

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390980** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.05.26**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.02.24**

(51) Int. Cl. *A01N 43/80* (2006.01)  
*C07D 261/04* (2006.01)  
*A01P 7/04* (2006.01)  
*A01P 7/02* (2006.01)  
*A01P 3/00* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 47/00* (2006.01)  
*A61K 31/422* (2006.01)

---

**(54) ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ ИЗОКСАЗОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ,  
ИНЪЕЦИРУЕМЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ  
ИХ, СПОСОБЫ И ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) **62/299,333; 62/379,348**

(32) **2016.02.24; 2016.08.25**

(33) **US**

(62) **202091545; 2017.02.24**

(71) Заявитель:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ЭНИМАЛ ХЕЛТ ЮЭсЭй ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Лё Ир Де Фалуа Лонк Патрик, Менг  
Чарльз К., Кэйди Сьюзан Манчини,  
Чейфец Питер, Галеска Изабела (US)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение касается инъеклируемых композиций длительного действия для борьбы с паразитами у животных, содержащих по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество, жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло, необязательно соразтворитель, и необязательно фармацевтически приемлемую добавку или вспомогательное вещество. В настоящем изобретении описаны также новые изоксазолиновые действующие вещества, обладающие длительной эффективностью против эктопаразитов. В настоящем изобретении описаны также улучшенные способы устранения, борьбы и предотвращения паразитарных инфекций и заражения паразитами у животных, включающие введение новых изоксазолиновых соединений и инъеклируемых композиций длительного действия по настоящему изобретению животному, нуждающемуся в этом.

---

**A1**

**202390980**

**202390980**

**A1**

ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ ИЗОКСАЗОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ,  
ИНЪЕЦИРУЕМЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ,  
СПОСОБЫ И ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении описаны пестицидные и противопаразитарные изоксазолиновые соединения и инъеклируемые композиции длительного действия, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество, жидкий полиэтиленгликоль (ПЭГ) и, опционально, соразтворитель. В настоящем изобретении описано также применение указанных соединений и композиций против вредителей и паразитов (включая эктопаразитов (например, блох или клещей) и/или эндопаразитов), и способы борьбы с вредителями и профилактики или лечения паразитарных инфекций и заражений у животных.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка истребует приоритет, заявленный в предварительной заявке на патент США № 62/293,333, поданной 24 февраля 2016 г, и 62/379,348, поданной 25 августа 2016г, которые обе включены в настоящий текст посредством ссылки

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 паразитарные 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, *Stenocephalides* spp., такие как *Stenocephalides felis* и т.п.);
- паразитиформные клещи (например, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. и т.п.);
- акариформные 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*).

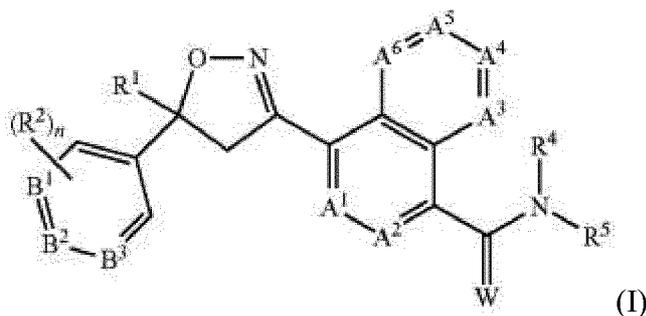
Сходным образом для физического и/или психологического здоровья животного или человека также вредны паразитиформные клещи. Однако, наиболее серьезная проблема, связанная с паразитиформными клещами, заключается в том, что они являются переносчиками патогенных агентов, действующих как на людей, так и на 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 и другие жвачные животные могут 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 оплодотворится 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 эндопаразитарных инфекций, включая, например, гельминтоз, вызванных паразитарными 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 представителей рода *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*,

Тохосара, Toxascaris, Trichiris, Enterobius, и паразитов, которые обнаруживаются в кровеносных сосудах или других тканях и органах, включая филярийных червей и дополнительные кишечные стадии Stroglyoides, Тохосара 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 7,951,828 и 7,662,972 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 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 композиции 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.

