

m равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полоксамер;

c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

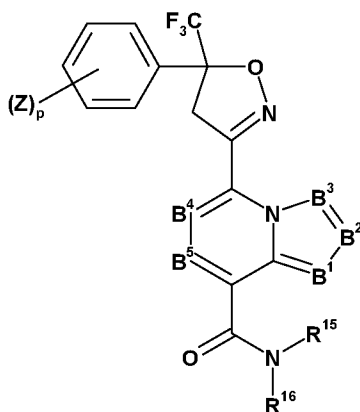
d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъекционный препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий:

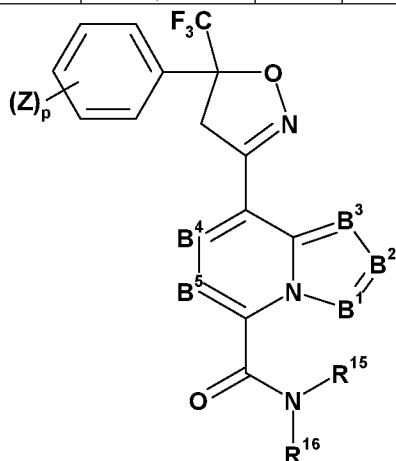
a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулы II-1.001 - II-1.025 и II-2.00 - II-2.018:



Соединения II-1.001 - II-1.025

Соединение	$(Z)_p$	B^5	B^4	B^3	B^2	B^1	R^{15}	R^{16}
1.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CF ₃
1.003	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃
1.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H
1.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.007	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.014	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.015	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃

1.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.017	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.018	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.019	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.023	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.024	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.025	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃



Соединения II-2,001 - II-2,018

Соединение	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶
2.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.003	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.007	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.008	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.009	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.010	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер;

c) необязательно, по меньшей мере один сорастворитель;

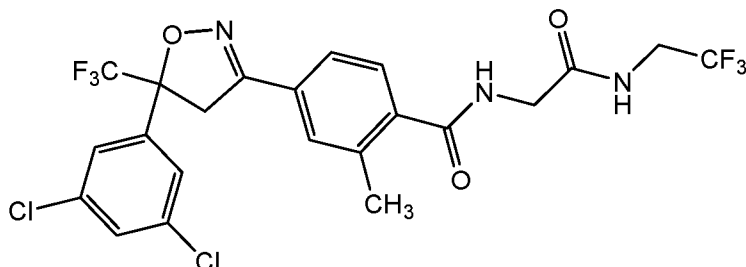
d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего формулу (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

c) необязательно по меньшей мере один соразтворитель;

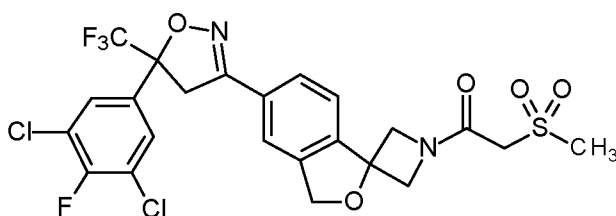
d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий:

iv) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего формулу (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

c) необязательно по меньшей мере один соразтворитель;

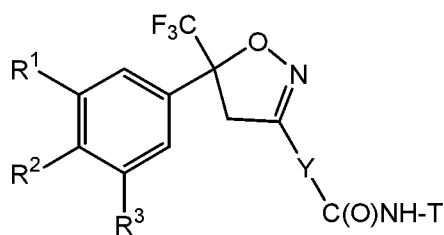
d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий:

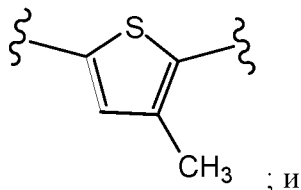
a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (V):



(V)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой H, Cl, F или CF_3 ;

Y представляет собой дирадикальную группу



T представляет собой C_1 - C_6 -алкильную группу, которая является незамещенной или замещена атомом галогена, циано-группой, нитро-группой, амино-группой, гидроксильной группой, C_1 - C_6 -алкокси-группой, C_1 - C_6 -галогеналкокси-группой, C_1 - C_6 -алкилтио-группой, C_1 - C_6 -алкилтио-группой, карбокси-группой, карбамоильной группой или C_2 - C_6 -алканоильной группой, которая может быть незамещенной или замещенной в алкильной части атомом галогена, или его фармацевтически приемлемой соли,

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

d) необязательно, антиоксидант; и

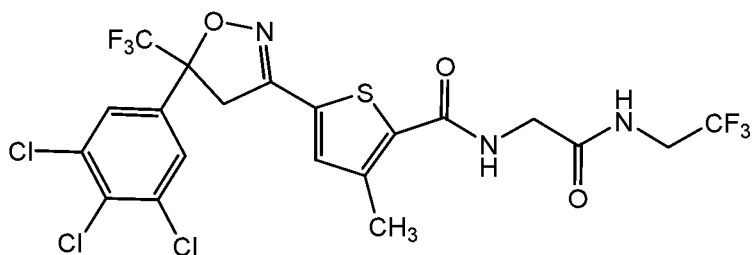
e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения

(профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего формулу (Va):



(Va)

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер;

с) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

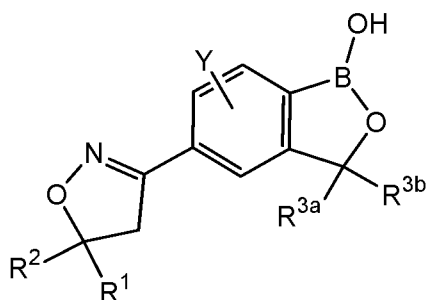
д) необязательно, антиоксидант; и

е) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (VI):



(VI)

где

Y представляет собой атом водорода, фтора, хлора или брома;

R¹ представляет собой фенил, замещенный 2-4 заместителями, выбранными из атома галогена, метила, дифторметила, трифторметила, метокси-группы, трифторметокси-группы или трифторпентокси-группы;

R² представляет собой метил, фторметил, трифторметил или перфторэтил;

R^{3a} и R^{3b} независимо выбраны из атома водорода, метила, этила или фторметила;

или R^{3a} и R^{3b} объединены с атомом водорода, к которому они присоединены, с образованием цикlopентильного кольца или циклогексильного кольца; или его фармацевтически приемлемой соли,

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

c) необязательно по меньшей мере один соразтворитель;

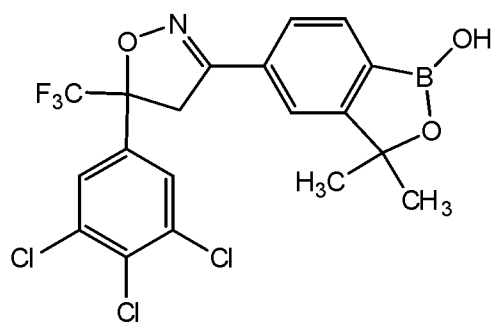
d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащий:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (VIa):



(VIa)

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

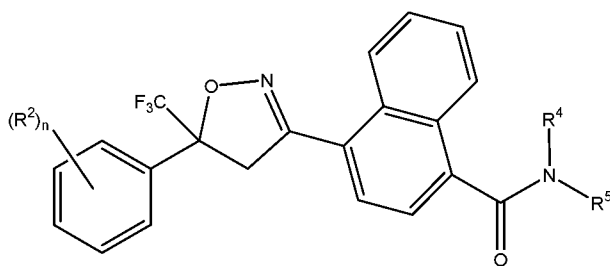
c) необязательно по меньшей мере один соразтворитель;

d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

В другом варианте осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, соответствующего формуле (I), который имеет формулу (Ib):



(Ib)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

R^2 независимо представляет собой атом галогена, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил,

R^4 представляет собой H или C_1-C_6 алкил,

R^5 представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним или больше заместителями R^7 ; и R^7 представляет собой C_2-C_7 алкилкарбонил, C_2-C_7 алкоксикарбонил, C_2-C_7 алкиламинокарбонил, C_3-C_9 диалкиламинокарбонил, C_2-C_7 галогеналкилкарбонил, C_2-C_7 галогеналкоксикарбонил, C_2-C_7 галогеналкиламинокарбонил, C_3-C_9 дигалогеналкиламинокарбонил (например, $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$); и

n равно 0, 1 или 2.

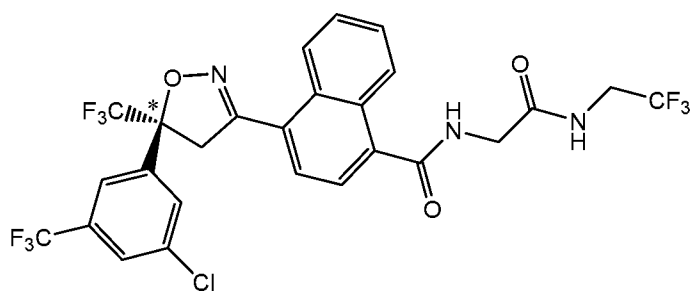
В другом варианте осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (Соединение формулы Ia).

Соединения, имеющие формулу (I) - (VIa), могут существовать в виде стереоизомеров, когда присутствует хиральный центр, и эти индивидуальные стереоизомеры охватываются структурными формулами, изображенными в настоящем тексте. Поэтому в другом варианте осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, имеющего формулу (I), формулу (Ia), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), который обогащен одним энантиомером, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (I) -(VIa), присутствующие в композициях по настоящему изобретению, обогащены одним энантиомером ((S)- или (R)-конфигурации) в соотношении вес/вес по меньшей мере 1,5, по меньшей мере 2, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 10. В другом варианте осуществления, соединения,

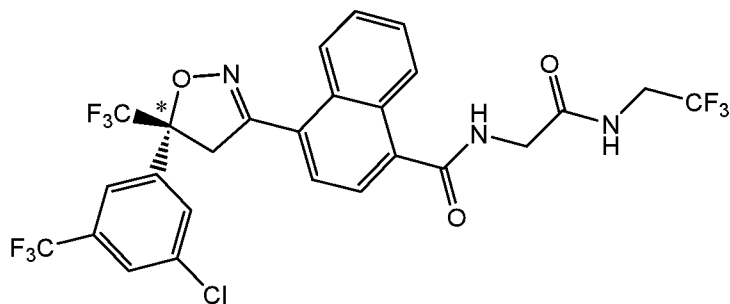
имеющие формулу (I) - (VIa), присутствующие в композициях по настоящему изобретению, представляют собой практически чистые энантимеры.

Способы получения индивидуальных стереоизомеров соединений, имеющих формулу (I) - (VIa) (например, стереоизомеров формулы I-1a и формулы I-1b, изображенных ниже), из содержащих их рацемической смеси хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области. Такие способы включают, например, перекристаллизацию или хиральную хроматографию с применением, например, колонки Chiralpak[®] AD, и способы получения индивидуальных стереоизомеров изоксазолинового соединения можно найти в предшествующем уровне техники (смотри, например, WO 2014/090918 A1, WO 2011/104089 A1 или US 2010/0254959 A1).

Различные стереоизомеры включают энантимеры, диастереомеры и атропоизомеры. Квалифицированному специалисту в данной области понятно, что один стереоизомер может быть более активным и/или проявлять дополнительные благоприятные свойства, в сравнении с другим энантиомером. Кроме того, квалифицированному специалисту в данной области известно, как разделять, обогащать и/или селективно получать стереоизомер описанных в настоящем тексте изоксазолиновых соединений. Изоксазолиновые соединения, имеющие описанную в настоящем тексте формулу (I) - (VIa), содержат хиральный атом углерода в пятичленном изоксазолиновом кольце (отмечен звездочкой (*)); поэтому данные соединения содержат по меньшей мере два возможных стереоизомера (например, энантимеры). Как пример для соединений, имеющих формулу (Ia), два возможных стереоизомера по четвертичному атому углерода показаны как формулы (S)-Ia и (R)-Ia:



(S)-Ia



(R)-Ia

Соединение, имеющее приведенную выше формулу (S)-Ia, имеет (S) конфигурацию по хиральному атому углерода в изоксазолиновом кольце, и соединение, имеющее формулу (R)-Ia, имеет (R) конфигурацию по хиральному атому углерода в кольце.

В одном варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое существенно обогащено одним энантиомером. Под термином «существенно обогащено» подразумевается, что соотношение вес/вес составляет по меньшей мере примерно 1,5 к 1 или выше в пользу целевого энантиомера. В другом варианте осуществления, инъектируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое существенно обогащено (S)-энантиомером. В другом варианте осуществления, инъектируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое существенно обогащено (R)-энантиомером.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описанные композиции содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое обогащено (S)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 2 к 1, (S)-энантиомера к (R)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое обогащено (S)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 5 к 1, (S)-энантиомера к (R)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое обогащено (S)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 10 к 1, (S)-энантиомера к (R)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое представляет собой практически чистый (S)-энантиомер.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описанные композиции содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое обогащено (R)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 2 к 1, (R)-энантиомера к (S)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое обогащено (R)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 5 к 1, (R)-энантиомера к (S)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее

формулу (I), (Ia) или (Ib), которое обогащено (R)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 10 к 1, (R)-энантиомера к (S)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia) или (Ib), которое представляет собой практически чистый (R)-энантиомер.

Изображения молекул, приведенные в настоящем тексте, соответствуют стандартным правилам изображения стереохимии. Для указания стерео-конфигурации, связи, выходящие из плоскости рисунка по направлению к читателю, изображают сплошными клиньями, где широкий конец клина присоединен к атому, возвышающемуся над плоскостью рисунка в направлении читателя. Связи, выходящие из плоскости рисунка по направлению от читателя, изображают пунктирными клиньями, где узкий конец клина присоединен к атому, расположенному дальше от читателя. Линии постоянной ширины означают связи, имеющие противоположное или нейтральное направление относительно связей, показанных сплошными или пунктирными клиньями; линии постоянной ширины означают также связи в молекулах или частях молекул, в которых не предполагается указание конкретной стереоконфигурации.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, более биологически активным энантиомером считают соединение, имеющее формулу I-1a. Формула I-1a имеет (S) конфигурацию по хиральному атому углерода в изоксазолиновом кольце, а формула I-1b имеет (R) конфигурацию по хиральному атому углерода. Аналогично, более биологически активными энантиомерами изоксазолиновых соединений, имеющих Формулу (II) - (VIa), считают соединения с (S)-конфигурацией по хиральному атому углерода в изоксазолиновом кольце. В некоторых вариантах осуществления, изоксазолиновое соединение по настоящему изобретению или композиции, содержащие соединение, обогащенное энантиомером, который проявляют значительную активность *in vitro* и *in vivo* (эутомер) и благоприятный токсикологический профиль, в то время как соединение или композиция, обогащенные другим соответствующим энантиомером, проявляют значительно более низкую активность *in vitro* и *in vivo* (дистомер).

Настоящее изобретение включает рацемические смеси, например, равные количества энантиомеров изоксазолиновых соединений, имеющих формулы (I) - (VIa). Настоящее изобретение включает соединения, имеющие формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которые обогащены одним энантиомером, в сравнении с рацемической смесью. Также включены в настоящее изобретение практически чистые энантиомеры соединений,

имеющих формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa).

В случае энантиомерной обогащенности, один энантиомер присутствует в большем количестве, чем другой, и степень обогащения можно оценить значением энантиомерного избытка ("ee"), который рассчитывают как $(2x-1) \cdot 100\%$, где x это мольная часть доминирующего энантиомера в смеси (например, ee 20% соответствует 60:40 соотношению энантиомеров). В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединения, которые имеют энантиомерный избыток по меньшей мере 50%. В других вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединения, которые имеют энантиомерный избыток более активного изомера по меньшей мере 75%, энантиомерный избыток более активного изомера по меньшей мере 90%, или энантиомерный избыток более активного изомера по меньшей мере 94%. Особо следует отметить энантиомерно чистые варианты осуществления более активного изомера (эутомера).

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде одного или более конформационных изомеров благодаря ограниченному вращению вокруг амидной связи, присоединенной к арильному или гетероарильному кольцу (например, амид, связанный с нафтильной группой в формуле (I)). Настоящее изобретение включает смеси конформационных изомеров. Кроме того, настоящее изобретение включает соединения, которые обогащены одним конформером, в сравнении с другими.

Следует понимать, что помимо соединений, имеющих формулу (Ia), другие изоксазолиновые соединения, имеющие формулу (I), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) и формулу (VIa), тоже будут иметь по меньшей мере два возможных энантиомера как результат присутствия четвертичного атома углерода в изоксазолиновом кольце. Кроме того, некоторые соединения могут содержать другие хиральные центры в одном или больше заместителях.

В одном варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению содержит соединение, имеющее формулу (Ia), которое существенно обогащено одним энантиомером. Под термином «существенно обогащено» подразумевается, что соотношение вес/вес составляет по меньшей мере примерно 1,5 к 1 или выше, в пользу целевого энантиомера. В другом варианте осуществления, инъекционные композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (Ia), которое существенно обогащено (S)-энантиомером. В другом варианте

осуществления, инъектируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (Ia), которое существенно обогащено (R)-энантиомером.

Соответственно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения, описанные композиции содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которое обогащено (S)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 2 к 1, (S)-энантиомера к (R)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которое обогащено (S)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 5 к 1, (S)-энантиомера к (R)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которое обогащено (S)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 10 к 1, (S)-энантиомера к (R)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которое представляет собой практически чистый (S)-энантиомер.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, описанные композиции содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которое обогащено (R)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 2 к 1, (R)-энантиомера к (S)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которое обогащено (R)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 5 к 1, (R)-энантиомера к (S)-энантиомеру, или выше. В другом

варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которое обогащено (R)-энантиомером в соотношении вес/вес по меньшей мере примерно 10 к 1, (R)-энантиомера к (S)-энантиомеру, или выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которое представляет собой практически чистый (R)-энантиомер.

В другом варианте осуществления, инъектируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, описанного в US7,964,204, US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8318757, US 8466115, US 8618126, US 8822466, US8383659, US8853186, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7897630 и U.S. 7951828, полное содержание каждого из которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

В другом варианте осуществления, инъектируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, описанного в WO 2009/02451A2 и WO 2011/075591A1, полное содержание которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

В одном варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 1 до примерно 50% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества. В другом варианте осуществления, описанные композиции содержат от примерно 5 до примерно 50% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат от примерно 5 до примерно 40% (вес/об) или от примерно 5 до примерно 30% (вес/об)

изоксазолинового действующего вещества. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат от примерно 5 до примерно 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества. В другом варианте осуществления, описанные композиции могут содержать от примерно 10 до примерно 50% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества. В другом варианте осуществления, описанные композиции могут содержать от примерно 10 до примерно 40% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 15% до примерно 40% (вес/об), от примерно 10% до примерно 35% (вес/об) или от примерно 15% до примерно 30% (вес/об) изоксазолинового соединения.

В одном варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 1% до примерно 70% (вес/об) сорастворителя или смеси сорастворителей. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 1% до примерно 60% (вес/об) сорастворителя или смеси сорастворителей. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 1% до примерно 50% (вес/об) сорастворителя или смеси сорастворителей. В другом варианте осуществления, описанные композиции могут содержать от примерно 5% до примерно 50% (вес/об), от примерно 5% до примерно 40% (вес/об), или от примерно 5% до примерно 35% (вес/об) сорастворителя или смеси сорастворителей.

В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01% до примерно 10% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смесей. В других вариантах осуществления, описанные композиции могут содержать от примерно 0,01% до примерно 5% (вес/об), от примерно 0,1% до примерно 10% (вес/об), или от примерно 0,1% до примерно 5% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смесей.

В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01% до примерно 3% (вес/об) антиоксиданта. В других вариантах осуществления, описанные композиции могут содержать от примерно 0,01% до примерно 2% (вес/об) антиоксиданта.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты длительного действия для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно 15 - 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных выше в вариантах

осуществления (например, соединение формулы I-VIa);

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полоксамер;

c) необязательно, примерно от 5% до 70% (вес/об) соразтворителя или смеси соразтворителей, который представляет собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;

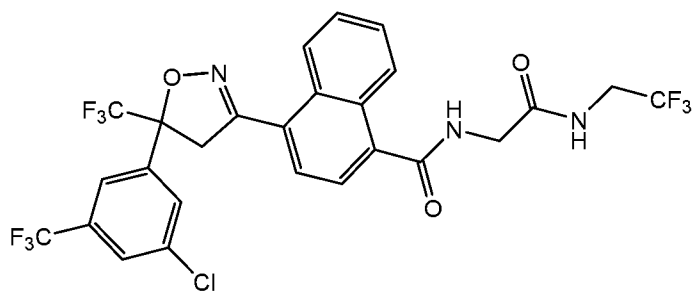
d) необязательно, примерно от 0,01% до примерно 2,0% (вес/об) антиоксиданта; и

e) необязательно, от примерно 0,01% до примерно 5,0% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смесей,

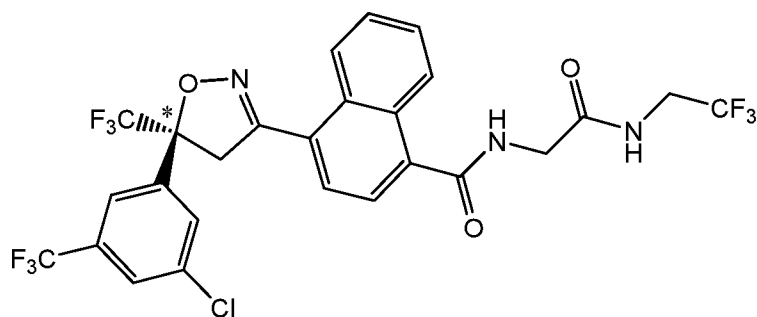
где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой полоксамер, и где полоксамер присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

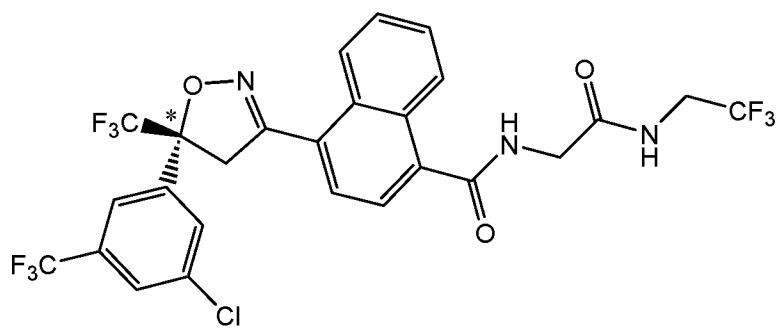
a) примерно 10 - 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных выше в вариантах осуществления (например, соединение имеющего формулы I-VIa), такое как соединение, имеющее формулу:



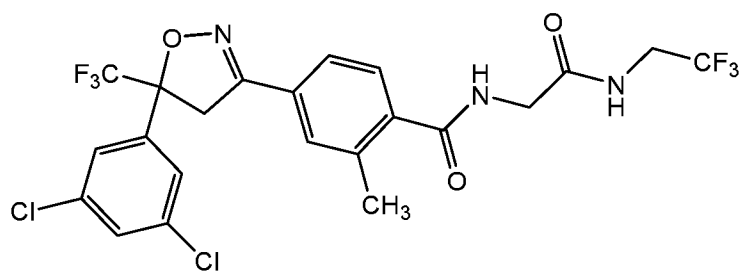
(Ia)



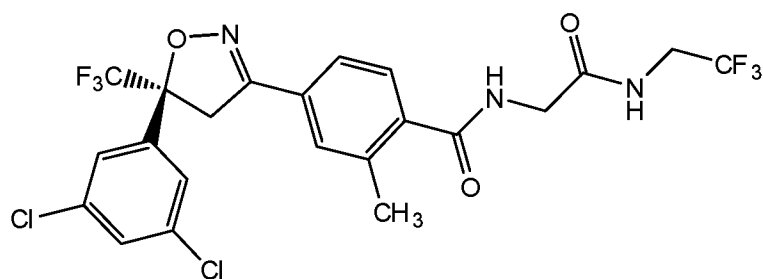
(S)-(Ia)



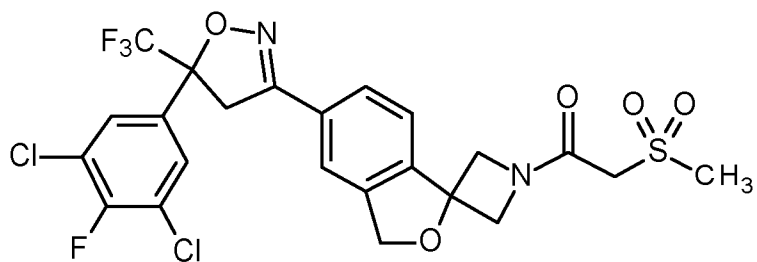
(R)-(Ia)



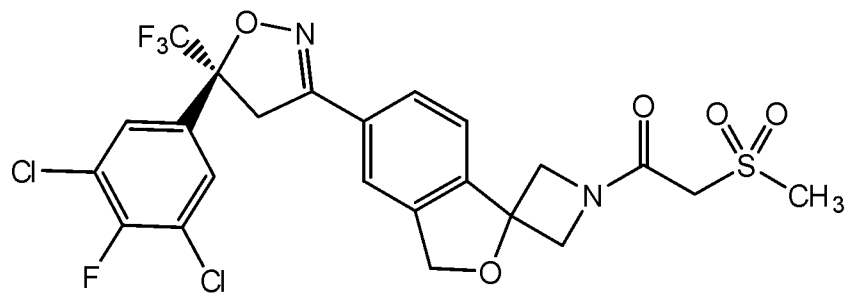
(III)



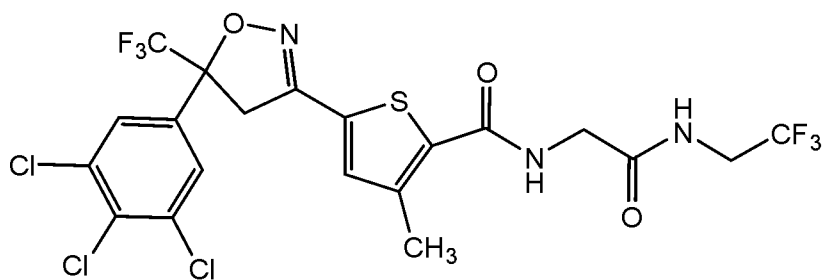
(S)-(III)



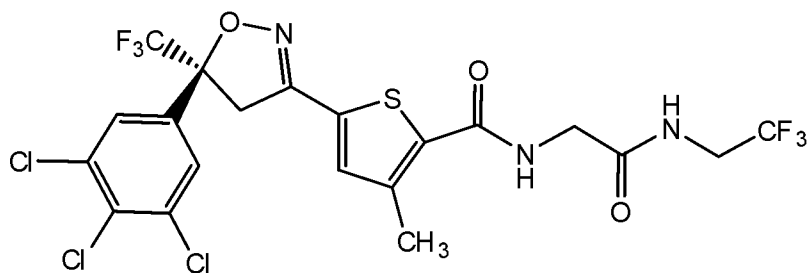
(IV)



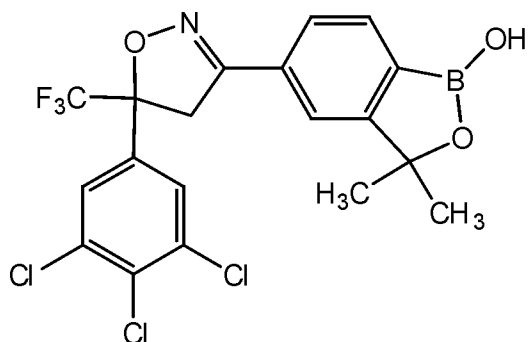
(S)-(IV)



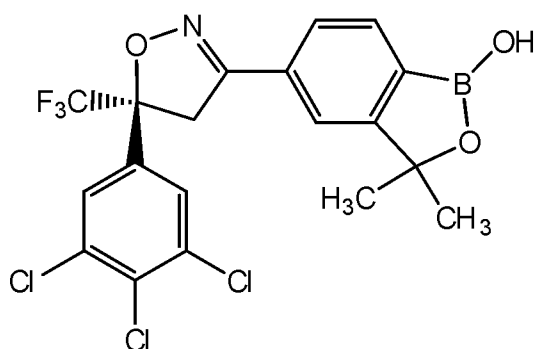
(Va)



(S)-(Va)



(VIa)



(S)-(VIa)

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер;

c) необязательно, примерно от 5% до примерно 70% (вес/об) соразтворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола, изопропанола, жидкого полиэтиленгликоля (например, PEG 400), или смеси любых из перечисленных компонентов;

d) необязательно, примерно от 0,01% до примерно 2,0% (вес/об) антиоксиданта; и

е) необязательно, от примерно 0,01% до примерно 5,0% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смесей;

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъектируемой композиции длительного действия, представляет собой поллоксамер, и где поллоксамер присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой инъектируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий главным образом из следующих компонентов:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных выше в вариантах осуществления (например, соединение, имеющее формулы I-VIa), и необязательно по меньшей мере одного дополнительного действующего вещества, описанного в настоящем тексте;

b) поллоксамер;

с) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;

d) необязательно, антиоксидант; и

е) необязательно, по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая добавка, вспомогательное вещество или их смеси.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой инъектируемый препарат длительного действия для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий из следующих компонентов:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных выше в вариантах осуществления (например, соединение, имеющее формулы I-VIa), и необязательно по меньшей мере одного дополнительного действующего вещества, описанного в настоящем тексте;

b) поллоксамер;

с) по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;

d) необязательно, антиоксидант; и

е) необязательно, по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая добавка, вспомогательное вещество или их смеси.

В настоящем описании и в формуле изобретения такие термины, как «содержит», «содержащий», «имеющий» и тому подобные, имеют значения, предписанные им в Патентном законодательстве США, т.е. могут означать «включает» «включая» и тому подобные; термины «состоит главным образом из» и «состоящий главным образом из» также имеют значение, предписанное в патентном законодательстве, и данные термины являются неисключающими, допуская присутствие большего, чем перечислено, при условии, что основные или новые характеристики того, что перечислено, не меняются вследствие присутствия большего, чем перечислено, но исключая варианты, известные в предшествующем уровне техники. Термин «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанные в формулировке.

Определения

Применяемые в настоящем тексте термины имеют общепринятое в данной области значение, если не указано иное. Органические фрагменты, указанные в определениях переменных, присутствующих в формуле (I), являются – как термин «галоген» – собирательными терминами для списков отдельных членов групп. Приставка C_n-C_m в каждом случае указывает возможное число атомов углерода в группе.

Термин «животное» применяется в настоящем тексте для включения всех млекопитающих, птиц и рыб, а также включает всех позвоночных животных. Животные включают (но не ограничиваются только ими) кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, коров, оленей, коз, лошадей, лам, свиней, овец и яков. Они также включают отдельное животное на всех стадиях развития, включая эмбриональную и внутриутробную стадии. В некоторых вариантах осуществления, «животное» означает животных, не являющихся людьми.

Термин «практически чистый» применяется в настоящем тексте для указания того, что соединение или энантиомер имеет чистоту по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 98%, или выше.

Термин «алкил» относится к насыщенным линейным, разветвленным, циклическим, первичным, вторичным или третичным углеводородам, включая углеводороды, содержащие от 1 до 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления, алкильные группы включают C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 или C_1-C_4 алкильные группы. Примеры C_1-C_{10} алкилов включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил,

2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, гептил, октил, 2-этилгексил, нонил и децил, и их изомеры. C₁-C₄-алкил означает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил.

Циклические алкильные группы или “циклоалкил”, которые охватываются термином «алкил», включают группы с 3-10 атомами углерода, содержащие один или несколько конденсированных циклов. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкильные группы включают C₄-C₇ или C₃-C₄ циклические алкильные группы. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

Описанные в настоящем документе алкильные группы могут быть незамещенными или замещены одним или более фрагментами, выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, гидроксила, карбоксила, ацила, ацилокси-группу, амино-группу, алкил- или диалкиламино-группу, амидо, ариламино-группу, алкокси-группу, арилокси-группу, нитро, циано, азидо, тиола, имино, сульфокислоты, сульфата, сульфонила, сульфанила, сульфинила, сульфоамила, сложного эфира, фосфонила, фосфинила, фосфорила, фосфина, тио-сложного эфира, тио-простого эфира, галогенангидрида, ангидрида, оксима, гидразина, карбамата, фосфокислоты, фосфата, фосфоната или любой другой возможной функциональной группы, которая не подавляет биологическую активность соединений по настоящему изобретению, в незащищенном или при необходимости защищенном виде, как известно квалифицированным специалистам в данной области техники, например, как описано в книге Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley и Sons, Third Edition, 1999, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Термины, включающие термин “алкил”, такие как “алкилциклоалкил”, “циклоалкилалкил”, “алкиламино-группа” или “диалкиламино-группа” следует понимать как содержащие алкильную группу, определение которой дано выше, связанную с другой функциональной группой, где указанная группа связана с остальной частью соединения через последнюю из перечисленных групп, как будет понятно квалифицированному специалисту в данной области.

Термин «алкенил» относится к линейным и разветвленным углеродным цепям, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления, алкенильные группы могут включать C₂-C₂₀ алкенильные группы. В других вариантах осуществления, «алкенил» включает C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ или C₂-C₄ алкенильные группы. В одном варианте алкенила, число двойных связей

составляет 1-3, в другом варианте алкенила число двойных связей равно одному или двум. Другие количества двойных связей углерод-углерод и атомов углерода также входят в определение данного термина, в зависимости от расположения алкенильного фрагмента в молекуле. “C₂-C₁₀-алкенильные” группы могут содержать больше одной двойной связи в цепи. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метил-этенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил; 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 3-метил-1-бутенил, 1-метил-2-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 3-метил-3-бутенил, 1,1-диметил-2-пропенил, 1,2-диметил-1-пропенил, 1,2-диметил-2-пропенил, 1-этил-1-пропенил, 1-этил-2-пропенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 4-метил-1-пентенил, 1-метил-2-пентенил, 2-метил-2-пентенил, 3-метил-2-пентенил, 4-метил-2-пентенил, 1-метил-3-пентенил, 2-метил-3-пентенил, 3-метил-3-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 2-метил-4-пентенил, 3-метил-4-пентенил, 4-метил-4-пентенил, 1,1-диметил-2-бутенил, 1,1-диметил-3-бутенил, 1,2-диметил-1-бутенил, 1,2-диметил-2-бутенил, 1,2-диметил-3-бутенил, 1,3-диметил-1-бутенил, 1,3-диметил-2-бутенил, 1,3-диметил-3-бутенил, 2,2-диметил-3-бутенил, 2,3-диметил-1-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 2,3-диметил-3-бутенил, 3,3-диметил-1-бутенил, 3,3-диметил-2-бутенил, 1-этил-1-бутенил, 1-этил-2-бутенил, 1-этил-3-бутенил, 2-этил-1-бутенил, 2-этил-2-бутенил, 2-этил-3-бутенил, 1,1,2-триметил-2-пропенил, 1-этил-1-метил-2-пропенил, 1-этил-2-метил-1-пропенил и 1-этил-2-метил-2-пропенил.

Термин «алкинил» относится к линейным и разветвленным углеродным цепям, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В одном варианте алкинила, число тройных связей составляет 1-3; в другом варианте алкинила число тройных связей равно одному или двум. В некоторых вариантах осуществления, алкинильные группы включают C₂-C₂₀ алкинильные группы. В других вариантах осуществления, алкинильные группы могут включать C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ или C₂-C₄ алкинильные группы. Другие количества тройных связей углерод-углерод и атомов углерода также входят в определение данного термина, в зависимости от расположения алкинильного фрагмента в молекуле. “C₂-C₁₀-алкинил” при использовании в настоящем тексте относится к линейным или разветвленным ненасыщенным углеводородным группам, содержащим от 2 до 10 атомов углерода и содержащим по меньшей мере одну тройную связь, таким как этинил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, н-бут-1-ин-1-ил, н-бут-1-ин-3-ил, н-бут-1-ин-4-ил, н-бут-2-ин-1-ил, н-пент-1-ин-1-ил, н-пент-1-ин-3-ил, н-пент-1-

ин-4-ил, н-пент-1-ин-5-ил, н-пент-2-ин-1-ил, н-пент-2-ин-4-ил, н-пент-2-ин-5-ил, 3-метилбут-1-ин-3-ил, 3-метилбут-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-1-ил, н-гекс-1-ин-3-ил, н-гекс-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-5-ил, н-гекс-1-ин-6-ил, н-гекс-2-ин-1-ил, н-гекс-2-ин-4-ил, н-гекс-2-ин-5-ил, н-гекс-2-ин-6-ил, н-гекс-3-ин-1-ил, н-гекс-3-ин-2-ил, 3-метилпент-1-ин-1-ил, 3-метилпент-1-ин-3-ил, 3-метилпент-1-ин-4-ил, 3-метилпент-1-ин-5-ил, 4-метилпент-1-ин-1-ил, 4-метилпент-2-ин-4-ил или 4-метилпент-2-ин-5-ил и т.п.

Термин “галогеналкил” относится к алкильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена. Например, C₁-C₄-галогеналкил включает (но не ограничивается только ими) хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, пентафторэтил и т.п.

Термин “галогеналкенил” относится к алкенильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена.

Термин “галогеналкинил” относится к алкинильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена.

Термин “алкокси” относится к группе алкил-О-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термины “алкенилокси”, “алкинилокси”, “галогеналкокси”, “галогеналкенилокси”, “галогеналкинилокси”, “циклоалкокси”, “циклоалкенилокси”, “галогенциклоалкокси” и “галогенциклоалкенилокси” относятся к группам алкенил-О-, алкинил-О-, галогеналкил-О-, галогеналкенил-О-, галогеналкинил-О-, циклоалкил-О-, циклоалкенил-О-, галогенциклоалкил-О- и галогенциклоалкенил-О-, соответственно, где алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогенциклоалкил и галогенциклоалкенил имеют указанные выше значения. Примеры C₁-C₆-алкокси включают (но не ограничиваются только ими) метокси, этокси, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, н-бутокси, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, н-пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, н-гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокси, 1,2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-этилбутокси, 2-этилбутокси, 1,1,2-триметилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-этил-1-метилпропокси, 1-этил-2-метилпропокси и т.п.

Термин “алкилтио” относится к группе алкил-S-, где алкил имеет указанное выше

значение. Аналогично, термины “галогеналкилтио”, “циклоалкилтио” и т.п. относятся к группам галогеналкил-S- и циклоалкил-S-, где галогеналкил и циклоалкил имеют указанные выше значения.

Термин “алкилсульфинил” относится к группе алкил-S(O)-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин “галогеналкилсульфинил” относится к группе галогеналкил-S(O)-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термин “алкилсульфонил” относится к группе алкил-S(O)₂-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин “галогеналкилсульфонил” относится к группе галогеналкил-S(O)₂-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термины «алкиламино» и «диалкиламино» относятся к группам алкил-NH- и (алкил)₂N-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин “галогеналкиламино” относится к группе галогеналкил-NH-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термины “алкилкарбонил”, “алкоксикарбонил”, “алкиламинокарбонил” и “диалкиламинокарбонил” относятся к группам алкил-C(O)-, алкокси-C(O)-, алкиламино-C(O)- и диалкиламино-C(O)-, где алкил, алкокси, алкиламино и диалкиламино имеют указанные выше значения. Аналогично, термины “галогеналкилкарбонил”, “галогеналкоксикарбонил”, “галогеналкиламинокарбонил” и “дигалогеналкиламинокарбонил” относятся к группам галогеналкил-C(O)-, галогеналкокси-C(O)-, галогеналкиламино-C(O)- и дигалогеналкиламино-C(O)-, где галогеналкил, галогеналкокси, галогеналкиламино и дигалогеналкиламино имеют указанные выше значения.

Термин “арил” относится к одновалентной карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, имеющей один цикл или несколько конденсированных циклов. В некоторых вариантах осуществления, арильные группы включают C₆-C₁₀ арильные группы. Арильные группы включают (но не ограничиваются только ими) фенил, бифенил, нафтил, тетрагидронафтил, фенилциклопропил и инданил. Арильные группы могут быть незамещенными или быть замещены одним или более заместителями, выбранными из следующих: атом галогена, циано-группа, нитро-группа, гидроксигруппа, меркапто-группа, амино-группа, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкокси-группа, алкенилокси-группа, алкинилокси-группа, галогеналкокси-группа, галогеналкенилокси-группа, галогеналкинилокси-группа, циклоалкокси-группа, циклоалкенилокси-группа, галогенциклоалкокси-группа, галогенциклоалкенилокси-группа, алкилтио-группа, галогеналкилтио-группа, циклоалкилтио-группа,

галогенциклоалкилтио-группа, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинил-сульфинил, галогеналкилсульфинил, галогеналкенилсульфинил, галогеналкинилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, галогеналкил-сульфонил, галогеналкенилсульфонил, галогеналкинилсульфонил, алкиламино-группа, алкениламино-группа, алкиниламино-группа, ди(алкил)амино-группа, ди(алкенил)-амино-группа, ди(алкинил)амино-группа или триалкилсилил.

Термины “аралкил” или “арилалкил” относятся к арильной группе, которая связана с остальной частью соединения через дирадикальный алкиленовый мостик, $(-CH_2-)_n$, где n равно 1-12 и где “арил” имеет указанное выше значение.

Термин «гетероарил» относится к одновалентной ароматической группе, содержащей 1 - 15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, содержащей один или более гетероатомов кислорода, азота и серы в цикле, предпочтительно 1 - 4 гетероатома или 1 - 3 гетероатома. Гетероатомы азота и серы опционально могут быть окислены. Такие гетероарильные группы могут иметь один цикл (например, пиридил или фурил) или несколько конденсированных циклов, при условии, что точка присоединения находится на атоме гетероарильного цикла. Предпочтительные гетероарилы включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, пирролил, индолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фуранил, тиофенил, фурил, пирролил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, бензофуранил и бензотиофенил. Гетероарильные циклы могут быть незамещенными или замещены одним или более фрагментами, определенными выше для термина «арил».

Термины «гетероциклил», «гетероциклический» или «гетероцикло» относятся к полностью насыщенным или ненасыщенным циклическим группам, например, 3–7-членным моноциклическим или 4–7-членным моноциклическим, 7-11-членным бициклическим или 10-15-членным трициклическим системам, которые могут содержать по меньшей мере один гетероатом в цикле, содержащем по меньшей мере один атом углерода. Каждый цикл гетероциклической группы, содержащий гетероатом, может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы, где гетероатомы азота и серы опционально могут быть окислены, и гетероатомы азота опционально могут быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена по любому гетероатому или атому углерода в цикле или в циклической системе, и может быть незамещенной или замещенной одним или больше заместителями, как описано выше для арильных групп.

Примеры моноциклических гетероциклических групп включают (но не

ограничиваются только ими) пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил, триазолил, триазинил и т.п.

Примеры бициклических гетероциклических групп включают (но не ограничиваются только ими) индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензодиоксилил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, тетра-гидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-б]пиридинил] или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), тетрагидрохинолинил и т.п.