Помимо дозированных форм для наружного и перорального применения, иногда возможно ввести действующие вещества в состав композиций 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 описаны инъекционные композиции длительного действия, содержащие биоактивные вещества, такие как, например,

авермектин или милбемицин, и биологически приемлемый полимер.

Несмотря на высокоактивные изоксазолиновые действующие вещества и композиции, содержащие изоксазолиновые действующие вещества, в отдельности или в комбинации с другими действующими веществами, описанные в приведенных выше документах, существует потребность в более эффективных изоксазолиновых соединениях и 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 инъекционной композиции длительного действия, содержащей 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).

#### 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.

#### Сущность изобретения

В первом аспекте, в настоящем изобретении описаны новые и инновационные инъекционные препараты длительного действия для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у животного, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло, необязательно соразтворитель и необязательно фармацевтически приемлемую добавку или вспомогательное вещество.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения, было обнаружено, что композиции длительного действия 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 композиций 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 описанных в настоящем тексте изоксазолиновых соединений и композиций для лечения или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах 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.

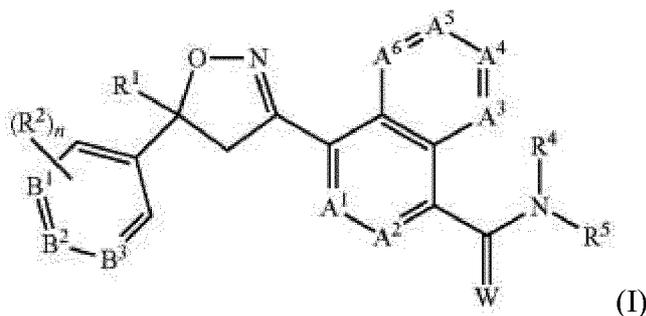
Кроме того, описанные в настоящем тексте соединения, имеющие формулу (Id), можно применять для защиты урожая, растений, материала для размножения растений или материала, содержащего дерево или полученного из дерева, от вредителей.

В настоящем изобретении описаны также способы лечения или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, включающие введение эффективного количества инъеклируемых композиций длительного действия, содержащих противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения вместе с по меньшей мере одним жидким ПЭГ и/или фармацевтически приемлемым нейтральным маслом и, опционально, соразвителем, фармацевтически приемлемой добавкой и/или вспомогательным веществом, где указанная композиция не содержит фармацевтически приемлемый биоразлагаемый полимер, определение которому дано в настоящем тексте. Неожиданно было обнаружено, что инновационные изоксазолин-содержащие композиции, 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 другими инъеклируемыми композициями, содержащими изоксазолиновые действующие вещества, известными в данной области, в то же время демонстрируя минимальное раздражение в месте инъекции.

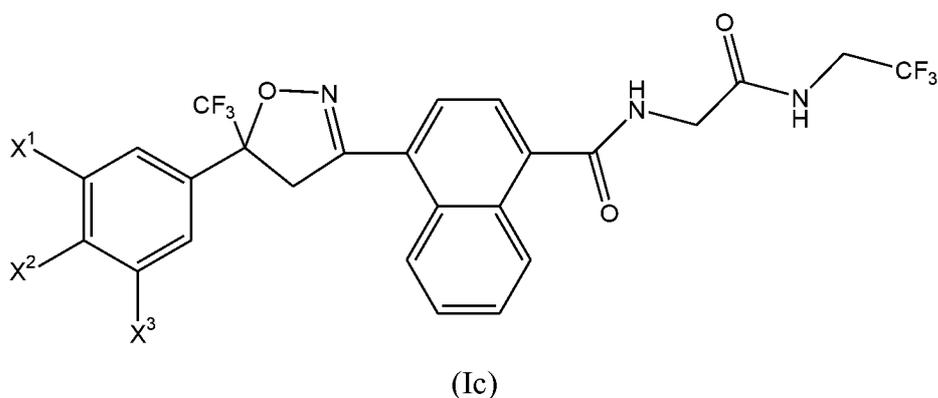
В настоящем изобретении описано также применение изоксазолина в

приготовлении инъекционной композиции длительного действия для лечения или предотвращения паразитарных инфекций у животных.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъекционные композиции 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 другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъекционные композиции длительного действия, содержащие изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (Ic):