Примеры трициклических гетероциклических групп включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

Термин «галоген» означает атомы фтора, хлора, брома и иода. Обозначение «галоген» (например, как в термине «галогеналкил») относится ко всем степеням замещения от однократного замещения до пергалоген-замещения (например, можно проиллюстрировать для метила: хлорметил (-CH₂Cl), дихлорметил (-CHCl₂), трихлорметил (-CCl₃)).

Под термином “обогащенный” подразумевается, что соотношение вес/вес составляет по меньшей мере примерно 1,05 или выше в пользу энантиомера, который проявляет значительную активность *in vitro* и *in vivo* (эутомер).

Стереоизомеры и полиморфные формы

Специалистам в данной области понятно, что некоторые соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут существовать и быть выделенными в виде оптически активных и рацемических форм. Соединения, имеющие один или более хиральных центров, такие как описанные выше соединения, имеющие формулы от (I) до (VIa), включая таковой на атоме серы, могут присутствовать в виде единственных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Например, хорошо известно, что сульфоксидные соединения могут быть оптически

активными и могут существовать в виде отдельных энантиомеров или рацемических смесей. Кроме того, соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут включать один или больше хиральных центров, которые приводят к существованию теоретического числа оптически активных изомеров. Там, где соединения в составе композиций по настоящему изобретению включают n хиральных центров, соединения могут иметь до 2^n оптических изомеров. Настоящее изобретение охватывает частные энантиомеры или диастереомеры каждого соединения, а также смеси различных энантиомеров и/или диастереомеров соединений по настоящему изобретению, которые обладают полезными свойствами, описанными в настоящем документе. Кроме того, настоящее изобретение охватывает композиции, содержащие один или больше конформационных изомеров (например, ротамеров), а также смеси конформационных изомеров. Конформационные изомеры изоксазолиновых соединений могут образовываться в результате затруднения вращения вокруг амидной связи, присоединенной к арильному или гетероарильному кольцу (например, амидная связь, присоединенная к нафтильной группе в формуле (I)). Оптически активные формы могут быть получены, например, путем разделения рацемических форм методами селективной кристаллизации, синтеза из оптически активных предшественников, хирального синтеза, хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы или с помощью ферментативного разделения.

Кроме того, соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут существовать в виде гидратов или сольватов, в которых определенные стехиометрические количества воды или растворителя ассоциированы с молекулой в кристаллической форме. Композиции по настоящему изобретению могут включать гидраты и сольваты действующих веществ. В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению могут включать до 15% (вес/вес), до 20% (вес/вес) или до 30% (вес/вес) определенной твердой формы.

Соли

Также в объем настоящего изобретения входят соли описанных в настоящем тексте соединений с кислотами и основаниями, в тех случаях, где это возможно.

Термин "соль с кислотой" охватывает соли соединений со всеми фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими кислотами. Неорганические кислоты включают минеральные кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, такие как бромистоводородная кислота и хлористоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и азотная кислота. Органические кислоты включают все фармацевтически приемлемые алифатические, алициклические и ароматические карбоновые кислоты,

дикарбоновые кислоты, трикарбоновые кислоты и жирные кислоты. В одном варианте, кислоты представляют собой линейные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные C₁-C₂₀ алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно замещены галогенами или гидроксильными группами, или C₆-C₁₂ ароматические карбоновые кислоты. Примерами таких кислот являются угольная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, изопропионовая кислота, валериановая кислота, α-гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота и молочная кислота, хлоруксусная кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота и салициловая кислота. Примеры дикарбоновых кислот включают щавелевую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту и малеиновую кислоту. Примером трикарбоновой кислоты является лимонная кислота. Жирные кислоты включают все фармацевтически приемлемые насыщенные или ненасыщенные алифатические или ароматические карбоновые кислоты, содержащие от 4 до 24 атомов углерода. Примеры включают масляную кислоту, изомасляную кислоту, втор-бутановую кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту и фенилстеариновую кислоту. Другие кислоты включают глюконовую кислоту, глюкогоптоновую кислоту и лактобионовую кислоту.

Термин “соли с основаниями” охватывает соли соединений со всеми фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими основаниями, включая гидроксиды, карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов или щелочно-земельных металлов. Соли, сформированные с такими основаниями, включают, например, соли щелочных или щелочно-земельных металлов, включая (но не ограничиваясь только ими) соли лития, натрия, калия, магния или кальция. Соли, сформированные с органическими основаниями, включают соли с общеизвестными углеводородными и гетероциклическими аминами, которые включают, например, соли аммония (NH₄⁺), соли алкил- и диалкиламмония, и соли с циклическими аминами, такие как соли морфолина и пиперидина.

В другом варианте осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере одним другим действующим веществом. В одном варианте осуществления, инъеклируемые композиции длительного действия содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (I) - (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с по меньшей мере одним другим

действующим веществом, обладающим системной активностью.

В композициях по настоящему изобретению можно применять дополнительные ветеринарно/фармацевтически активные ингредиенты. В некоторых вариантах осуществления, дополнительные действующие вещества могут включать (но не ограничиваются только ими) акарициды, противогельминтные средства, противопаразитные средства и инсектициды. Противопаразитные средства могут включать эктопаразителицидные и/или эндопаразителицидные средства.

Ветеринарные фармацевтические средства, которые можно вводить в состав композиций по настоящему изобретению, хорошо известны в данной области техники (см., например, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) или The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)) и включают (но не ограничиваются только ими) акарбозу, ацепромазина малеат, ацетаминофен, ацетазоламид, ацетазоламид натрий, уксусную кислоту, ацетогидроксамовую кислоту, ацетилцистеин, ацитрецин, ацикловир, албендазол, албутерол сульфат, алфентанил, аллопуринол, алпрозолам, альтреногест, амантадин, амикацин сульфат, аминокaproновую кислоту, аминопентамида гидросульфат, аминифиллин/теофиллин, амиодарон, амитриптилин, амлодипина безилат, хлорид аммония, молибденат аммония, амоксициллин, клавуланат калия, амфотрецин В дезоксихолат, амфотрецин В на липидной основе, ампициллин, ампролиум, антациды (для перорального применения), антивенин, апоморфион, апрамицина сульфат, аскорбиновую кислоту, аспрагиназу, аспирин, атенолол, атипамезол, атракурия безилат, атропина сульфат, аурнофин, ауротиоглюкозу, азаперон, азатиоприн, азитромицин, баклофен, барбитураты, беназеприл, бетаметазон, болденона ундециленат, бромиды, бромокриптина мезилат, буденозид, бупренорфин, буспирон, бусульфат, буторфанола тартрат, каберголин, кальцитонин лососевых рыб, кальцитрол, соли кальция, каптоприл, карбенициллин инданил натрий, карбимазол, карбоплатин, карнитин, карпрофен, карведилол, цефадроксил, цефазолин натрий, цефиксим, клорсулон, цефоперазон натрий, цефотаксим натрий, цефотетан динатрий, цефокситин натрий, цефподоксим проксетил, цефтазидим, цефтиофур натрий, цефтиофур, цефтиаксон натрий, цефалексин, цефалоспорины, цефапирин, активированный уголь, хлорамбуцил, хлорамфеникол, хлордиазэпоксид, хлордиазэпоксид +/- клидиниум бромид, хлортиазид, хлорфенирамина малеат, хлорпромазин, хлорпропамид, хлортетрациклин, хорионический гонадотропин (ХГЧ), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цисаприд, цисплатин, цитратные соли, кларитромицин, клемастина фумарат, кленбутерол, клиндамицин, клофазимин, кломипрамин, клаоназепам, клонидин, клопростенол натрий, клоразепат дикалий,

кlorсулон, клоксациллин, кодеина фосфат, колхицин, кортикотропин (АКТГ), косинтропин, циклофосфамид, циклоспорин, циклогептадин, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин/актиномицин D, далтепарин натрий, даназол, дантролен натрий, дапсон, декохинат, дефероксамина мезилат, деракоксиб, деслорелина ацетат, десмопрессина ацетат, дезоксикортикостерона пивалат, детомидин, дексаметазон, декспантенол, декстраазоксан, декстран, диазепам, диазоксид (перорально), дихлорфенамид, диклофенак натрий, диклоксациллин, диэтилкарбамазина цитрат, диэтилстилбестрол (DES), дифлоксацин, дигоксин, дигидротахистерол (DHT), дилтиазем, дименгидринат, димеркапрол/BAL, диметилсульфоксид, динопрост трометамин, дифенилгидрамин, дисопирамида фосфат, добутамин, докузат/DSS, доласетрона мезилат, домперидон, допамин, дорамектин, доксапрам, докsepин, доксорубин, доксициклин, эдетат кальция динатрия, кальция ЭДТА, эдрофония хлорид, эналаприл/эналаприлат, эноксапарин натрий, энрофлоксацин, эфедрин сульфат, эпинефрин, эпоетин/эритропоетин, эприномектин, эспипрантел, эритромицин, эсмолол, эстрадиол ципионат, этакриновую кислоту/этакринат натрия, этанол (спирт), этидронат натрия, этодолак, этомидат, средства для эвтаназии с пентобарбиталом, фамотидин, жирные кислоты (незаменимые/омега), фелбамат, фентанил, сульфат железа, филграстин, финастерид, фипронил, флорфеникол, флуконазол, флуцитозин, флудрокортизона ацетат, флумазенил, флуметазон, флуниксин меглумин, фторурацил (5-FU), флуоксетин, флутиказона пропионат, флувоксамина малеат, фомепизол (4-MP), фуразолидон, фуросемид, габапентин, гемцитабин, гентамицин сульфат, глимепирид, глипизид, глюкогон, глюкокортикоидные средства, глюкозамин/хондроитин сульфат, глутамин, глибурид, глицерин (перорально), гликопирролат, гонадорелин, гриссеофульвин, гвайфенезин, галотан, гемоглобин глутамер-200 (оксиглобин®), гепарин, гидроксиэтилкрахмал, гиалуронат натрия, гидразалин, гидрохлортиазид, гидрокодона битартрат, гидрокортизон, гидроморфон, гидроксимочевину, гидроксизин, ифосфамид, имидаклоприд, имидокарб дипропионат, импенем-циластатин натрий, имипрамин, инамринон лактат, инсулин, интерферон альфа-2a (человеческий рекомбинантный), иодид (натрия/калия), ипекак (сироп), иподат натрия, декстран железа, изофлуран, изопротеренол, изотретиноин, изокссуприн, итраконазол, ивермектин, каолин/пектин, кетамин, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак трометамин, лактулозу, левпролид, левамизол, левитирацетам, левотироксин натрий, лидокаин, линкомицин, лиотиронин натрий, лизиноприл, ломустин (CCNU), луфенурон, лизин, магний, маннит, марбофлоксацин, мехлорэтамин, меклизин, меклофенамовую кислоту, медетомидин, среднепочечные триглицериды, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, меларсомин, мелатонин, мелоксикан, мелфалан, меперидин,

меркаптопурин, меропенем, метформин, метадон, метазоламид, метенамина манделат/гиппурат, метимазол, метионин, метокарбамол, метогекситал натрий, метотрексат, метоксифлуран, метиленовый синий, метилфенидат, метилпреднизолон, метоклопрамид, метопролол, метронидаксол, мексилетин, миболерлон, мидазолам, милбемицин оксим, минеральное масло, миноциклин, мисопростол, митотан, митоксантрон, морфина сульфат, моксидектин, налоксон, мандролон деканоат, напроксен, наркотические (опиатные) агонистические анальгетики, неомицина сульфат, неостигмин, ниацинамид, нитазоксанид, нитенпирам, нитрофурантоин, нитроглицерин, нитропруссид натрия, низатидин, новобиоцин натрий, нистатин, октреотида ацетат, олсалазин натрий, омепрозол, ондансетрон, опиатные противодиарейные средства, орбифлоксацин, оксациллин натрий, оксазепам, оксibuтинин хлорид, оксиморфон, окситетрациклин, окситоцин, памидронат динатрия, панкреплипазу, панкурония бромид, паромомицина сульфат, парозетин, пеницилламин, общеизвестные пенициллины, пенициллин G, пенициллин V калий, пентазоцин, пентобарбитал натрий, пентосан полисульфат натрия, пентоксифиллин, перголида мезилат, фенобарбитал, феноксibenзамин, фенилбутазон, фенилэфрин, фенилпропаноламин, фенитоин натрий, феромоны, парентеральный фосфат, фитонадион/витамин K-1, пимобендан, пиперазин, пирлимицин, пироксикам, полисульфатированный гликозамингликан, поназурил, хлорид калия, пралидоксим хлорид, празосин, преднизолон/преднизон, примидон, прокаинамид, прокарбазин, прохлорперазин, пропантелина бромид, инъекцию пропионовой бактерии акне, пропофол, пропранолол, протамина сульфат, псевдоэфедрин, объемное слабительное из подорожника, пиридостигмина бромид, пириламины малеат, приметамин, хинакрин, хинидин, ранитидин, рифампин, s-аденозил-метионин (SAMe), физраствор/гиперосмотическое слабительное, селамектин, селегилин/l-депренил, сертралин, севеламер, севофлуран, силимарин/расторопша, бикарбонат натрия, полистиролсульфонат натрия, стибоглюконат натрия, сульфат натрия, тиосульфат натрия, соматотропин, соталол, спектиномицин, спиронолактон, станозолол, стрептокиназа, стрептозоцин, сукцимер, сукцинилхолин хлорид, сукралфат, суфентанила цитрат, сульфаклорпиридазин натрий, сульфадиазин/триметроприм, сульфадиментоксин, сульфадиментоксин/орметроприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалин, тербинафин, тербуталина сульфат, тестостерон, тетрациклин, тиабедазол, тиаетарсамид натрий, тиамин, тиогуанин, тиопентал натрий, тиотепу, тиротропин, тиамулин, тикарцилин динатрий, тилетамин/золазепам, тилмоксин, тиопронин, тобрамицина сульфат, токаирид, толазолон, телфенамовую кислоту, топирамат, трамадол, тримцинолона ацетонид, триентин, трилостан, тримепраксина тартрат с преднизолоном, трипеленнамин, тилосин,

урдосиол, вальпроевую кислоту, ванадий, ванкомицин, вазопрессин, векурония бромид, верапамил, винбластин сульфат, винкристина фульфат, витамин Е/селен, варфарин натрий, ксилазин, йохимбин, зафирлукаст, зидовудин (АЗТ), ацетат цинка/сульфат цинка, зонисамид и их смеси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, известные в данной области техники арилпиразольные соединения, такие как фенилпиразолы, можно комбинировать с изоксазолиновыми соединениями в инъеклируемых композициях длительного действия по настоящему изобретению. Примеры таких фенилпиразольных соединений включают (но не ограничены только ими) описанные в патентах США № 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 и 6,998,131 (все включены в настоящий текст посредством ссылки, каждый из них выдан Merial, Ltd., Duluth, GA).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, в композиции по настоящему изобретению можно добавлять один или больше макроциклических лактонов, которые выступают в качестве акарицида, противогельминтного средства и инсектицида.

Макроциклические лактоны включают (но не ограничиваются только ими) авермектины и аналоги авермектинов, такие как абамектин, димадектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин и ML-1,694,554, и милбемицины и аналоги милбемицинов, такие как милбефектин, милбемицин D, милбемицин оксим, моксидектин и немадектин. Также включены 5-оксо и 5-оксимные производные перечисленных авермектинов и милбемицинов. Примеры комбинаций арилпиразольных соединений с макроциклическими лактонами включают (но не ограничиваются только ими) описанные в патентах США 6,426,333; 6,482,425; 6,962,713 и 6,998,131 (все они включены в настоящий текст посредством ссылки, все выданы Merial, Ltd., Duluth, GA).

Макроциклические лактоновые соединения известны в данной области техники, и их можно легко получать коммерчески или посредством известных в данной области методик синтеза. Сделана ссылка на широко доступную техническую и коммерческую литературу. Для авермектинов, ивермектина и абамектина можно сделать ссылку, например, на работу “Ивермектин и Abamectin”, 1989, авторства M.H. Fischer и H. Mrozik, William C. Campbell, опубликованную Springer Verlag, или Albers-Schönberg et al. (1981), “Avermectins Structure Determination”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Относительно дорамектина, можно проконсультироваться в “Veterinary Parasitology”, vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Относительно милбемицинов, можно сделать ссылку, среди прочего на Davies H.G. et al., 1986, “Avermectins и Милбемицины”, Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis Of Милбемицины from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336,

патенты США №. 4,134,973 и EP 0 677 054.

Макроциклические лактоны представляют собой природные соединения или их полусинтетические производные. Структуры авермектинов и милбемицинов близкородственны, например, у них есть общий сложный 16-членный макроциклический лактоновый цикл. Природные авермектины описаны в патенте США № 4,310,519, а 22,23-дигидроавермектиновые соединения описаны в патенте США № 4,199,569 (оба включены в настоящий текст посредством ссылки). Также следует упомянуть, среди прочих, патенты США № 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, патент Великобритании 1 390 336, EP 0 002 916, и патент Новой Зеландии №. 237 086. Природные милбемицины описаны в патенте США № 3,950,360, а также в разных ссылках, процитированных в “The Merck Index” 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектин описан в “International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”, WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263-286, (2003). Полусинтетические производные вышеперечисленных классов соединений хорошо известны в данной области и описаны, например, в патентах США № 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 и EP 0 667 054.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение охватывает инъеклируемый препарат длительного действия, содержащий изоксазолиновое соединение в комбинации с соединениями системного действия из класса акарицидов или инсектицидов, известных в качестве регуляторов роста насекомых (IGR). Соединения, принадлежащие к указанной группе, хорошо известны специалистам и представляют широкое разнообразие различных классов химических соединений. Данные соединения проявляют активность, нарушая развитие или рост насекомых-вредителей. Регуляторы роста насекомых описаны, например, в патентах США № 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, Европейском патенте 0 179 022 или патенте Великобритании 2 140 010, а также в патентах США № 6,096,329 и 6,685,954 (все они включены в настоящий текст посредством ссылки).

В одном варианте, IGR представляет собой соединение, которое является мимиком ювенильного гормона. Примеры мимиков ювенильного гормона включают азадирахтин, диофенолан, феноксикарб, гидропрен, кинопрен, метопрен, пирипроксифен, тетрагидроазадирахтин и 4-хлор-2-(2-хлор-2-метил-пропил)-5-(6-йод-3-пиримидилметокси)пиридазин-3(2H)-он.

В одном варианте осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат эффективное количество по меньшей мере одного

изоксазолина, имеющего формулу (I) - (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с метопреном или пирипроксифеном.

В другом варианте осуществления, IGR соединение представляет собой ингибитор синтеза хитина. Ингибиторы синтеза хитина включают хлорофлуазурон, цирوماзин, дифлубензурон, флуазурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлуморон, луфенурон, тебуфенозид, тефлубензурон, трифлуморон, нофалурон, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенилмочевину, 1-(2,6-дифтор-бензоил)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтоксид)-фенилмочевину и 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил) фенилмочевину.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, в препараты длительного действия по настоящему изобретению также можно добавлять инсектициды, убивающие взрослых насекомых и клещей. Они включают пиретрины (которые включают цинерин I, цинерин II, жасмолин I, жасмолин II, пиретрин I, пиретрин II и их смеси) и пиретроиды, и карбаматы, включая (но не ограничиваясь только ими) беномил, карбанолат, карбарил, карбофуран, меттиокарб, метолкарб, промацил, пропоксур, алдикарб, бутокарбоксим, оксамил, тиокарбоксим и тиофанокс. В одном варианте осуществления, композиции могут включать перметрин в комбинации с изоксазолиновым действующим веществом.

В некоторых вариантах осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению могут включать одно или более антинематодных средств, включая (но не ограничиваясь только ими) активные вещества из следующих классов: бензимидазолы, имидазотиазолы, тетрагидропиримидины или органофосфаты. В некоторых вариантах осуществления, в композиции могут входить бензимидазолы, включая (но не ограничиваясь только ими) тиабендазол, камбендазол, парбендазол, оксбендазол, мебендазол, флубендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, циклобендазол, фебантел, тиофанат и его о,о-диметильный аналог.

В других вариантах осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению могут включать имидазотиазольные соединения, включая (но не ограничиваясь только ими) тетрализол, левамизол и бутамизол. В других вариантах осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению могут включать тетрагидропиримидиновые действующие вещества, включая (но не ограничиваясь только ими) пирантел, оксантел и морантел. Подходящие органофосфатные действующие вещества включают (но не ограничиваются только ими) кумафос, трихлорфон, галоксон, нафталофос и дихлорфос, гептенофос, мевинфос, монокротофос, тетраэтилпирофосфат и тетрахлорвинфос.

В других вариантах осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению могут включать антинематодные соединения фенотиазин и пиперазин в виде нейтральных соединений или в виде различных солей, диэтилкарбамазин, фенолы, такие как дисофенол, соединения мышьяка, такие как арсенамид, этаноламины, такие как бефений, тений клозилат и метиридин; цианиновые красители, включая пирвиний хлорид, пирвиний памоат и дитиазанин иодид; изотиоцианаты, включая битосканат, сурамин натрий, фталофин, и различные природные вещества, включая (но не ограничиваясь только ими), гигромицин В, α -сантонин и каиновую кислоту.

В других вариантах осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению могут включать противотрематодные средства. Подходящие противотрематодные средства включают (но не ограничиваются только ими) мирацилы, такие как мирацил D и мирасан, празиквантел, клоназепам и его 3-метильное производное, олтипраз, лукантон, гикантон, оксамнихин, амосканат, ниридазол, нитроксинил, различные бисфенольные соединения, известные в данной области техники, включая гексахлорофен, битионол, битионол сульфоксид и менихлофофан; различные салициланилидные соединения, включая трибромсалан, оксиклозанид, клиоксанид, рафоксанид, бротианид, бромоксанид и клосантел; триклабендазол, диамфенетид, клорсулон, гетолин и эметин.

Противоцестодные соединения также можно преимущественно применять с препаратами длительного действия по настоящему изобретению, включая (но не ограничиваясь только ими) ареколин в виде различных солей, бунамидин, никлозамид, нитросканат, паромомицин и паромомицин II.

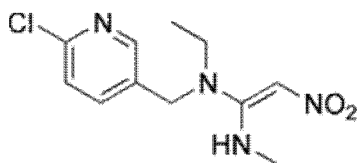
В других вариантах осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению могут включать другие действующие вещества, эффективные против членистоногих паразитов. Подходящие действующие вещества включают (но не ограничиваются только ими) бромциклен, хлордан, ДДТ, эндосульфат, линдан, метоксихлор, токсафен, бромфос, бромфос-этил, карбофенотион, хлорфенвинфос, хлорпирифос, кротоксифос, цитиоат, диазинон, дихлорентион, диэмтоат, диоксатион, этион, фамфур, фенитротион, фентион, фосфипират, иодофенфос, малатион, налед, фосалон, фосмет, фоксим, пропетамфос, роннел, стирофос, аллетрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, перметрин, фенотрин, пиретрины, ресметрин, бензилбензоат, дисульфид углерода, кротамитон, дифлубензулон, дифениламин, дисульфирам, изоборнилтиоцианоацетат, метропрен, моносульфирам, пиренонилбутоксид, ротенон, трифенилолова ацетат, трифенилолова гидроксид, ДЭТА,

диметилфталат, и соединения 1,5а,6,9,9а,9b-гексагидро-4а(4H)-добензофуранкарбоксальдегид (MGK-11), 2-(2-этилгексил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-метано-1H-изоиндол-1,3(2H)дион (MGK-264), дипропил-2,5-пиридиндикарбоксилат (MGK-326) и 2-(октилтио)этанол (MGK-874).

Антипаразитарное средство, которое можно комбинировать с изоксазолиновыми соединениями в препаратах длительного действия по настоящему изобретению, может представлять собой биологически активный пептид или белок, включая (но не ограничиваясь только ими) депсипептиды, которые работают в нейромышечном соединении посредством стимулирования пресинаптических рецепторов, принадлежащих к семейству секретинных рецепторов, что приводит к параличу и смерти паразитов. Депсипептид может представлять собой циклический депсипептид. В одном варианте депсипептида, депсипептид представляет собой эмодепсид (смотри Willson et al., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86). В другом варианте депсипептида, депсипептид представляет собой PF1022A или его производное.

В других вариантах осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению могут включать действующее вещество из неоникотиноидного класса пестицидов. Неоникотиноиды связывают и ингибируют специфические никотинацетилхолиновые рецепторы насекомых. В одном варианте осуществления, неоникотиноидное инсектицидное средство, которое можно комбинировать с изоксазолиновым соединением с образованием инъеклируемого препарата длительного действия по настоящему изобретению, представляет собой имидаклоприд. Имидаклоприд является хорошо известным неоникотиноидным действующим веществом и представляет собой ключевой активный ингредиент в паразитицидных продуктах для местного применения Advantage[®], Advantage[®] II, K9 Advantix[®] и K9 Advantix[®] II, реализуемых компанией Bayer Animal Health, и в пероральном мягком жевательном препарате Advantus[™] от Piedmont Animal Health. Средства из данного класса описаны, например, в патенте США № 4,742,060 или в EP 0 892 060.

В другом варианте осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению могут включать нитенпирам, другое действующее вещество из неоникотиноидного класса пестицидов. Нитенпирам имеет изображенную ниже химическую структуру и является активным ингредиентом в продукте для перорального введения CAPSTAR[™] Tablets, реализуемом компанией Novartis Animal Health.



Нитенпирам является активным средством против взрослых особей блох при ежедневном введении посредством пероральной таблетки. Нитенпирам работает посредством нарушения нормальной нервной трансмиссии и приводит к смерти насекомого. Нитенпирам обладает очень быстрым началом действия против блох. Например, CAPSTAR™ Tablets начинают свое воздействие на блох в течение 30 минут после введения и предназначены для применения один раз в день. Однако, активность для нитенпирама известна только в случае перорального введения в качестве системного паразитицидного средства, как в случае CAPSTAR™ Tablets.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны препараты длительного действия по настоящему изобретению, содержащие 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (Соединение формулы Ia) в комбинации с нитенпирамом.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны препараты длительного действия по настоящему изобретению, содержащие 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (Соединение формулы Ia) в комбинации с имидаклопридом.

В некоторых вариантах осуществления, инсектицидное средство, которое можно комбинировать с препаратами длительного действия по настоящему изобретению, представляет собой семикарбазон, такой как метафлумизон.

В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению предпочтительно могут содержать комбинацию изоксазолиновых соединений, известных в данной области. Такие активные средства описаны в документах US7,964,204, US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8318757, US 8466115, US 8618126, US 8822466, US8383659, US8853186, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US

2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7897630 и U.S. 7951828, которые все полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, нодулиспорую кислоту и ее производные (класс известных акарицидных, противогельминтных, антипаразитарических и инсектицидных средств) можно добавлять в препараты длительного действия по настоящему изобретению. Данные соединения применяют для лечения или профилактики инфекций у людей и животных, и они описаны, например, в патентах США № 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 и 6,399,786, каждый из которых полностью включен в настоящий текст посредством ссылки. Препараты могут включать одно или больше из известных производных нодулиспоровой кислоты, включая все стереоизомеры, такие как описанные в процитированных выше патентах.

В другом варианте осуществления, противогельминтные соединения из класса аминокетонитрилов (AAD), такие как монепантел (ZOLVIX) и т.п., можно комбинировать с препаратами длительного действия по настоящему изобретению. Данные соединения описаны, например, в WO 2004/024704 и патенте США № 7,084,280 (включены посредством ссылки); Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181.

Изоксазолиновые соединения по настоящему изобретению также могут включать арилоазол-2-ил цианоэтиламино-соединения, такие как описанные в патенте США № 8,088,801, выданном Soll et al., полное содержание которого включено в настоящий текст посредством ссылки, и тиоамидные производные данных соединений, как описано в патенте США № 7,964,621, который включен в настоящий текст посредством ссылки.

Изоксазолиновые соединения по настоящему изобретению также можно комбинировать с парагерквamideвыми соединениями и производными этих соединений, включая дерквантел (см Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; и Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Семейство парагерквamideвых соединений является известным классом соединений, которые содержат спиродиоксепиноиндольное ядро, обладающее активностью в отношении определенных паразитов (см. *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, и *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Кроме того, структурно родственное семейство маркфортинов, таких как маркфортины А-С, также известно и может комбинироваться с препаратами по настоящему изобретению (см. *J. Chem. Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 и *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Дополнительную информацию по производным парагерквamideв можно найти,

например, в WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, патенте США №. 5,703,078 и патенте США №. 5,750,695, полное содержание каждого из которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции могут включать действующее вещество спинозин, вырабатываемое почвенными актиномицетами *Saccharopolyspora spinosa* (см., например, Salgado V.L. and Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance" в *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005), или полусинтетическое спинозиновое действующее вещество. Спинозины обычно называют факторами или компонентами А, В, С, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W или Y, и любые из этих компонентов, или их комбинация, могут применяться в композициях по настоящему изобретению. Спинозиновое соединение может представлять собой 5,6,5-трициклическую систему, сконденсированную с 12-членным макроциклическим лактоном, нейтральным сахаром (рамноза) и аминок-сахаром (форозамин). Эти и другие природные спинозиновые соединения, включая 21-бутенил спинозин, вырабатываемый *Saccharopolyspora ragona*, которые могут применяться в композициях по настоящему изобретению, можно получить ферментативными методами по известным в данной области методикам. Другие спинозиновые соединения, которые могут применяться в композициях по настоящему изобретению, описаны в патентах США № 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 и 6,001,981, полное содержание каждого из которых включено в настоящий текст посредством ссылки. Спинозиновые соединения могут включать (но не ограничиваются только ими) спинозин А, спинозин D, спиносад, спинеторам или их комбинацию. Спиносад представляет собой комбинацию спинозина А и спинозина D, а спинеторам представляет собой комбинацию 3'-этокси-5,6-дигидро спинозина J и 3'-этокси спинозина L.

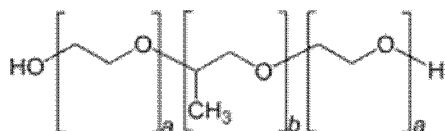
В целом, дополнительное действующее вещество включено в препараты длительного действия по настоящему изобретению в количестве от примерно 0,1 мкг до примерно 1000 мг. Более часто, дополнительное действующее вещество может входить в состав в количестве от примерно 10 мкг до примерно 500 мг, от примерно 1 мг до примерно 300 мг, от примерно 10 мг до примерно 200 мг, или от примерно 10 мг до примерно 100 мг.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения, дополнительное действующее вещество может быть включено в композицию в таком количестве, чтобы обеспечить дозировку от примерно 5 мкг/кг до примерно 50 мг/кг веса животного. В других вариантах осуществления, дополнительное действующее вещество может входить

в композицию в количестве, достаточном для обеспечения дозировки от примерно 0,01 мг/кг до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, или от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг веса животного. В других вариантах осуществления, дополнительное действующее вещество может присутствовать в дозировке от примерно 5 мкг/кг до примерно 200 мкг/кг, или от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг веса животного. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, дополнительное действующее вещество присутствует в дозировке от примерно 0,5 мг/кг до примерно 50 мг/кг.

Препараты длительного действия по настоящему изобретению, которые содержат по меньшей мере изоксазолиновое действующее вещество, полуксамер и соразтворитель, неожиданно показали себя стабильными и эффективными в отношении широкого спектра эктопаразитов, и возможно также эндопаразитов, если в состав входит другое действующее вещество, в течение продолжительного периода времени; например, периода от трех (3) до шести (6) месяцев, при этом демонстрируя превосходные свойства в отношении места инъекции.

Полуксамеры представляют собой семейство синтетических блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. Полуксамеры могут быть жидкими, молочными белыми пастами или порошками, и могут быть представлены следующей структурой:



где a представляет собой целое число от 2 до 130, и b представляет собой целое число от 15 до 67 (см. US 3,740,421). Полуксамеры доступны из коммерческих источников, таких как BASF и Croda. Примером полуксамера является P-124, который является твердым при комнатной температуре. В одном варианте осуществления, полуксамер P-124 имеет значение $a = 12$ и $b = 20$. Другие полуксамеры включают P-128 ($a = 38$ и $b = 29$), P-181 ($a = 3$ и $b = 30$), P-188 ($a = 80$ и $b = 27$), P-237 ($a = 64$ и $b = 37$), P338 ($a = 141$ и $b = 44$), и P407 ($a = 101$ и $b = 56$).

Фармацевтически приемлемые полимеры, отличные от полуксамеров, специально исключены из описанных в настоящем тексте инновационных препаратов длительного действия. В контексте настоящей заявки на патент, жидкие полиэтиленгликоли, которые работают в контексте настоящего изобретения как соразтворители, не считаются или не рассматриваются как фармацевтически приемлемые полимеры и, поэтому их включение в состав разрешается. Таким образом, в состав препаратов длительного действия по настоящему изобретению могут входить жидкие полиэтиленгликоли. Примеры

фармацевтически приемлемых полимеров, которые специально исключены из описанных в настоящем тексте инновационных препаратов длительного действия, включают полилактиды, полигликолиды, поликапролактоны, полиангидриды, полиамиды, полиуретаны, полиэфирамиды, полиортоэфиры, полидиоксаноны, полиацетали, поликетали, поликарбонаты, полиортокарбонаты, полифосфазены, полигидроксibuтираты, полигидроксивалераты, полиалкиленоксиды, полиалкиленсукцинаты, поли(яблочная кислота), поли(аминокислоты), поли(метилвиниловый эфир), поли(малеиновый ангидрид), хитин, хитозан и сополимеры, терполимеры или их комбинации или смеси, включающие сополимеры полилактидов, поликапролактонов, полигликолидов (например, поли(лактид-со-гликолид)).

Соразтворители, применяемые в инъеклируемых композициях длительного действия, могут представлять собой индивидуальный соразтворитель или смесь соразтворителей. В одном варианте осуществления, соразтворители, применяемые в инъеклируемых препаратах длительного действия по настоящему изобретению, включают полярные растворители, которые смешиваются с водой. Неограничивающие примеры этих соразтворителей включают этанол, изопропанол, бензиловый спирт, эфиры гликолей (например, включая, но не ограничиваясь только ими, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DGME, Transcutol[®]), бутил дигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, моноэтиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ) (например, PEG 400), пропиленгликоль, карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметил изосорбид (DMI), диметилацетамид, глицерин формаль или смесь по меньшей мере двух из перечисленных растворителей.

В одном варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат полярный протонный растворитель, включая (но не ограничиваясь только ими) спирт, такой как этанол, изопропанол, гликоль или простой эфир гликоля.

В другом варианте осуществления, инъеклируемые препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат полярный апротонный растворитель, такой как N-метилпирролидон, диметил изосорбид, диметилацетамид или пропиленкарбонат.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции по настоящему изобретению включают несмешивающиеся с водой соразтворители. Неограничивающие примеры таких соразтворителей включают триацетин, липиды, триглицериды, включая среднецепочечные триглицериды, такие как C₈-C₁₀ триглицериды,

такие как каприк/каприлик триглицериды, производные пропиленгликоля (например, пропиленгликоль монолаурат), каприлокапроил полиоксил-8 глицериды (Labrasol) (неионный диспергируемый в воде сурфактант), изопропил мирилат, или смесь по меньшей мере двух из перечисленных соразворителей.

В одном варианте осуществления, композиции включают протонный растворитель, который не полностью смешивается с водой, включая (но не ограничиваясь только им) бензиловый спирт.

В другом варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению может включать нейтральные масла в качестве соразворителя. Нейтральные масла представляют собой триглицериды фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C_8 до C_{10} . Два коммерчески доступных продукта известны как MIGLYOL[®]810 и MIGLYOL[®]812. В другом варианте осуществления, нейтральное масло представляет собой триглицериды фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C_8 до C_{10} в комбинации с линолевой кислотой (около 4-5%). Коммерчески доступный продукт известен как MIGLYOL[®] 818. В другом варианте осуществления, нейтральное масло представляет собой эфир глицерина и фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C_8 до C_{10} в комбинации с янтарной кислотой. Коммерчески доступный продукт известен как MIGLYOL[®] 829. В другом варианте осуществления, нейтральное масло может представлять собой диэфир пропиленгликоля и фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C_8 до C_{10} в комбинации с янтарной кислотой. Коммерчески доступный продукт известен как MIGLYOL[®] 840 (пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат). В другом варианте осуществления, соразворитель может представлять собой смесь двух или больше нейтральных масел.

Описанные в настоящем изобретении препараты могут содержать другие инертные ингредиенты, такие как антиоксиданты, консерванты или стабилизаторы pH. Такие соединения хорошо известны в данной области. В препараты по настоящему изобретению можно добавлять такие антиоксиданты, как витамин E, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбил пальмитат, лимонная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, метабисульфит натрия, н-пропил галлат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), ВНА и лимонная кислота, монотиоглицерин, трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ) и т.п. Антиоксиданты обычно добавляют в препарат в количествах от примерно 0,01 до примерно 2%, из расчета на общий вес препарата, особенно предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 1,0%.

Консерванты, такие как парабены (метилпарабен и/или пропилпарабен) уместно применять в препарате в количествах от примерно 0,01 до примерно 2%, особенно предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 1,0%. Другие консерванты включают бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, имидмочевину, метилпарабен, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, фенилртути ацетат, фенилртути борат, фенилртути нитрат, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тимеросал и т.п. Предпочтительный ввод указанных соединений включает диапазон от примерно 0,01 до примерно 5%.

В объем настоящего изобретения входят также соединения, стабилизирующие значение pH препарата. Такие соединения тоже хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области, равно как и порядок их применения. Буферные системы включают, например, системы, выбранные из группы, состоящей из систем уксусная кислота/ацетат, яблочная кислота/малат, лимонная кислота/цитрат, винная кислота/тарtrat, молочная кислота/лактат, фосфорная кислота/фосфат, глицин/глицинат, трис, глютаминовая кислота/глутаматы и карбонат натрия.

Дозированные формы могут содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г действующего вещества или комбинации действующих веществ. Более часто, количество действующего вещества(веществ) в композициях по настоящему изобретению составляет от примерно 1 мг до примерно 3 г. В другом варианте осуществления, количество действующего вещества(веществ) в композициях составляет от примерно 20 мг до примерно 3 г. В другом варианте осуществления, количество действующего вещества(веществ) в композициях составляет от примерно 20 мг до примерно 2 г, от примерно 20 мг до примерно 1,5 г, или от примерно 20 мг до примерно 1 г. В других вариантах осуществления, количество действующего вещества(веществ) в композициях составляет от примерно 20 мг до примерно 500 мг, от примерно 30 мг до примерно 200 мг, или от примерно 50 мг до примерно 200 мг. В другом варианте осуществления, количество действующего вещества(веществ) в композициях составляет от примерно 50 мг до примерно 2 г, от примерно 50 мг до примерно 1 г, или от примерно 50 мг до примерно 500 мг. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, количество действующего вещества(веществ) в композициях составляет от примерно 100 мг до примерно 2 г, от примерно 100 мг до примерно 1 г, или от примерно 100 мг до примерно 500 мг.

В другом варианте осуществления, количество действующего вещества(веществ) составляет от примерно 1 мг до примерно 500 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг,

или от примерно 1 мг до примерно 25 мг. В других вариантах осуществления, количество действующего вещества в композициях составляет от примерно 10 мг до примерно 50 мг, или от примерно 10 мг до примерно 100 мг. В других вариантах осуществления, количество действующего вещества в композициях составляет от примерно 50 мг до примерно 200 мг, от примерно 100 мг до примерно 300 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг, от примерно 300 мг до примерно 600 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, или от примерно 500 мг до примерно 1000 мг.

Композиции по настоящему изобретению готовят смешиванием надлежащих количеств действующих веществ, полуксамера, соразтворителя и, необязательно, антиоксиданта, фармацевтически приемлемой добавки и/или вспомогательного вещества, с получением препарата по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, препараты по настоящему изобретению можно получить согласно методикам приготовления таких форм, описанным в общеизвестных в данной области источниках, например, в работе Remington – The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition) (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th Edition) (2005) и Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8th Edition), edited by Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Способы лечения

В другом аспекте настоящего изобретения, описан способ предотвращения или лечения паразитарной инфекции/заражения у животного, включающий введение животному инъекцируемого препарата длительного действия, содержащего эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, полуксамер и соразтворитель. Препараты по настоящему изобретению обладают длительной эффективностью в отношении эктопаразитов (например, блох и клещей), и в некоторых вариантах осуществления могут также обладать активностью в отношении эндопаразитов, поражающих животных.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, описаны способы лечения или предотвращения паразитарной инфекции или заражения у домашних животных, включающие введение животному инъекцируемого препарата длительного действия, содержащего эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества. Эктопаразиты, в отношении которых эффективны способы и композиции по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) блох, клещей, зудней, комаров, мух и вшей. В некоторых вариантах осуществления, когда препараты по настоящему изобретению включают одно

или больше дополнительных действующих веществ, которые активны в отношении внутренних паразитов, описанные композиции и способы по настоящему изобретению могут также обладать активностью в отношении эндопаразитов, включая (но не ограничиваясь только ими) цестоды, нематоды, анкилостомы и круглые черви из пищеварительного тракта животных и человека.

В одном варианте осуществления лечения от эктопаразитов, эктопаразиты представляют собой одно или больше насекомых или паукообразных, включая представителей родов *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Nyctoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* и *Felicola*.

В другом варианте осуществления лечения от эктопаразитов, эктопаразиты принадлежат к родам *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* и/или *Boophilus*. Подвергающиеся лечению эктопаразиты включают (но не ограничиваются только ими) блох, клещей, зудней, комаров, мух, вшей, мясных мух и их комбинации. Частные примеры включают (но не ограничиваются только ими) блох собак и кошек (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. и т.п.), клещей (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. и т.п.) и зудней (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. и т.п.), вшей (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognathus* sp., и т.п.), комаров (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., и т.п.) и мух (*Haematobia* sp. including *Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp. включая *Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., и т.п.).

Дополнительные примеры эктопаразитов включают (но не ограничиваются только ими) клещей из рода *Boophilus*, в особенности виды *microplus* (кольчатый клещ), *decoloratus* и *annulatus*; миазы, такие как *Dermatobia hominis* (известный в Бразилии как *Berne*) и *Cochliomyia hominivorax* (зеленая падальница); овечьи миазы, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известны в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке как *blowfly strike*), настоящие мухи, а именно такие, у которых взрослые особи представляют собой паразитов, такие как *Haematobia irritans* (малая коровья жигалка) и *Stomoxys calcitrans* (жигалка обыкновенная); вши, такие как *Linognathus vituli* и т.д.; и зудни, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*. Приведенный выше список неполный, и другие эктопаразиты хорошо известны в данной области как вредные и опасные для животных и людей. Они включают, например, личинки мигрирующих двукрылых.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композицию можно также применять для лечения от эндопаразитов, таких как гельминты, выбранные из группы, состоящей из *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*,

Ostertagia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris и Trichostrongylus, среди прочих.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны способы лечения и предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных (диких или домашних), включая сельскохозяйственных и комнатных животных, таких как кошки, собаки, лошади, птицы (включая кур), овцы, козы, свиньи, олени, индейки и крупный рогатый скот, имея целью избавление указанных животных-хозяев от паразитов, широко встречающихся у таких животных.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны способы и композиции для лечения или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у комнатных животных, включая (но не ограничиваясь только ими), кошек и собак. Описанные способы и композиции особенно эффективны для предотвращения или лечения паразитарных инфекций у кошек и собак в виде блох и клещей.