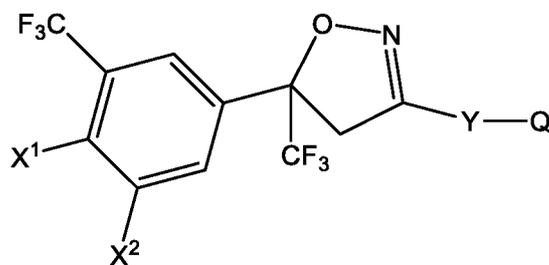
или его фармацевтически приемлемую соль; где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый независимо представляют собой H, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкил или  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил. Композиции длительного действия, содержащие соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , обладают неожиданно длительной и высокой эффективностью против *Rhipicephalus microplus*, с быстрым началом действия и очень продолжительным эффектом.

В другом варианте осуществления, описанные инъекционные композиции 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 композиции 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, морантел, пирантел, спинозин или спинозинод, амин-ацетонитрильное действующее вещество, арилоазол-2-ил цианоэтил, регулятор роста насекомых системного действия. В одном варианте осуществления, инъеклируемые композиции 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, аминокетонитрильное действующее вещество, или арилоазол-2-ил цианоэтиламин.

Во втором аспекте, в настоящем изобретении описаны новые и инновационные пестицидные и паразитицидные изоксазолиновые соединения, имеющие изображенную ниже формулу (Id):

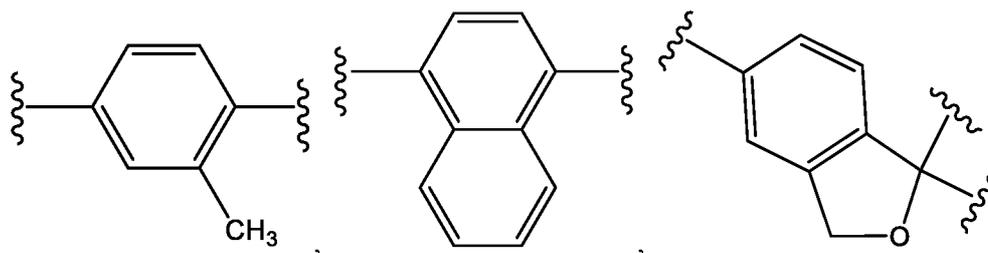


(Id)

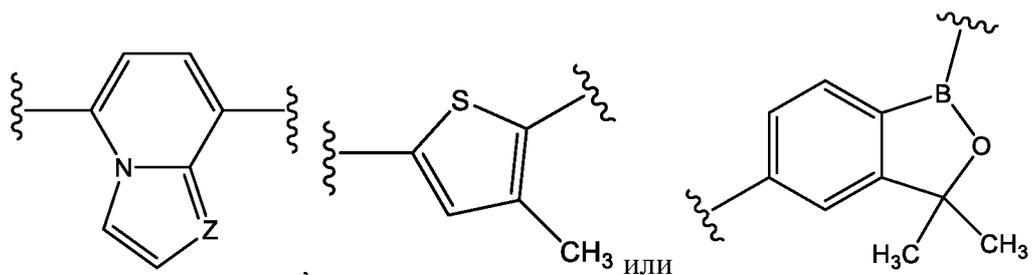
где X<sup>1</sup> представляет собой атом брома, хлора, иода или фтора; и X<sup>2</sup> представляет собой атом хлора, фтора или CF<sub>3</sub>;

Y представляет собой группу Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, где Z представляет собой N или

CH, Y-5 или Y-6



Y-1 Y-2 Y-3



Y-4 Y-5 Y-6

и Q представляет собой OH,  $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ,  $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$  или  $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$ .

Соединения, имеющие формулу (Id), высокоактивны против членистоногих вредителей и паразитов, и могут применяться для защиты животных, включая сельскохозяйственных животных и животных-компаньонов, таких как кошки, собаки, лошади, куры, овцы, козы, свиньи, индейки и крупный рогатый скот, от паразитов, которыми заражаются такие животные. В настоящем изобретении также описаны пестицидные соединения, имеющие формулу (Id), предназначенные для защиты урожая, растений, материала для размножения растений или материала, содержащего дерево или полученного из дерева, от вредителей.

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.

Подробное описание изобретения

### Иньецируемые композиции длительного действия

В первом аспекте, в настоящем изобретении описаны новые и инновационные инъецируемые композиции длительного действия для лечения или профилактики паразитарных инфекций или заражений у животного, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло и, опционально, соразтворитель, фармацевтически приемлемую добавку и/или вспомогательное вещество, в которых не содержится никаких других фармацевтически приемлемых полимеров, определение которым дано в настоящем тексте.

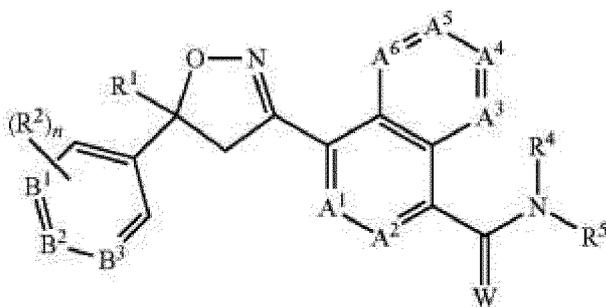
В настоящем изобретении описаны также способы и применение для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, включающие введение животному, нуждающемуся в этом, композиции длительного действия, содержащей противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло и, опционально, соразтворитель, фармацевтически приемлемая добавка и/или вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъецируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения и эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного действующего вещества, ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло и, опционально, соразтворитель, фармацевтически приемлемая добавка и/или вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

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<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкила, атома галогена, -CN, -NO<sub>2</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкокси-группы;

каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой атом галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил, -CN или -NO<sub>2</sub>;

каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой атом галогена; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиламино-группу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> диалкиламино-группу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкиламино-группу, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкилкарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкоксикарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкиламинокарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> диалкиламинокарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкилкарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкоксикарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> галогеналкиламинокарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксигруппу, -NH<sub>2</sub>, -CN или -NO<sub>2</sub>; или Q<sup>2</sup>;

каждый R<sup>8</sup> независимо представляет собой атом галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилтио-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиламино-группу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> диалкиламино-группу, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкоксикарбонил, -CN или -NO<sub>2</sub>;

каждый R<sup>9</sup> независимо представляет собой атом галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> галогенциклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилтио-группу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилсульфинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилсульфонил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиламино-группу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> диалкиламино-группу, -CN, -NO<sub>2</sub>, фенил или пиридинил;

R<sup>10</sup> представляет собой H; или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> алкилциклоалкил или C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше атомами галогенов;

R<sup>11</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> алкилциклоалкил, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкилалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкилкарбонил или C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкоксикарбонил;

R<sup>12</sup> представляет собой H; Q<sup>3</sup>; или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> алкилциклоалкил или C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или больше заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>; или

R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> 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<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкила, атома галогена, -CN, -NO<sub>2</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкокси-группы;

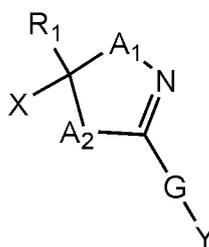
Q<sup>1</sup> представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или 8-, 9- или 10-членную конденсированную бициклическую систему, необязательно содержащую 1-3 гетероатомов, выбранных из до 1 O, до 1 S и до 3 N, где каждое кольцо или циклическая система необязательно замещены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

каждый Q<sup>2</sup> 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<sup>9</sup>;

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

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

ii) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (II):



(II)

где:

R<sub>1</sub> 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, гидрокси-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<sub>7</sub>S(O)-, R<sub>7</sub>S(O)<sub>2</sub>-, R<sub>7</sub>C(O)-, R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NC(O)-, R<sub>7</sub>OC(O)-, R<sub>7</sub>C(O)O-, R<sub>7</sub>C(O)NR<sub>8</sub>-, -CN или -NO<sub>2</sub>;