В другом варианте осуществления, способы и композиции по настоящему изобретению применяют для лечения или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у крупного рогатого скота или овец. При лечении сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот или овцы, описанные способы и композиции особенно эффективны против *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Haematobia irritans* (малая кровья жигалка), *Stomoxys calcitrans* (жигалка обыкновенная), и овечьих миаз, таких как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известны в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке как blowfly strike).

Термины “лечение” или “лечить” предназначены для обозначения введения препарата длительного действия по настоящему изобретению животному, которое страдает от паразитарной инфекции, для уничтожения паразитов или снижения числа паразитов, поражающих животное, подвергаемое лечению. Следует отметить, что композиции по настоящему изобретению можно применять для профилактики подобного паразитарного инфицирования.

Термины “предотвращать”, “предотвращение” или “профилактика” предназначены для обозначения введения препарата длительного действия по настоящему изобретению животному до того, как проявится паразитарное заражение или инфекция, чтобы не происходило указанного заражения или инфекции.

Препараты по настоящему изобретению вводят в паразитицидно эффективных количествах, пригодных для уменьшения численности конкретных паразитов до требуемой степени, как описано ниже. В каждом аспекте изобретения, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять против одного вида паразитов

или против их комбинаций.

Под термином “противопаразитарно эффективное количество” понимают количество композиции по настоящему изобретению, достаточное для уничтожения или снижения количества паразитов, заражающих животное. В некоторых вариантах осуществления, эффективное количество действующего вещества достигает по меньшей мере 70%-ной эффективности против заданных паразитов, по сравнению с не подвергавшимся лечению контролем. В других вариантах осуществления, эффективное количество действующего вещества достигает по меньшей мере 80%-ной, или по меньшей мере 90%-ной эффективности против заданных паразитов. Предпочтительно, эффективное количество действующего вещества достигает по меньшей мере 95%-ной, по меньшей мере 98%-ной или 100%-ной эффективности против заданных паразитов.

В целом, достаточной будет дозировка от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг веса тела, в виде однократной дозы или в виде нескольких разделенных доз, в течение периода времени от 1 до 5 дней, но, разумеется, могут быть случаи, когда показаны более высокие или низкие дозировки, и такие случаи также входят в объем настоящего изобретения. Квалифицированный специалист в данной области обладает навыками определения конкретного режима дозирования для каждого хозяина и паразита.

В некоторых вариантах осуществления для домашних животных, дозировка изоксазолинового действующего вещества, вводимого из применяемой наружно композиции по настоящему изобретению, составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг на кг веса тела. Более типично, дозировка вводимого изоксазолинового действующего вещества составляет от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг или от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления, дозировка вводимого изоксазолинового действующего вещества составляет от примерно 10 до примерно 30 мг/кг, от примерно 15 до примерно 30 мг/кг, или от примерно 20 до примерно 30 мг/кг веса тела.

В других вариантах осуществления, вводимая дозировка может быть ниже, в зависимости от животного и вводимого изоксазолина. Например, если композиция содержит более активный энантиомер изоксазолиновых соединений, можно вводить более низкую дозировку. В некоторых вариантах осуществления, дозировка составляет от примерно 0,1 до примерно 30 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления, дозировка может составлять от примерно 0,1 до примерно 20 мг/кг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг веса тела. В других вариантах осуществления, дозировка может составлять от примерно 1 до примерно 20 мг/кг веса тела, или от примерно 1 до примерно 10 мг/кг. В другом варианте осуществления, дозировка может составлять от примерно 5

до примерно 20 мг/кг, или от примерно 10 до примерно 20 мг/кг веса тела.

В других вариантах осуществления для лечения сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот или овцы, дозировка вводимого изоксазолинового действующего вещества может составлять от примерно 0,1 до примерно 40 мг/кг веса тела. Более типично, вводимая дозировка составляет от примерно 1 до примерно 30 мг/кг, от примерно 1 до примерно 20 мг/кг, или от примерно 1 до примерно 10 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления, дозировка может составлять от примерно 10 до примерно 25 мг/кг, от примерно 15 до примерно 30 мг/кг веса тела, или от примерно 20-30 мг/кг веса тела.

В одном варианте осуществления способа применения в отношении собак или кошек, препараты длительного действия по настоящему изобретению, содержащие изоксазолиновое соединение, обладают эффективностью в отношении блох и/или клещей по меньшей мере около 90,0% или выше, в течение примерно 3 месяцев или больше, в сравнении с контрольной группой. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей по меньшей мере 95,0% или выше, в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей по меньшей мере 90,0% или выше, в течение примерно 4 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей по меньшей мере 95,0% или выше, в течение примерно 4 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей по меньшей мере 90,0% или выше, в течение примерно 5 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей по меньшей мере 95,0% или выше, в течение примерно 5 месяцев или больше.

В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере около 80% в течение 2 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере около 90% в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, композиции обеспечивают эффективность в отношении блох

и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере около 95% в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере 90% или выше, в течение примерно 4 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере 95% или выше, в течение примерно 4 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере 90% или выше, в течение примерно 5 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере 95% или выше, в течение примерно 5 месяцев или больше.

В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере около 80% в отношении блох и/или клещей в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере около 90% в отношении блох и/или клещей в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению по настоящему изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере около 95% в отношении блох и/или клещей в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и/или кошках по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% в течение срока от примерно 3 месяцев до примерно 6 месяцев или больше.

В другом варианте осуществления, препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и/или кошках по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% в течение 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или больше.

В другом аспекте настоящего изобретения, описан набор для лечения или предотвращения паразитарной инфекции у животного, который включает препарат длительного действия по настоящему изобретению и шприц.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение далее описано с привлечение приведенных неограничивающих примеров, которые дополнительно иллюстрируют изобретение, и не предназначены и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Примеры препаратов

Перечисленные далее инъекционные препараты длительного действия готовили посредством смешивания ингредиентов:

Пример 1

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 30% (вес/об)

Этанол - 9% (вес/об)

Полоксамер 124 - необх. кол-во.

Пример 2

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 15% (вес/вес)

Полоксамер 124 - 85% (вес/вес)

Пример 3

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 26% (вес/вес)

Полоксамер 124 - 10% (вес/вес)

PEG 400 - 64% (вес/вес)

Пример 5

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 26% (вес/вес)

Полоксамер 124 - 66% (вес/вес)

Этанол - 8% (вес/вес)

Пример 6

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 26% (вес/вес)

PEG 400 - 27% (вес/вес)

Полоксамер 181 - 39% (вес/вес)

Этанол - 8% (вес/вес)

Пример 7

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 26% (вес/вес)

PEG 400 - 64% (вес/вес)

Полоксамер 181 - 10% (вес/вес)

Пример 9

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 26% (вес/вес)

Полоксамер 124 - 63,4% (вес/вес)

Carpyol 90 - 10,6% (вес/вес)

Пример 10

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 26% (вес/вес)

Полоксамер 124 - 66% (вес/вес)

Бензиловый спирт - 8% (вес/вес)

Пример 11

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 15% (вес/вес)

Полоксамер 124 - 85% (вес/вес)

Пример 12

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 26% (вес/вес)

Полоксамер 181 - 10% (вес/вес)

PEG 400 - 64% (вес/вес)

Пример 13

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 26%

PEG 400 - 33% (вес/вес)

Полоксамер 124 - 33% (вес/вес)

Этанол - 8% (вес/вес)

Пример 14

Соединение, имеющее формулу (S)-(Ia) - 13% (вес/вес)

PEG 400 - 39,5% (вес/вес)

Полоксамер 124 - 39,5% (вес/вес)

Этанол - 8% (вес/вес)

Пример 15

Соединение, имеющее формулу (Ia) - 26% (вес/вес)

PEG 400 - 33% (вес/вес)

Полоксамер 181 - 33% (вес/вес)

Этанол - 8% (вес/вес)

Пример 16

Соединение, имеющее формулу (S)-(Ia) - 13% (вес/вес)

PEG 400 - 39,5% (вес/вес)

Полоксамер 181 - 39,5% (вес/вес)

Этанол - 8% (вес/вес)

Пример 17

Соединение, имеющее формулу (S)-(Ia) - 13% (вес/вес)

PEG 400 - 27% (вес/вес)

Полоксамер 124 - 52% (вес/вес)

Этанол - 8% (вес/вес)

Пример 18

Соединение, имущее формулу - (S)-(Ia) 26% (вес/вес)

PEG 400 - 52% (вес/вес)

Полоксомер 124 - 14% (вес/вес)

Этанол - 8% (вес/вес)

Пример 19

Соединение, имущее формулу (S)-(Ia) - 26% (вес/вес)

PEG 400 - 33% (вес/вес)

Полоксомер 124 - 33% (вес/вес)

Этанол - 8% (вес/вес)

Примеры тестов на эффективность

Описанные далее примеры демонстрируют эффективность инъектируемых композиций длительного действия по настоящему изобретению в отношении эктопаразитов у домашних и сельскохозяйственных животных.

Пример 20

Проводили исследование для определения эффективности соединения, имеющего формулу, приведенную в примере 1, в дозировке 20 мг/кг у биглей, в отношении *Rhipicephalus sanguineus* (клещ) и *Ctenocephalides felis* (блоха). По сравнению с необработанным контролем, эффективность в отношении клещей на 184 день через 48 часов после заражения составила 74%. На 185 день, через 72 часа после заражения, эффективность в отношении клещей составила 90,4%. Эффективность в отношении блох на 193 день, через 24 часа после заражения, составила 85,6%.

Пример 21

Тестировали эффективность инъектируемой композиции длительного действия по настоящему изобретению в отношении *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* на крупном рогатом скоте. Изучали две группы крупного рогатого скота: контрольную группу, не подвергавшуюся обработке, и тестовую группу, которой вводили инъектируемую композицию длительного действия по настоящему изобретению, содержащую 15% (вес/об) соединения, имеющего формулу Ia, в носителе, представляющем собой смесь полуксомера 124 (QS) и 20% (вес/об) этанола, с дозировкой 5 мг/кг веса тела. Коровам в тестовой группе в день 0 вводили инъектируемую композицию длительного действия. Каждое животное заражали 5000 личинок клещей в дни 7, 21 и затем каждые 14 дней. Взрослых клещей, отпадающих с каждого животного, собирали ежедневно, начиная с дня 1 и до конца исследования. Эффективность лечения определяли путем сбора и подсчета

числа клещей, отпадающих с каждого животного, и сравнения с числом клещей, собранных в контрольной группе. Было обнаружено, что эффективность композиции длительного действия составляла почти 100% для заражений, осуществленных в день 7, 21, 35 и 49; 95% для заражений, осуществленных в день 63; и более 70% для заражений, осуществленных в день 91.

Раздражение в месте инъекции

Пример 22

В приведенном далее примере оценивали раздражение от инъецируемых композиций длительного действия по настоящему изобретению (композиции в тестовых группах 2-6) у собак-биглей, в сравнении с плацебо (тестовая группа 1).

Готовили композиции для следующих тестовых групп, описанные в таблице 1:

Таблица 1

Группа	Соединение, имеющее формулу (Ia)	Соединение, имеющее формулу (S)-(Ia)	Полоксамер 124	PEG 400	Этанол	Доза (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)
1	--	--	46	46	8	-	0,08
2	13	--	39,5	39,5	8	12,5	0,08
3	--	13	39,5	39,5	8	12,5	0,08
4	26	--	33	33	8	12,5	0,04
5	26	--	52	14	8	12,5	0,04
6	13	--	52	27	8	12,5	0,08

Все концентрации приведены в % вес/вес.

Композицию подкожно вводили собакам каждой тестовой группы в двух местах, и отслеживали раздражение в двух местах инъецирования в течение 1 или 2 недель, соответственно, и оценивали по следующим критериям:

0 - нет видимой реакции

1 - уплотнение в месте инъекции, нет выраженного желвака (плотного).

2 - небольшой (размером с горошину) желвак \leq примерно 0,5 – 2 см в диаметре

3 - средний (размером с виноградину) желвак $>$ примерно 2-3 см в диаметре

4 - большой (размером с грецкий орех) желвак $>$ 3 см в диаметре

5 - формирование абсцесса

Меньшая по цифре оценка считается лучшим результатом (например, 0-2 против 3-5).

В таблице 2 приведены оценки описанных выше групп в первом месте инъекции, на указанный день после инъекции.

Таблица 2

Группа	День 1	День 3	День 7	День 10	День 14
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	2
4	0	0	0	2	0

5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0

В таблице 3 приведены оценки описанных выше групп во втором месте инъекции, на указанный день после инъекции.

Таблица 3

Группа	День 3	День 7
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0

Данные в таблицах 1 и 2 показывают, что препараты по настоящему изобретению проявляют отсутствие раздражения или очень небольшое раздражение в месте инъекции, и раздражение в месте инъекции сравнимо с плацебо, которое не содержало изоксазолинового действующего вещества.

Оценка эффективности и раздражения в месте инъекции

Пример 23

Эффективность и раздражение в месте инъекции для инъекцируемой композиции длительного действия по настоящему изобретению (тестовая группа 5) сравнивали с плацебо-композициями (тестовые группы 1 и 2) и инъекцируемой композицией, содержащей смесь соразтворителей PEG 400/этанол (80:20 (об/об)) (тестовая группа 3). Оценивали восемь собак в каждой тестовой группе. Инъекцируемые композиции длительного действия вводили в день 0.

Готовили композиции для следующих тестовых групп, описанные в таблице 4

Таблица 4

Группа	Соединение, имеющее формулу (Ia) (% вес/об)	Полоксомер 124 (% об/об)	PEG 400 (% об/об)	Этанол (% об/об)	Доза (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)
1	--	--	80	20	-	0,067
2	--	80	--	20	-	0,067
3	30	--	QS (80:20 PEG400/EtOH)	QS (80:20 PEG400/ EtOH)	15	0,05
4	30	--	QS (80:20 PEG400/EtOH)	QS (80:20 PEG400/EtOH)	20	0,067
5	30	QS	--	20	20	0,067

Раздражение в месте инъекции

Композиции для тестовых групп 1-5 подкожно вводили собакам биглям в день 0 для оценки раздражения в месте инъекции композиций, результаты приведены в таблице 5.

Таблица 5

Группа	Дни 0-3	День 7	День 14	День 28
1	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)

2	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)
3	0 (8 собак)	1 (8 собак)	2 (2 собаки) 3 (3 собаки) 3 (3 собаки)	0 (8 собак)
4	0 (8 собак)	1 (8 собак)	1 (6 собак) 3 (2 собаки)	0 (8 собак)
5	0 (8 собак)	0 (8 собак)	0 (5 собак) 2 (2 собаки) 2 (1 собака)	0 (8 собак)

Применяли следующие критерии для оценки раздражения в месте инъекции:

0 - нет видимой реакции

1 - уплотнение в месте инъекции, нет выраженного желвака (плотного).

2 - небольшой (размером с горошину) желвак \leq примерно 0,5 – 2 см в диаметре

3 - средний (размером с виноградину) желвак $>$ примерно 2-3 см в диаметре

4 - большой (размером с грецкий орех) желвак $>$ 3 см в диаметре

5 - формирование абсцесса

Меньшая по цифре оценка считается лучшим результатом (например, 0-2 против 3-5). Число собак с каждой оценкой приведено в скобках.

Эффективность в отношении *Rhipicephalus sanguineus* (клещи) и *Ctenocephalides felis* (блохи).

Собак из тестовых групп 3, 4 и 5 заражали 50 клещами *Rhipicephalus sanguineus* в день 182. Ручной подсчет проводили в день 184, а удаление и подсчет клещей – в день 185. Собак заражали 100 блохами *Ctenocephalides felis* в день 192. Блох удаляли и подсчитывали в день 193. Процент уменьшения прикрепления клещей (подсчет с помощью расчески) в дни 184 и 185 для каждой из тестовых групп приведен на фиг. 1. Эффективность в отношении блох для каждой из тестовых групп в день 193 приведена на фиг. 2.

В сумме, полученные результаты демонстрируют, что композиции по настоящему изобретению показали хорошую биодоступность, эффективность в отношении блох и клещей близкую к 6 месяцам, и минимальную реакцию в местах инъекций.

Настоящее изобретение дополнительно описано в следующих пронумерованных пунктах:

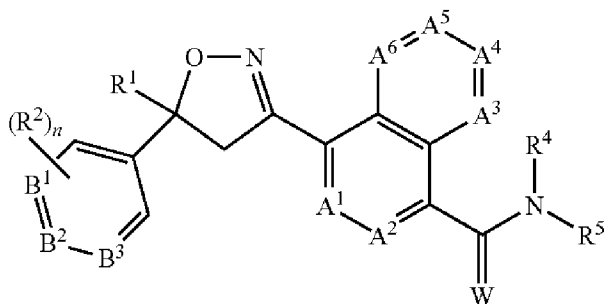
1. Инъецируемый препарат длительного действия для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у животного, содержащий противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, полуксамер и, необязательно, соразтворитель, где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

2. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, содержащий:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного

изоксазолинового действующего вещества, которое представляет собой:

i) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (I):



(I)

где:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^3 и N, при условии, что максимум 3 из A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 и A^6 представляют собой N;

B^1, B^2 и B^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^2 и N;

W представляет собой O или S;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, C_2 - C_4 алкоксикарбонил, -CN или $-NO_2$;

каждый R^3 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 галогенциклоалкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, -CN или $-NO_2$;

R^4 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил, C_4 - C_7 циклоалкилалкил, C_2 - C_7 алкилкарбонил или C_2 - C_7 алкоксикарбонил;

R^5 представляет собой H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ или Q^1 ; или C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^7 ; или

R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C_1 - C_2 алкокси-группы;

каждый R^6 независимо представляет собой атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, -CN или -NO₂;

каждый R^7 независимо представляет собой атом галогена; C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_8 диалкиламино-группу, C_3 - C_6 циклоалкиламино-группу, C_2 - C_7 алкилкарбонил, C_2 - C_7 алкоксикарбонил, C_2 - C_7 алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксигруппу, -NH₂, -CN или -NO₂; или Q²;

каждый R^8 независимо представляет собой атом галогена, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, C_2 - C_4 алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R^9 независимо представляет собой атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 галогенциклоалкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, -CN, -NO₂, фенил или пиридинил;

R^{10} представляет собой H; или C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогенов;

R^{11} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил, C_4 - C_7 циклоалкилалкил, C_2 - C_7 алкилкарбонил или C_2 - C_7 алкоксикарбонил;

R^{12} представляет собой H; Q³; или C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^7 ;

или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, атома галогена, $-CN$, $-NO_2$ и C_1 - C_2 алкокси-группы;

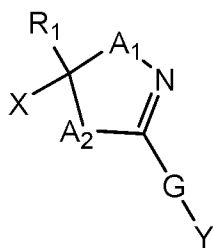
Q^1 представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 O, до 1 S и до 3 N, где каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^8 ;

каждый Q^2 независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ;

Q^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ; и

n равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

ii) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (II):



(II)

где:

R_1 представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

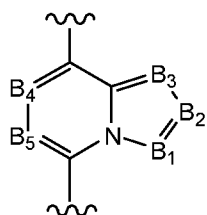
X представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть

незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

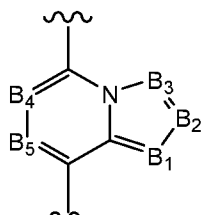
A_1 представляет собой атом кислорода; и

A_2 представляет собой атом кислорода, NR_2 или CR_7R_8 ;

G представляет собой $G-1$ или $G-2$;



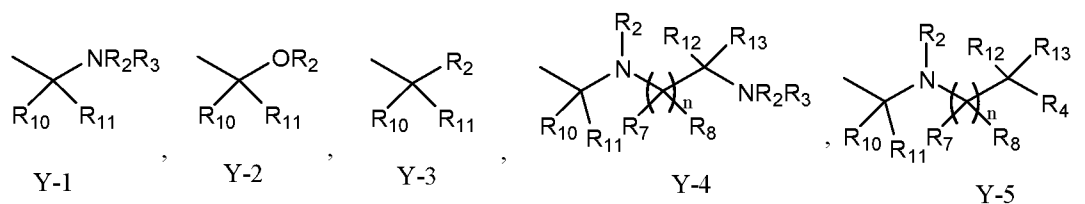
G-1



G-2

B_1 , B_2 , B_3 , B_4 и B_5 независимо представляют собой N или $C-R_9$;

Y представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$; или Y представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, арил, или гетероциклил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$; или Y представляет собой $Y-1$, $Y-2$, $Y-3$, $Y-4$, $Y-5$, $Y-6$, $Y-7$, $Y-8$, $Y-9$, $Y-10$, $Y-11$, $Y-12$ или $Y-13$;



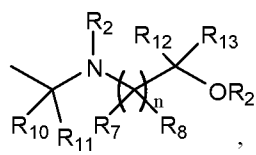
Y-1

Y-2

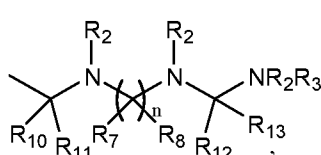
Y-3

Y-4

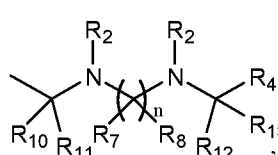
Y-5



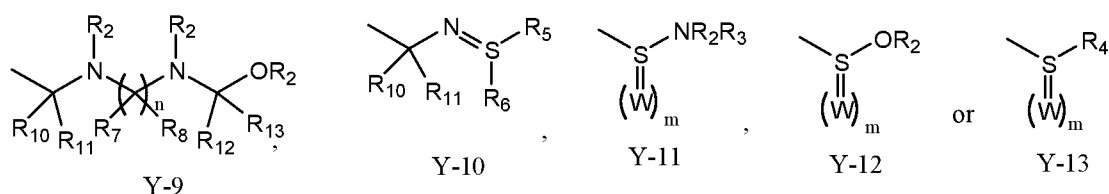
Y-6



Y-7



Y-8



R_2 , R_3 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, $R_{10}S(O)-$, $R_{10}S(O)_2-$, $R_{10}C(O)-$, $R_{10}C(S)-$, $R_{10}R_{11}NC(O)-$, $R_{10}R_{11}NC(S)-$, $R_{10}OC(O)-$;