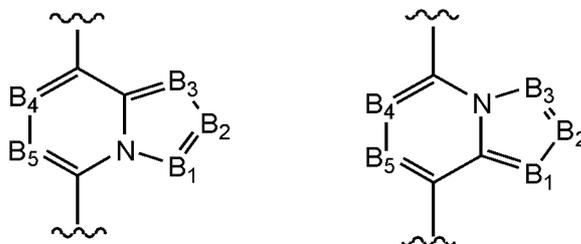
X представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть незамещенным или иметь один или больше заместителей, выбранных из атома галогена, гидрокси-группы, амино-группы, алкил- или ди(алкил)амино-группы, алкила,

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  $-NO_2$ ;

$A_1$  представляет собой атом кислорода; и

$A_2$  представляет собой атом кислорода,  $NR_2$  или  $CR_7R_8$ ;

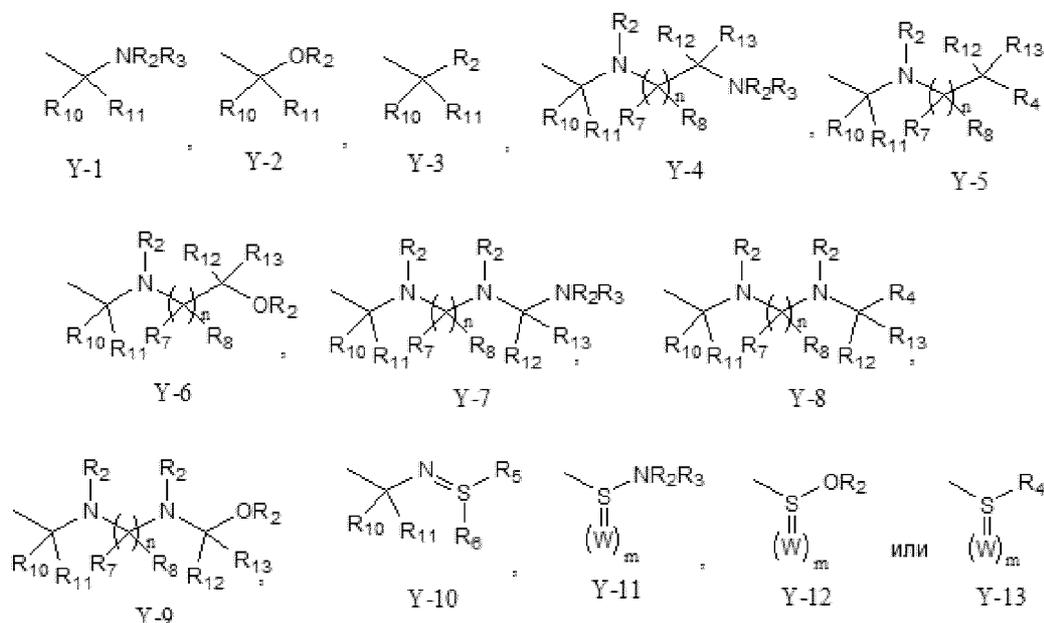
$G$  представляет собой  $G-1$  или  $G-2$ ;



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, 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<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксипалкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, R<sub>10</sub>S(O)-, R<sub>10</sub>S(O)<sub>2</sub>-, R<sub>10</sub>C(O)-, R<sub>10</sub>C(S)-, R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>NC(O)-, R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>NC(S)-, R<sub>10</sub>OC(O)-;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксипалкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксипалкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил;

R<sub>9</sub> 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<sub>7</sub>S(O)-, R<sub>7</sub>S(O)<sub>2</sub>-, R<sub>7</sub>C(O)-, R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>NC(O)-, R<sub>7</sub>OC(O)-, R<sub>7</sub>C(O)O-, R<sub>7</sub>C(O)NR<sub>8</sub>-, -CN или -NO<sub>2</sub>;

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> каждый независимо представляют собой атом водорода, алкил, галогеналкил, тиоалкил, алкилтиоалкил, гидроксипалкил, алкоксиалкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил или галогеналкинил; или