R_4 , R_5 и R_6 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R_7 и R_8 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил;

R_9 представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$, или алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидрокси-группы, amino-группы, алкил- или ди(алкил)амино-группы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкокси-группы, галогеналкокси-группы, алкилтио-группы, галогеналкилтио-группы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил; или

R_{10} вместе с R_{11} формируют $=O$, $=S$ или $=NR_2$; или

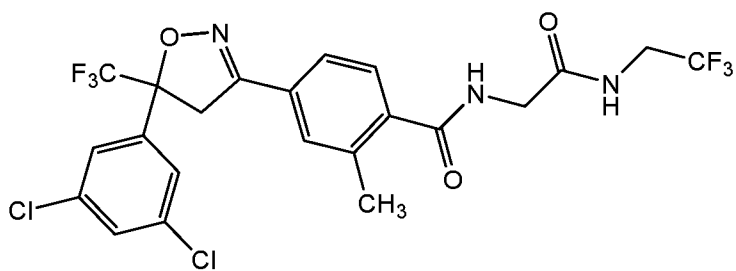
R_{12} вместе с R_{13} формируют $=O$, $=S$ или $=NR_2$;

W представляет собой O , S или NR_2 ;

n равно 1-4; и

m равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

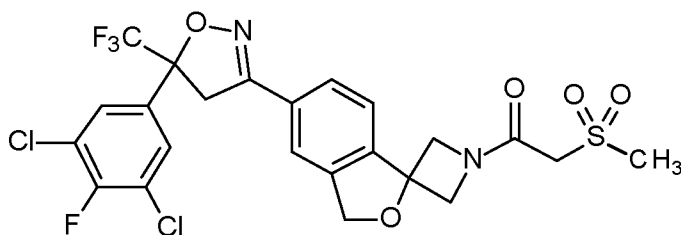
iv) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

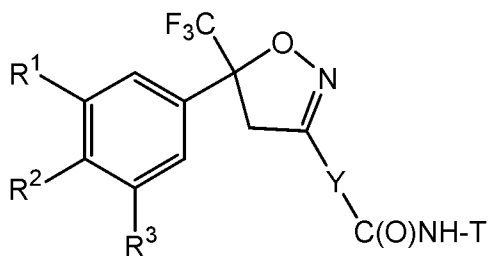
iv) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

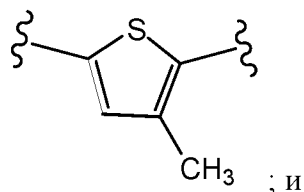
v) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (V):



(V)

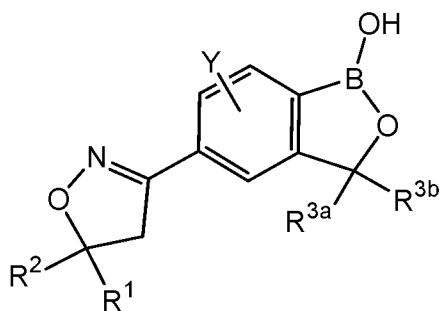
где R¹, R² и R³ независимо представляют собой H, Cl, F или CF₃;

Y представляет собой дирадикальную группу



T представляет собой C₁-C₆-алкильную группу, которая является незамещенной или замещена атомом галогена, циано-группой, нитро-группой, амино-группой, гидроксильной группой, C₁-C₆-алкокси-группой, C₁-C₆-галогеналкокси-группой, C₁-C₆-алкилтио-группой, C₁-C₆-алкилтио-группой, карбокси-группой, карбамоильной группой или C₂-C₆-алканоильной группой, которая может быть незамещенной или замещенной в алкильной части атомом галогена, или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

vi) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (VI):



(VI)

где Y представляет собой атом водорода, фтора, хлора или брома;

R¹ представляет собой фенил, замещенный 2-4 заместителями, выбранными из атома галогена, метила, дифторметила, трифторметила, метокси-группы, трифторметокси-группы или трифторпентокси-группы;

R² представляет собой метил, фторметил, трифторметил или перфторэтил;

R^{3a} и R^{3b} независимо выбраны из атома водорода, метила, этила или фторметила; или R^{3a} и R^{3b} объединены с атомом водорода, к которому они присоединены, с образованием цикlopентильного кольца или циклогексильного кольца; или его фармацевтически приемлемую соль;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

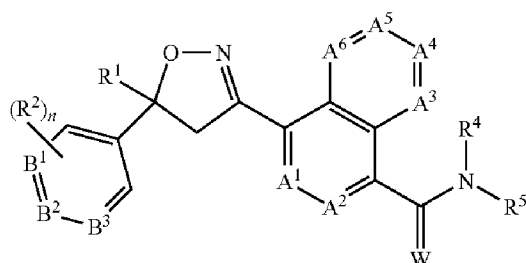
d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

3. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, содержащий:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (I):



(I)

где:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ и A⁶ независимо выбраны из группы, состоящей из CR³ и N, при условии, что максимум 3 из A¹, A², A³, A⁴, A⁵ и A⁶ представляют собой N;

B^1 , B^2 и B^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^2 и N ;

W представляет собой O или S ;

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил или C_4-C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H , атом галогена, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 галогеналкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 галогеналкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 галогеналкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, C_1-C_6 галогеналкилсульфонил, C_1-C_6 алкиламино-группу, C_2-C_6 диалкиламино-группу, C_2-C_4 алкоксикарбонил, $-CN$ или $-NO_2$;

каждый R^3 независимо представляет собой H , атом галогена, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_3-C_6 галогенциклоалкил, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 галогеналкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 галогеналкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 галогеналкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, C_1-C_6 галогеналкилсульфонил, C_1-C_6 алкиламино-группу, C_2-C_6 диалкиламино-группу, $-CN$ или $-NO_2$;

R^4 представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил, C_4-C_7 циклоалкилалкил, C_2-C_7 алкилкарбонил или C_2-C_7 алкоксикарбонил;

R^5 представляет собой H , OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ или Q^1 ; или C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил или C_4-C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^7 ; или

R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N , S и O , где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_2 алкила, атома галогена, $-CN$, $-NO_2$ и C_1-C_2 алкокси-группы;

каждый R^6 независимо представляет собой атом галогена, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, $-CN$ или $-NO_2$;

каждый R^7 независимо представляет собой атом галогена, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, C_1-C_6 алкиламино-группу, C_2-C_8 диалкиламино-группу, C_3-C_6 циклоалкиламино-группу, C_2-C_7 алкилкарбонил, C_2-C_7 алкоксикарбонил, C_2-C_7

алкиламинокарбонил, C₃-C₉ диалкиламинокарбонил, C₂-C₇ галогеналкилкарбонил, C₂-C₇ галогеналкоксикарбонил, C₂-C₇ галогеналкиламинокарбонил, C₃-C₉ дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксигруппу, -NH₂, -CN или -NO₂; или Q²;

каждый R⁸ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, C₂-C₄ алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁹ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ галогенциклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, -CN, -NO₂, фенил или пиридинил;

R¹⁰ представляет собой H; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогенов;

R¹¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил, C₄-C₇ циклоалкилалкил, C₂-C₇ алкилкарбонил или C₂-C₇ алкоксикарбонил;

R¹² представляет собой H; Q³; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁷; или

R¹¹ и R¹² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₂ алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C₁-C₂ алкокси-группы;

Q¹ представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 O, до 1 S и до 3 N, где каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁸;

каждый Q² независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное

гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ;

Q^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ; и

n равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер;

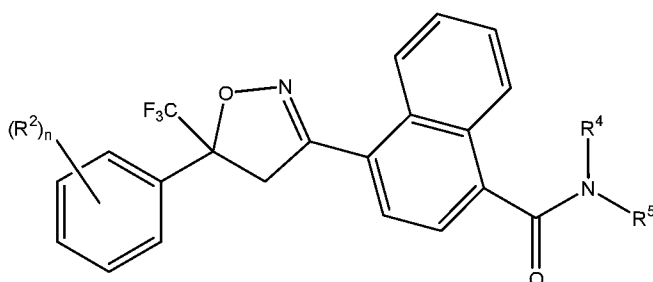
c) необязательно, по меньшей мере один сорастворитель;

d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

4. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 3, в котором изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение, имеющее формулу



(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

R^2 независимо представляет собой атом галогена, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил,

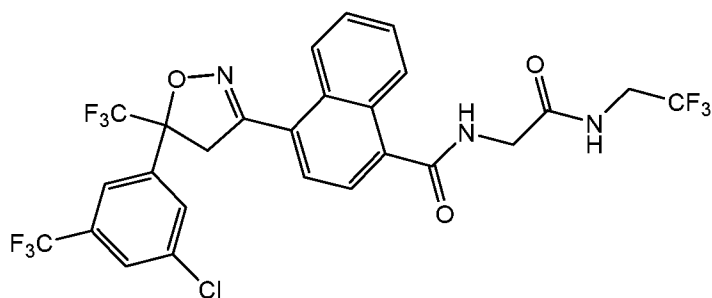
R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^5 представляет собой C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный одним или больше заместителями R^7 ; и R^7 представляет собой C_2 - C_7 алкилкарбонил, C_2 - C_7 алкоксикарбонил, C_2 - C_7 алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 дигалогеналкиламинокарбонил; и

n равно 0, 1 или 2.

5. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 4, в котором

изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение, имеющее формулу (Ia):

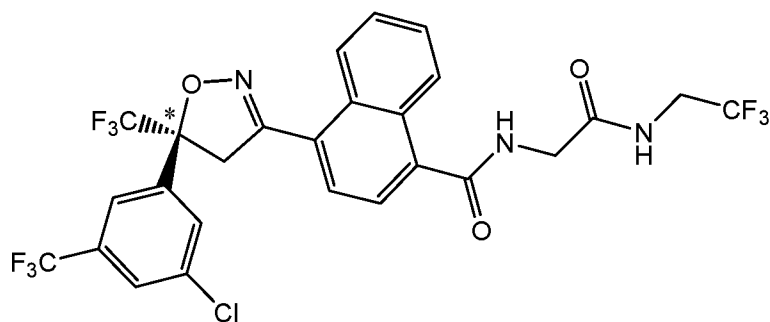


(Ia)

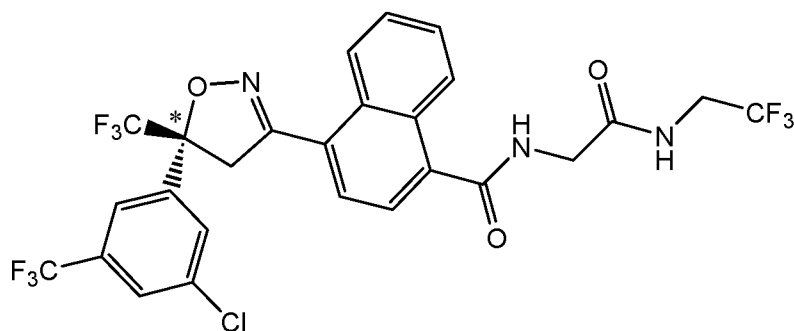
или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1 или 2, где изоксазолиновое действующее вещество обогащено одним энантиомером.

7. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 6, где изоксазолиновое действующее вещество обогащено соединением, имеющим формулу (S)-(Ia) или (R)-(Ia):



(S)-(Ia)

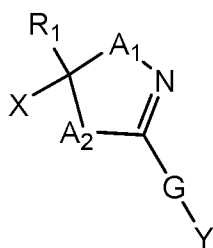


(R)-(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, содержащий:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (II):



(II)

где:

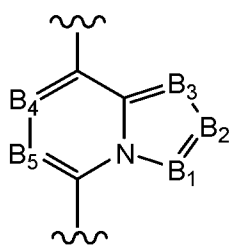
R_1 представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

X представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

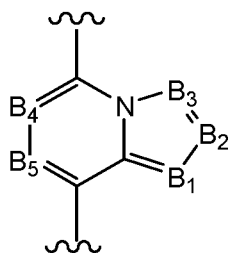
A_1 представляет собой атом кислорода; и

A_2 представляет собой атом кислорода, NR_2 или CR_7R_8 ;

G представляет собой G-1 или G-2;



G-1

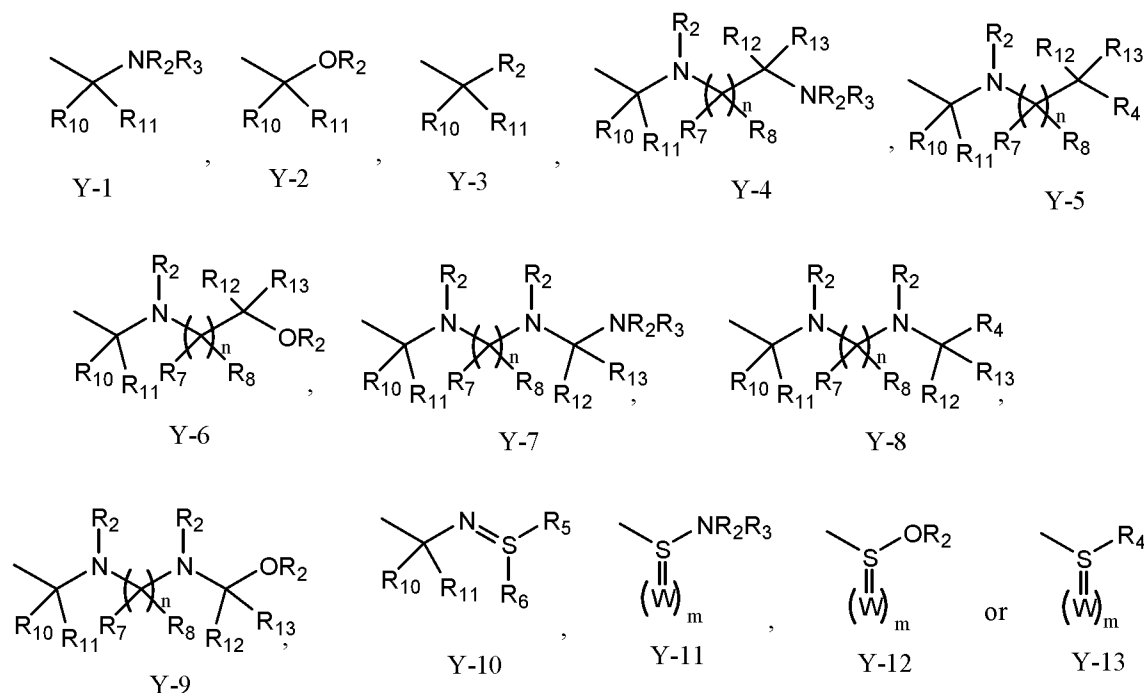


G-2

B_1 , B_2 , B_3 , B_4 и B_5 независимо представляют собой N или C- R_9 ;

Y представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$; или Y представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, арил, или гетероцикл или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей,

выбранных из атома галогена, гидроксо-группы, амино-группы, алкил- или ди(алкил)амино-группы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкокси-группы, галогеналкокси-группы, алкилтио-группы, галогеналкилтио-группы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$; или Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 или Y-13;



R_2 , R_3 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, $R_{10}S(O)-$, $R_{10}S(O)_2-$, $R_{10}C(O)-$, $R_{10}C(S)-$, $R_{10}R_{11}NC(O)-$, $R_{10}R_{11}NC(S)-$, $R_{10}OC(O)-$;

R_4 , R_5 и R_6 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R_7 и R_8 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил;

R_9 представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$, или алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксо-группы, амино-группы, алкил- или ди(алкил)амино-группы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкокси-группы, галогеналкокси-

группы, алкилтио-группы, галогеналкилтио-группы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиаалкил, алкилтиоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил; или

R_{10} вместе с R_{11} формируют $=O$, $=S$ или $=NR_2$; или

R_{12} вместе с R_{13} формируют $=O$, $=S$ или $=NR_2$;

W представляет собой O , S или NR_2 ;

n равно 1-4; и

m равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемую соль;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

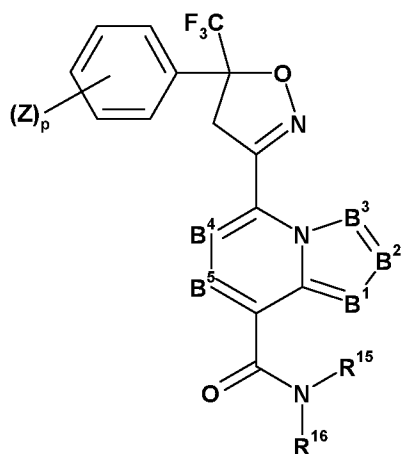
c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

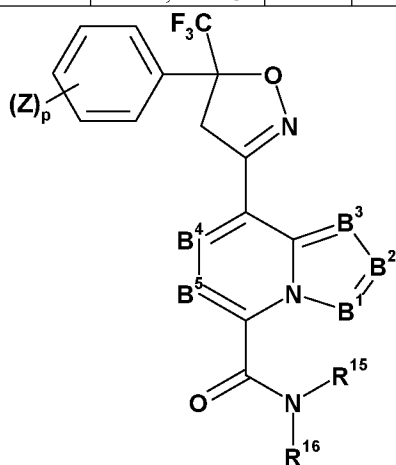
9. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 8 где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение, имеющее формулу II-1.001 - II-1.025 или II-2.00-II-2.018:



Соединения II-1.001 - II-1.025

Соединение	$(Z)_p$	B^5	B^4	B^3	B^2	B^1	R^{15}	R^{16}
1.001	3,5- Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.002	3,5- Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH_2CF_3
1.003	3,5- $(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH_3	$CH_2CO_2CH_3$
1.004	3,5- $(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH_3	CH_2CO_2H
1.005	3,5- $(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.006	3,5- $(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.007	3,5- $(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2CH_2SCH_3$

1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.014	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.015	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.017	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.018	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.019	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.023	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.024	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.025	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃



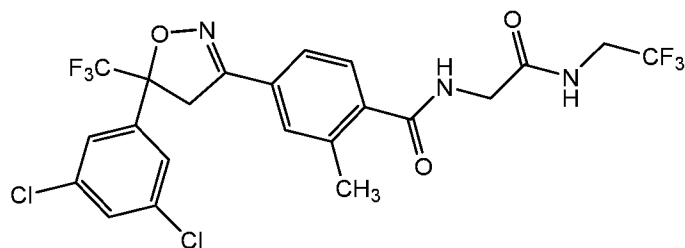
Соединения II-2,001 - II-2,018

Соединение	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶
2.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.003	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.007	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.008	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.009	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.010	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃

или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, где изоксазолиновое

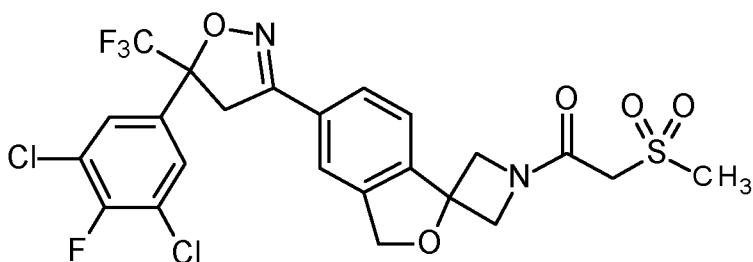
действующее вещество представляет собой соединение, имеющее формулу (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль.

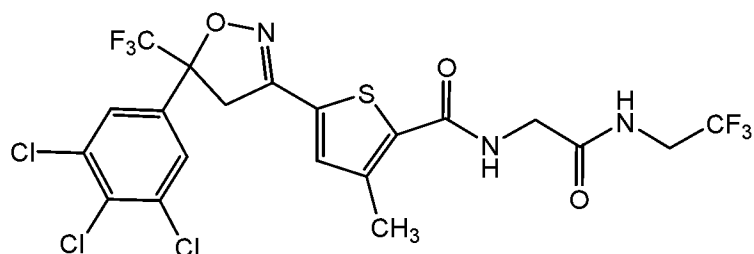
11. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение, имеющее формулу (IV):



(IV),

или его фармацевтически приемлемую соль.

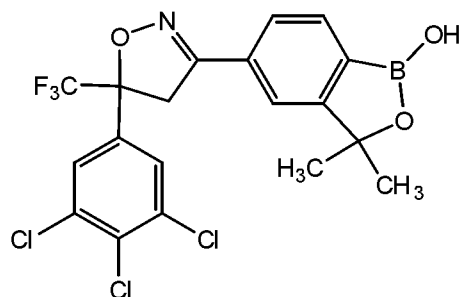
12. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение, имеющее формулу (Va):



(Va)

или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение, имеющее формулу (VIa):



(VIa)

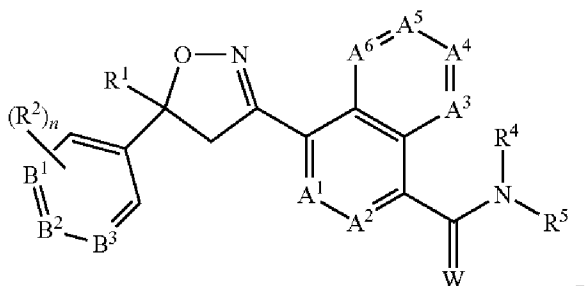
или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, где полоксамер представляет собой полоксамер 124 или полоксамер P-181, P-188, P-237, P338 или P407.

15. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, где соразтворитель представляет собой метанол, этанол, изопропанол, бензиловый спирт или жидкий полиэтиленгликоль.

16. Инъецируемая композиция длительного действия по п. 1, содержащая:

а) примерно 5 - 30% (вес/об) изоксазолиновых соединений, имеющих формулу (I):



(I)

где:

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^3 и N, при условии, что максимум 3 из A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 представляют собой N;

B^1 , B^2 и B^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^2 и N;

W представляет собой O или S;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, C_2 - C_4 алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R^3 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 галогенциклоалкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, -CN или -NO₂;

R^4 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6

циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил, C₄-C₇ циклоалкилалкил, C₂-C₇ алкилкарбонил или C₂-C₇ алкоксикарбонил;

R⁵ представляет собой H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² или Q¹; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁷; или

R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₂ алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C₁-C₂ алкокси-группы;

каждый R⁶ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁷ независимо представляет собой атом галогена; C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₈ диалкиламино-группу, C₃-C₆ циклоалкиламино-группу, C₂-C₇ алкилкарбонил, C₂-C₇ алкоксикарбонил, C₂-C₇ алкиламинокарбонил, C₃-C₉ диалкиламинокарбонил, C₂-C₇ галогеналкилкарбонил, C₂-C₇ галогеналкоксикарбонил, C₂-C₇ галогеналкиламинокарбонил, C₃-C₉ дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксигруппу, -NH₂, -CN или -NO₂; или Q²;

каждый R⁸ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, C₂-C₄ алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁹ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ галогенциклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, -CN, -NO₂, фенил или пиридинил;

R¹⁰ представляет собой H; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогенов;

R^{11} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил, C_4 - C_7 циклоалкилалкил, C_2 - C_7 алкилкарбонил или C_2 - C_7 алкоксикарбонил;

R^{12} представляет собой H; Q^3 ; или C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^7 ; или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C_1 - C_2 алкокси-группы;

Q^1 представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 O, до 1 S и до 3 N, где каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^8 ;

каждый Q^2 независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ;

Q^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ; и

n равно 0, 1 или 2, или его фармацевтически приемлемую соль;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой поллоксамер;

c) необязательно, примерно от 5% до 40% (вес/об) соразтворителя, выбранного из группы, состоящей из жидкого полиэтиленгликоля, этанола и изопропанола;

d) необязательно, примерно от 0,01% до примерно 2,0% (вес/об) антиоксиданта; и

e) необязательно, от примерно 0,01% до примерно 5,0% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смесей,

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой поллоксамер и где поллоксамер содержится в составе композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

17. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, который излечивает от паразитов или предотвращает их появление на срок от 3 до 6 месяцев.

18. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, который излечивает от паразитов или предотвращает их появление на срок от 5 до 6 месяцев.

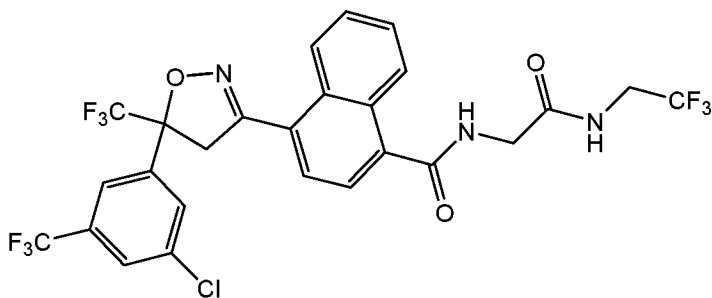
19. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, который излечивает от паразитов или предотвращает их появление на срок около 6 месяцев.

20. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, который излечивает от паразитов или предотвращает их появление на срок около 7 месяцев.

21. Инъецируемый препарат длительного действия по любому из п.п. 17, 18 или 19, где указанные паразиты представляют собой блох и клещей

22. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, содержащий:

а) примерно 5 - 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia)



(Ia)

или его фармацевтически приемлемой соли,

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер;

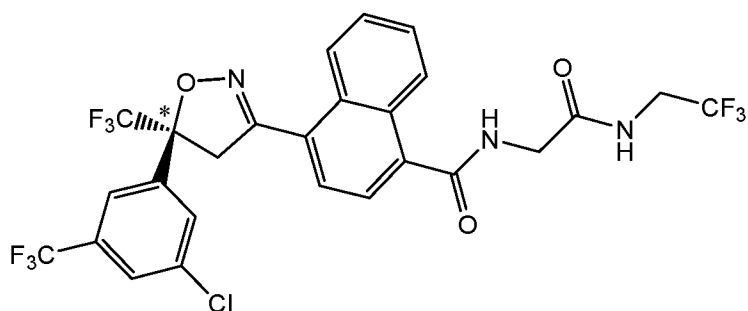
с) необязательно, примерно от 5% до 40% (вес/об) соразтворителя, выбранного из группы, состоящей из жидкого полиэтиленгликоля, этанола и изопропанола;

д) необязательно, примерно от 0,01% до примерно 2,0% (вес/об) антиоксиданта; и

е) необязательно, примерно от 0,01% до примерно 5,0% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смесей;

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъецируемой композиции длительного действия, представляет собой полуксамер, и где полуксамер содержится в составе композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

23. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 19, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой:



(S)-Ia

или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Инъецируемый препарат длительного действия по любому из п.п. 1-23, который дополнительно содержит эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически активного действующего вещества.

25. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 24, где дополнительное фармацевтически активное действующее вещество представляет собой макроциклический лактон.

26. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 25, где макроциклический лактон представляет собой абамектин, димадектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, ML-1,694,554, милбемектин, милбемицин D, оксидектин или немадектин.

27. Способ лечения или предотвращения появления паразитов у животного, нуждающегося в этом, на период от 3 до 6 месяцев который включает введение инъецируемого препарата длительного действия по п. 1 указанному животному.

28. Способ по п. 27, где указанное животное представляет собой собаку, кошку, овцу или крупный рогатый скот.

29. Способ по п. 27, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок примерно от 5 до 6 месяцев

30. Способ по п. 27, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок примерно 6 месяцев

31. Способ по п. 27, где указанные паразиты представляют собой блох и/или клещей.

32. Применение изоксазолина в приготовлении инъецируемого препарата длительного действия для лечения или предотвращения паразитарной инфекции или заражения на животном или в организме животного.

Несмотря на подробное описание различных вариантов осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что описанное выше изобретение не ограничивается

частными деталями, приведенными выше в описании, поскольку возможны многие его вариации без выхода за рамки сути и объема настоящего изобретения.

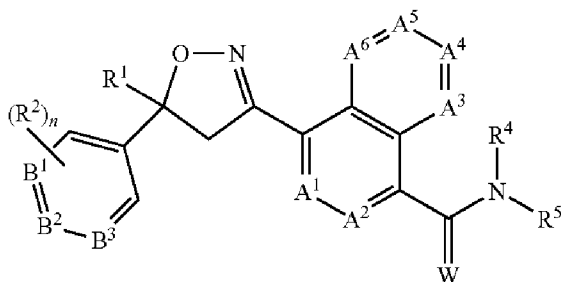
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инъецируемый препарат длительного действия для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у животного, содержащий противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, полуксамер и, необязательно, соразтворитель, где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

2. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, содержащий:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, которое представляет собой:

і) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (I):



(I)

где:

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^3 и N, при условии, что максимум 3 из A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 представляют собой N;

B^1 , B^2 и B^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^2 и N;

W представляет собой O или S;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, C_2 - C_4 алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R^3 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 галогенциклоалкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6 диалкиламино-группу, -CN или -NO₂;

R^4 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил, C_4-C_7 циклоалкилалкил, C_2-C_7 алкилкарбонил или C_2-C_7 алкоксикарбонил;

R^5 представляет собой H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ или Q^1 ; или C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил или C_4-C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^7 ; или

R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1-C_2 алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C_1-C_2 алкокси-группы;

каждый R^6 независимо представляет собой атом галогена, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, -CN или -NO₂;

каждый R^7 независимо представляет собой атом галогена; C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, C_1-C_6 алкиламино-группу, C_2-C_8 диалкиламино-группу, C_3-C_6 циклоалкиламино-группу, C_2-C_7 алкилкарбонил, C_2-C_7 алкоксикарбонил, C_2-C_7 алкиламинокарбонил, C_3-C_9 диалкиламинокарбонил, C_2-C_7 галогеналкилкарбонил, C_2-C_7 галогеналкоксикарбонил, C_2-C_7 галогеналкиламинокарбонил, C_3-C_9 дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксигруппу, -NH₂, -CN или -NO₂; или Q^2 ;

каждый R^8 независимо представляет собой атом галогена, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 галогеналкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 галогеналкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 галогеналкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, C_1-C_6 галогеналкилсульфонил, C_1-C_6 алкиламино-группу, C_2-C_6 диалкиламино-группу, C_2-C_4 алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R^9 независимо представляет собой атом галогена, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_3-C_6 галогенциклоалкил, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 галогеналкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 галогеналкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 галогеналкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, C_1-C_6 галогеналкилсульфонил, C_1-C_6 алкиламино-группу, C_2-C_6 диалкиламино-группу, -CN, -NO₂, фенил или пиридинил;

R^{10} представляет собой H; или C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил или C_4-C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых

необязательно замещен одним или больше атомами галогенов;

R^{11} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил, C_4 - C_7 циклоалкилалкил, C_2 - C_7 алкилкарбонил или C_2 - C_7 алкоксикарбонил;

R^{12} представляет собой H; Q^3 ; или C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^7 ; или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_2 алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C_1 - C_2 алкокси-группы;

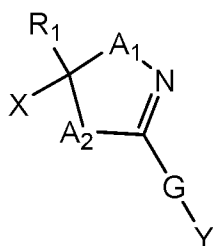
Q^1 представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 O, до 1 S и до 3 N, где каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^8 ;

каждый Q^2 независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ;

Q^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^9 ; и

n равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

ii) изоксазолиновое соединение формулы (II):



(II)

где:

R_1 представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил,

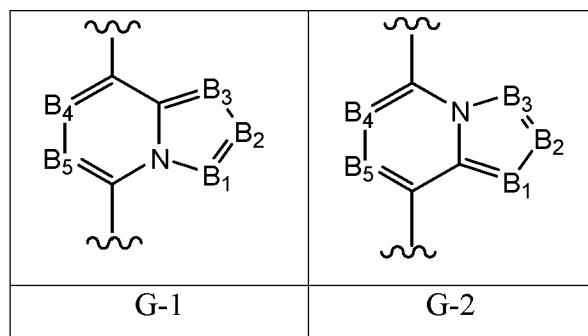
каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

X представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

A_1 представляет собой атом кислорода; и

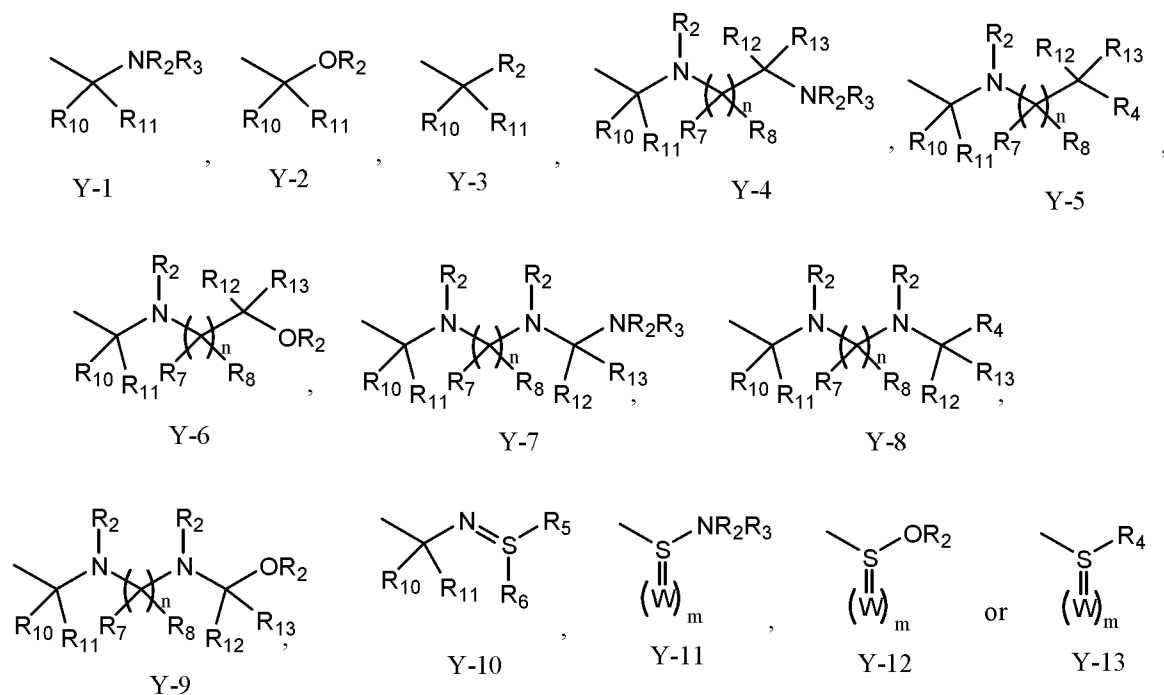
A_2 представляет собой атом кислорода, NR_2 или CR_7R_8 ;

G представляет собой G-1 или G-2;



B_1 , B_2 , B_3 , B_4 и B_5 независимо представляют собой N или C- R_9 ;

Y представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$; или Y представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, арил, или гетероциклил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$; или Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 или Y-13;



R_2 , R_3 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, $R_{10}S(O)-$, $R_{10}S(O)_2-$, $R_{10}C(O)-$, $R_{10}C(S)-$, $R_{10}R_{11}NC(O)-$, $R_{10}R_{11}NC(S)-$, $R_{10}OC(O)-$;

R_4 , R_5 и R_6 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R_7 и R_8 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил;

R_9 представляет собой атом водорода, атом галогена, $-CN$, или алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксialкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил; или

R_{10} вместе с R_{11} формируют $=O$, $=S$ или $=NR_2$; или

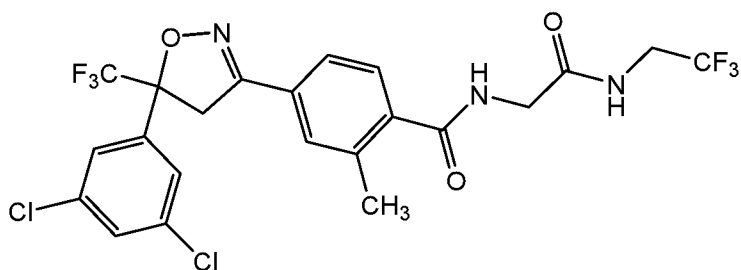
R_{12} вместе с R_{13} формируют =O, =S или =NR₂;

W представляет собой O, S или NR₂;

n равно 1-4; и

m равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

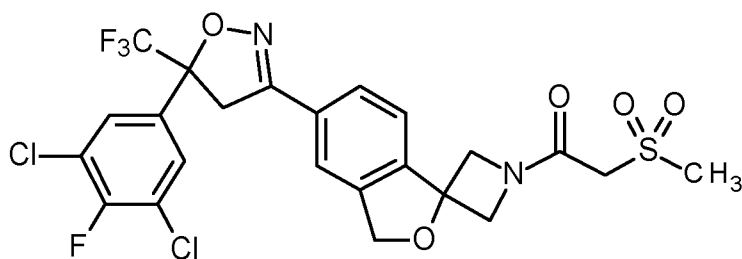
iv) изоксазолиновое соединение формулы (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

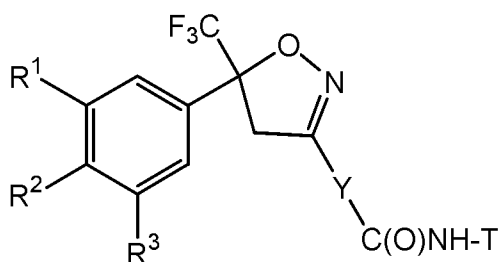
iv) изоксазолиновое соединение формулу (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

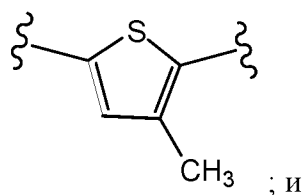
v) изоксазолиновое соединение формулы (V):



(V)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой H, Cl, F или CF₃;

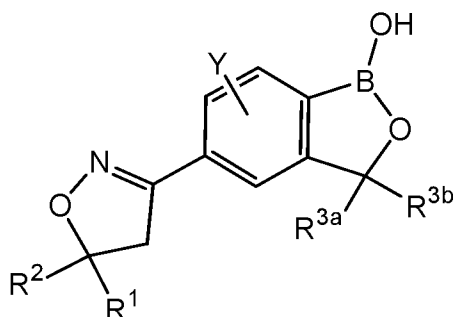
Y представляет собой дирадикальную группу



T представляет собой C₁-C₆-алкильную группу, которая является незамещенной или замещена атомом галогена, циано-группой, нитро-группой, амино-группой,

гидроксильной группой, C₁-C₆-алкокси-группой, C₁-C₆-галогеналкокси-группой, C₁-C₆-алкилтио-группой, C₁-C₆-алкилтио-группой, карбокси-группой, карбамоильной группой или C₂-C₆-алканоильной группой, которая может быть незамещенной или замещенной в алкильной части атомом галогена, или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

vi) изоксазолиновое соединение формулы (VI):



(VI)

где Y представляет собой атом водорода, фтора, хлора или брома;

R¹ представляет собой фенил, замещенный 2-4 заместителями, выбранными из атома галогена, метила, дифторметила, трифторметила, метокси-группы, трифторметокси-группы или трифторпентокси-группы;

R² представляет собой метил, фторметил, трифторметил или перфторэтил;

R^{3a} и R^{3b} независимо выбраны из атома водорода, метила, этила или фторметила; или R^{3a} и R^{3b} объединены с атомом водорода, к которому они присоединены, с образованием цикlopентильного кольца или циклогексильного кольца; или его фармацевтически приемлемую соль;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полксамер;

c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

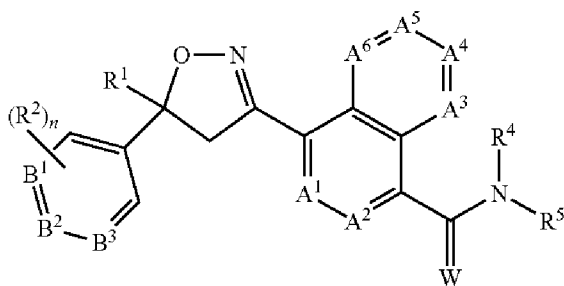
d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

3. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, содержащий:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения формулы (I):



(I)

где:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^3 и N, при условии, что максимум 3 из A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 и A^6 представляют собой N;

B^1, B^2 и B^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^2 и N;

W представляет собой O или S;

R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил или C_4-C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 галогеналкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 галогеналкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 галогеналкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, C_1-C_6 галогеналкилсульфонил, C_1-C_6 алкиламино-группу, C_2-C_6 диалкиламино-группу, C_2-C_4 алкоксикарбонил, -CN или $-NO_2$;

каждый R^3 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_3-C_6 галогенциклоалкил, C_1-C_6 алкокси-группу, C_1-C_6 галогеналкокси-группу, C_1-C_6 алкилтио-группу, C_1-C_6 галогеналкилтио-группу, C_1-C_6 алкилсульфинил, C_1-C_6 галогеналкилсульфинил, C_1-C_6 алкилсульфонил, C_1-C_6 галогеналкилсульфонил, C_1-C_6 алкиламино-группу, C_2-C_6 диалкиламино-группу, -CN или $-NO_2$;

R^4 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил, C_4-C_7 циклоалкилалкил, C_2-C_7 алкилкарбонил или C_2-C_7 алкоксикарбонил;

R^5 представляет собой H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ или Q^1 ; или C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_4-C_7 алкилциклоалкил или C_4-C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^7 ; или

R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл

необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₂ алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C₁-C₂ алкокси-группы;

каждый R⁶ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁷ независимо представляет собой атом галогена; C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₈ диалкиламино-группу, C₃-C₆ циклоалкиламино-группу, C₂-C₇ алкилкарбонил, C₂-C₇ алкоксикарбонил, C₂-C₇ алкиламинокарбонил, C₃-C₉ диалкиламинокарбонил, C₂-C₇ галогеналкилкарбонил, C₂-C₇ галогеналкоксикарбонил, C₂-C₇ галогеналкиламинокарбонил, C₃-C₉ дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксигруппу, -NH₂, -CN или -NO₂; или Q²;

каждый R⁸ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, C₂-C₄ алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁹ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ галогенциклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, -CN, -NO₂, фенил или пиридинил;

R¹⁰ представляет собой H; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогенов;

R¹¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил, C₄-C₇ циклоалкилалкил, C₂-C₇ алкилкарбонил или C₂-C₇ алкоксикарбонил;

R¹² представляет собой H; Q³; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁷; или

R¹¹ и R¹² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один

дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₂ алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C₁-C₂ алкокси-группы;

Q¹ представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 O, до 1 S и до 3 N, где каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁸;

каждый Q² независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁹;

Q³ представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁹; и

n равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер;

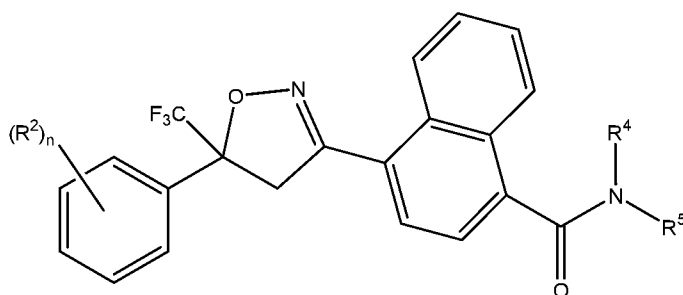
c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси,

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

4. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 3, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы



(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

R² независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆

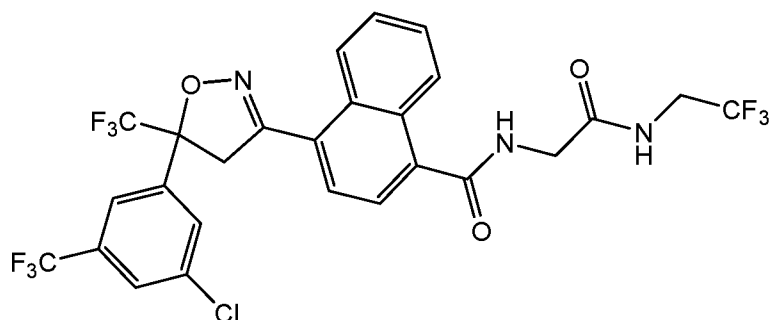
галогеналкил

R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^5 представляет собой C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный одним или больше заместителями R^7 ; и R^7 представляет собой C_2 - C_7 алкилкарбонил, C_2 - C_7 алкоксикарбонил, C_2 - C_7 алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 дигалогеналкиламинокарбонил; и

n равно 0, 1 или 2.

5. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 4, в котором изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (Ia):

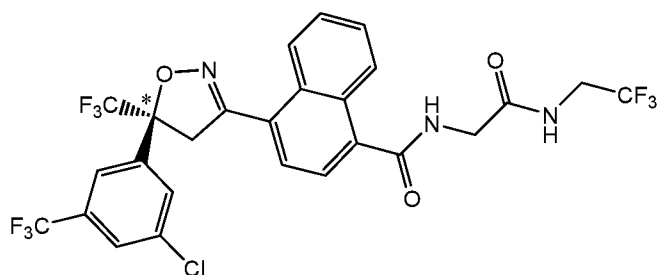


(Ia)

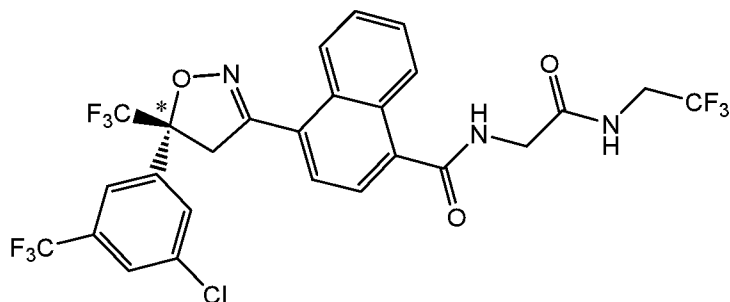
или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1 или 2, где изоксазолиновое действующее вещество обогащено одним энантиомером.

7. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 6, где изоксазолиновое действующее вещество обогащено соединением формулу (S)-(Ia) или (R)-(Ia):



(S)-(Ia)

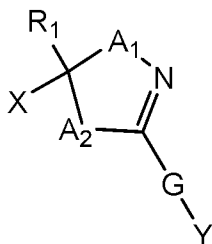


(R)-(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, содержащий:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (II):



(II)

где:

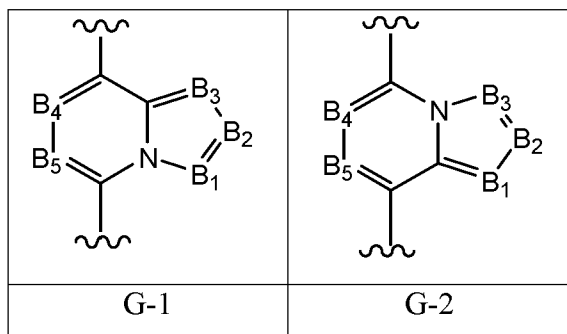
R_1 представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

X представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

A_1 представляет собой атом кислорода; и

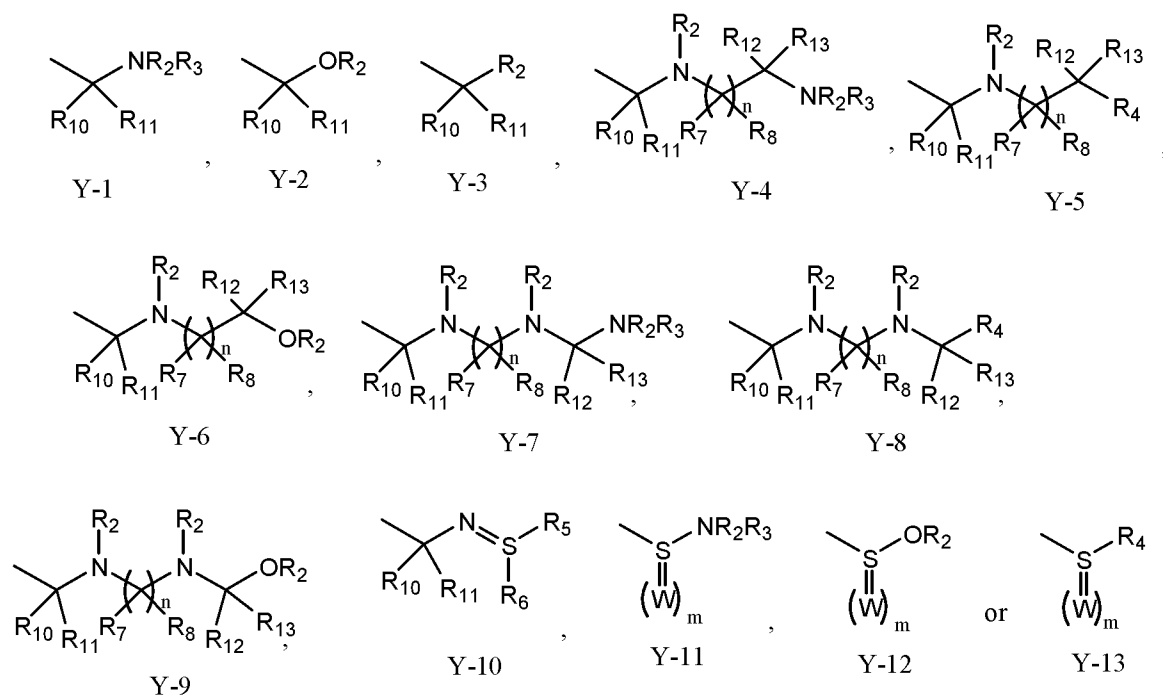
A_2 представляет собой атом кислорода, NR_2 или CR_7R_8 ;

G представляет собой G-1 или G-2;



B_1 , B_2 , B_3 , B_4 и B_5 независимо представляют собой N или C- R_9 ;

Y представляет собой атом водорода, атом галогена, -CN; или Y представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, арил, или гетероциклил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN или $-NO_2$; или Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 или Y-13;



R_2 , R_3 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиаалкил, алкилтиоалкил, гидроксикал, алкоксикал, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, $R_{10}S(O)-$, $R_{10}S(O)_2-$, $R_{10}C(O)-$, $R_{10}C(S)-$, $R_{10}R_{11}NC(O)-$, $R_{10}R_{11}NC(S)-$, $R_{10}OC(O)-$;

R_4 , R_5 и R_6 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиаалкил, алкилтиоалкил, гидроксикал, алкоксикал, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R_7 и R_8 независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиаалкил, алкилтиоалкил, гидроксикал, алкоксикал, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил;

R_9 представляет собой атом водорода, атом галогена, -CN, или алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, галогенциклоалкил,

алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых является незамещенным или имеет один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, алкил- или ди(алкил)аминогруппы, алкила, циклоалкила, галогеналкила, алкенила, галогеналкенила, алкинила, галогеналкинила, алкоксигруппы, галогеналкоксигруппы, алкилтиогруппы, галогеналкилтиогруппы, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, $-CN$ или $-NO_2$;

R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} каждый независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиаалкил, алкилтиоалкил, гидроксипалкил, алкоксипалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил; или

R_{10} вместе с R_{11} формируют $=O$, $=S$ или $=NR_2$; или

R_{12} вместе с R_{13} формируют $=O$, $=S$ или $=NR_2$;

W представляет собой O , S или NR_2 ;

n равно 1-4; и

m равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемую соль;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой блоксополимер;

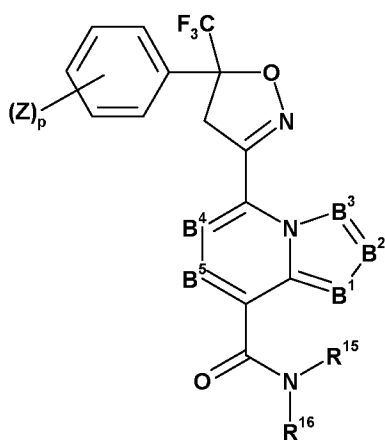
c) необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

d) необязательно, антиоксидант; и

e) необязательно, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси,

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

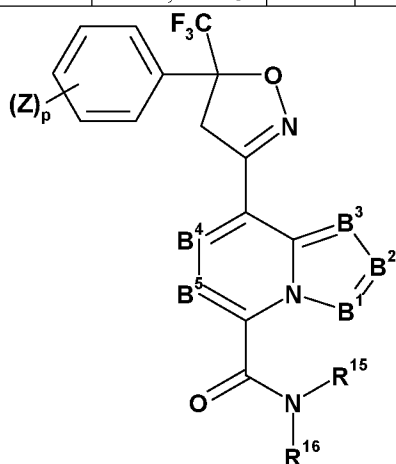
9. Инъекционный препарат длительного действия по п. 8 где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы II-1.001 - II-1.025 или II-2.00-II-2.018:



Соединения II-1,001 - II-1,025

Соединение	$(Z)_p$	B^5	B^4	B^3	B^2	B^1	R^{15}	R^{16}
1.001	3,5- Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$

1.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CF ₃
1.003	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃
1.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H
1.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.007	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.014	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.015	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
1.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.017	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.018	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.019	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
1.023	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
1.024	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃
1.025	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃



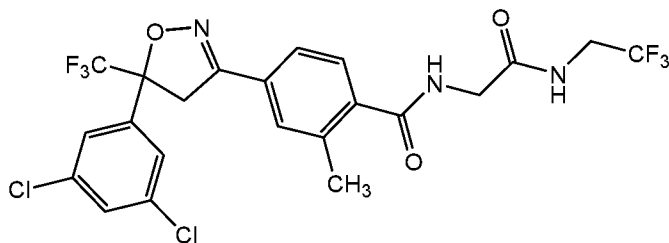
Соединения II-2,001 - II-2,018

Соединение	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶
2.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.003	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.007	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.008	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.009	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.010	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃

2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃

или его фармацевтически приемлемую соль.

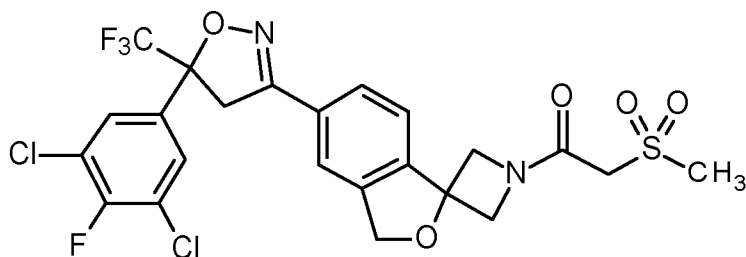
10. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль.

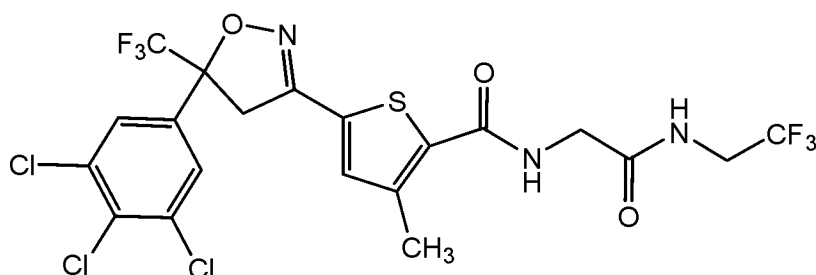
11. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (IV):



(IV),

или его фармацевтически приемлемую соль.

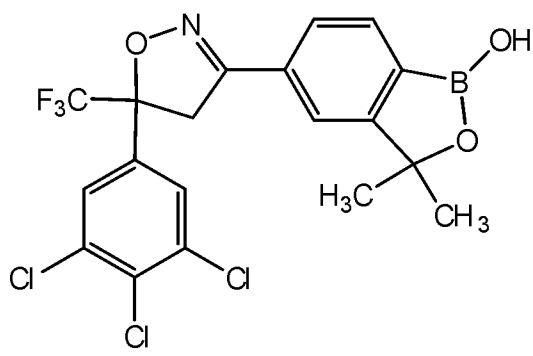
12. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (Va):



(Va)

или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 2, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (VIa):



(VIa)

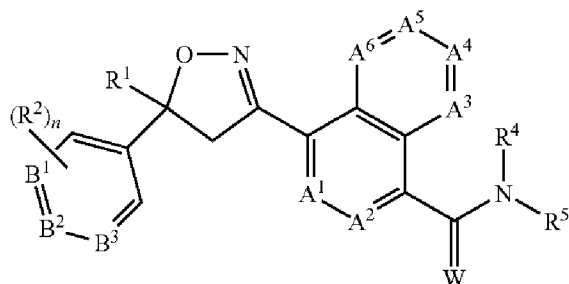
или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, где указанный полоксамер представляет собой полоксамер 124 или полоксамер P-181, P-188, P-237, P338 или P407.

15. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, где указанный соразстворитель представляет собой метанол, этанол, изопропанол, бензиловый спирт или жидкий полиэтиленгликоль.

16. Инъецируемый препарат длительного действия по п. 1, содержащая:

а) примерно 5 - 30% (вес/об) изоксазолиновых соединений формулы (I):



(I)

где:

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^3 и N, при условии, что максимум 3 из A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 представляют собой N;

B^1 , B^2 и B^3 независимо выбраны из группы, состоящей из CR^2 и N;

W представляет собой O или S;

R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_4 - C_7 алкилциклоалкил или C_4 - C_7 циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H, атом галогена, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси-группу, C_1 - C_6 галогеналкокси-группу, C_1 - C_6 алкилтио-группу, C_1 - C_6 галогеналкилтио-группу, C_1 - C_6 алкилсульфинил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфинил, C_1 - C_6 алкилсульфонил, C_1 - C_6 галогеналкилсульфонил, C_1 - C_6 алкиламино-группу, C_2 - C_6

диалкиламино-группу, C₂-C₄ алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R³ независимо представляет собой H, атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ галогенциклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, -CN или -NO₂;

R⁴ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил, C₄-C₇ циклоалкилалкил, C₂-C₇ алкилкарбонил или C₂-C₇ алкоксикарбонил;

R⁵ представляет собой H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² или Q¹; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁷; или

R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₂ алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C₁-C₂ алкокси-группы;

каждый R⁶ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁷ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₈ диалкиламино-группу, C₃-C₆ циклоалкиламино-группу, C₂-C₇ алкилкарбонил, C₂-C₇ алкоксикарбонил, C₂-C₇ алкиламинокарбонил, C₃-C₉ диалкиламинокарбонил, C₂-C₇ галогеналкилкарбонил, C₂-C₇ галогеналкоксикарбонил, C₂-C₇ галогеналкиламинокарбонил, C₃-C₉ дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксигруппу, -NH₂, -CN или -NO₂; или Q²;

каждый R⁸ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, C₂-C₄ алкоксикарбонил, -CN или -NO₂;

каждый R⁹ независимо представляет собой атом галогена, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆

галогеналкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ галогенциклоалкил, C₁-C₆ алкокси-группу, C₁-C₆ галогеналкокси-группу, C₁-C₆ алкилтио-группу, C₁-C₆ галогеналкилтио-группу, C₁-C₆ алкилсульфинил, C₁-C₆ галогеналкилсульфинил, C₁-C₆ алкилсульфонил, C₁-C₆ галогеналкилсульфонил, C₁-C₆ алкиламино-группу, C₂-C₆ диалкиламино-группу, -CN, -NO₂, фенил или пиридинил;

R¹⁰ представляет собой H; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогенов;

R¹¹ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил, C₄-C₇ циклоалкилалкил, C₂-C₇ алкилкарбонил или C₂-C₇ алкоксикарбонил;

R¹² представляет собой H; Q³; или C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₄-C₇ алкилциклоалкил или C₄-C₇ циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁷; или

R¹¹ и R¹² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием цикла, содержащего 2-6 атомов углерода и, необязательно, один дополнительный атом, выбранный из группы, состоящей из N, S и O, где указанный цикл необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₂ алкила, атома галогена, -CN, -NO₂ и C₁-C₂ алкокси-группы;

Q¹ представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 O, до 1 S и до 3 N, где каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁸;

каждый Q² независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁹;

Q³ представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где каждое кольцо необязательно замещено одним или больше заместителями, независимо выбранными из R⁹; и

n равно 0, 1 или 2, или его фармацевтически приемлемую соль;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер;

c) необязательно, примерно от 5% до 40% (вес/об) соразтворителя, выбранного из

группы, состоящей из жидкого полиэтиленгликоля, этанола и изопропанола;

d) необязательно, примерно от 0,01% до примерно 2,0% (вес/об) антиоксиданта; и

e) необязательно, от примерно 0,01% до примерно 5,0% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смесей,

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой полуксамер, и где полуксамер содержится в составе композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

17. Инъекционный препарат длительного действия по п. 1, который излечивает от паразитов или предотвращает их появление на срок от 3 до 6 месяцев.

18. Инъекционный препарат длительного действия по п. 1, который излечивает от паразитов или предотвращает их появление на срок от 5 до 6 месяцев.

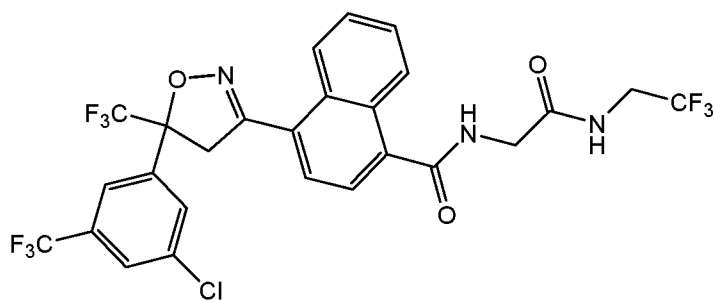
19. Инъекционный препарат длительного действия по п. 1, который излечивает от паразитов или предотвращает их появление на срок около 6 месяцев.

20. Инъекционный препарат длительного действия по п. 1, который излечивает от паразитов или предотвращает их появление на срок около 7 месяцев или больше.

21. Инъекционный препарат длительного действия по любому из п.п. 17, 18 или 19, где указанные паразиты представляют собой блох и клещей.

22. Инъекционный препарат длительного действия по п. 1, содержащий:

a) примерно 5 - 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества формулы (Ia)



(Ia)

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер;

c) необязательно, примерно от 5% до 40% (вес/об) соразтворителя, выбранного из группы, состоящей из жидкого полиэтиленгликоля, этанола и изопропанола;

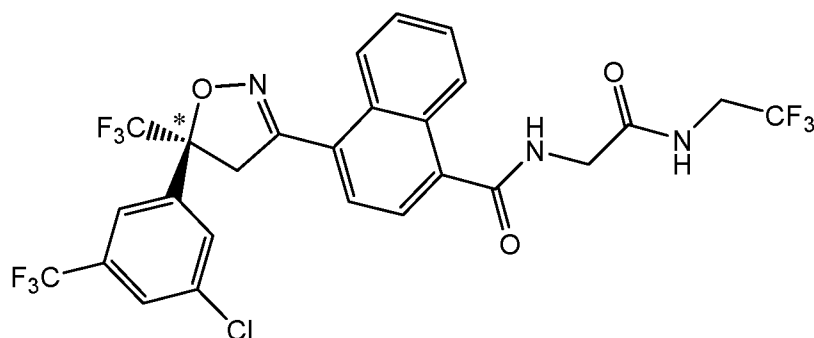
d) необязательно, примерно от 0,01% до примерно 2,0% (вес/об) антиоксиданта; и

e) необязательно, примерно от 0,01% до примерно 5,0% (вес/об) фармацевтически

приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смесей;

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъектируемой композиции длительного действия, представляет собой полоксамер, и где полоксамер содержится в составе композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

23. Инъектируемый препарат длительного действия по п. 19, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой:



(S)-Ia

или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Инъектируемый препарат длительного действия по любому из п.п. 1-23, который дополнительно содержит эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически активного действующего вещества.

25. Инъектируемый препарат длительного действия по п. 24, где дополнительное фармацевтически активное действующее вещество представляет собой макроциклический лактон.

26. Инъектируемый препарат длительного действия по п. 25, где макроциклический лактон представляет собой абамектин, димадектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, ML-1,694,554, милбемектин, милбемицин D, моксидектин или немадектин.

27. Способ лечения или предотвращения появления паразитов у животного, нуждающегося в этом, на период от 3 до 6 месяцев, который включает введение инъектируемого препарата длительного действия по п. 1 указанному животному.

28. Способ по п. 27, где указанное животное представляет собой собаку, кошку, овцу или крупный рогатый скот.

29. Способ по п. 27, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок примерно от 5 до 6 месяцев.

30. Способ по п. 27, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок примерно 6 месяцев.

31. Способ по п. 27, где указанные паразиты представляют собой блох и/или

клещей.

32. Применение изоксазолина в приготовлении инъекционного препарата длительного действия для лечения или предотвращения паразитарной инфекции или заражения на животном или в организме животного.