R<sub>10</sub> вместе с R<sub>11</sub> формирует =O, =S или =NR<sub>2</sub>; или

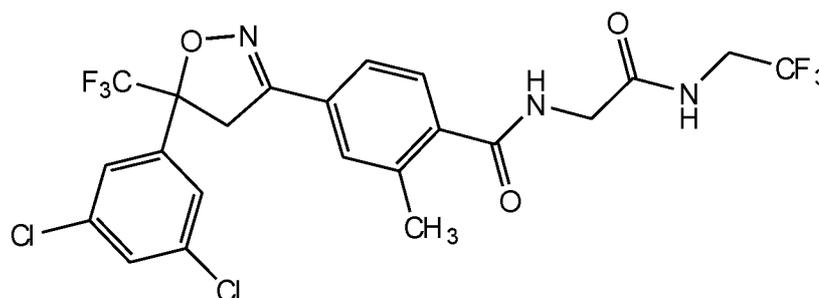
R<sub>12</sub> вместе с R<sub>13</sub> формирует =O, =S или =NR<sub>2</sub>;

W представляет собой O, S или NR<sub>2</sub>;

n равно 1-4; и

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

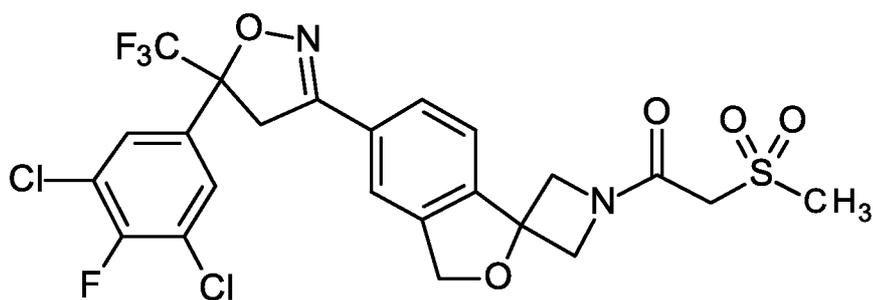
iii) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

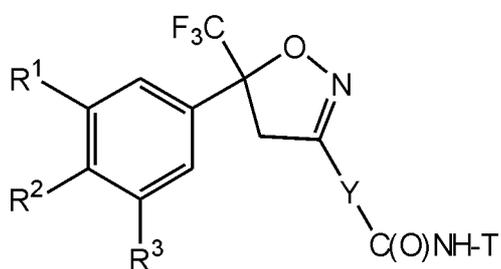
iv) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (IV)



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

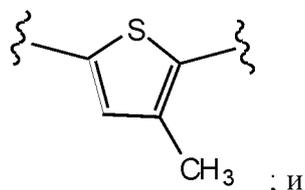
v) изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (V):



(V)

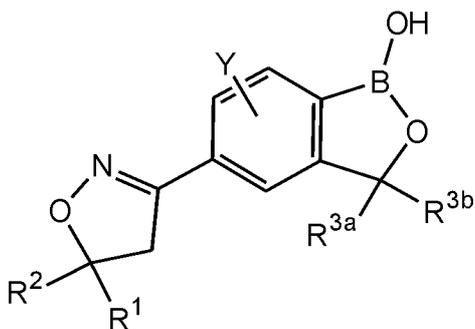
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой H, Cl, F или CF<sub>3</sub>;

Y представляет собой дирадикальную группу



T представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную группу, которая является незамещенной или замещена атомом галогена, циано-группой, нитро-группой, амино-группой, гидроксильной группой, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-группой, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси-группой, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио-группой, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилтио-группой, карбокси-группой, карбамоильной группой или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-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;

R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный 2-4 заместителями, выбранными из атома галогена, метила, дифторметила, трифторметила, метокси-группы, трифторметокси-группы или трифторпентокси-группы;

R<sup>2</sup> представляет собой метил, фторметил, трифторметил или перфторэтил;

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> независимо выбраны из атома водорода, метила, этила или фторметила; или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> 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 жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально необязательно, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

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

i) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

ii) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (II), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

iii) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

iv) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

v) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (V), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

vi) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (VI), или его фармацевтически приемлемую соль;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

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

i) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

ii) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (II), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

iii) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

iv) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

v) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (V), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

vi) изоксазолиновое соединение, имеющее приведенную выше формулу (VI), или его фармацевтически приемлемую соль;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный

соразворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана

инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, имеющего приведенную выше формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

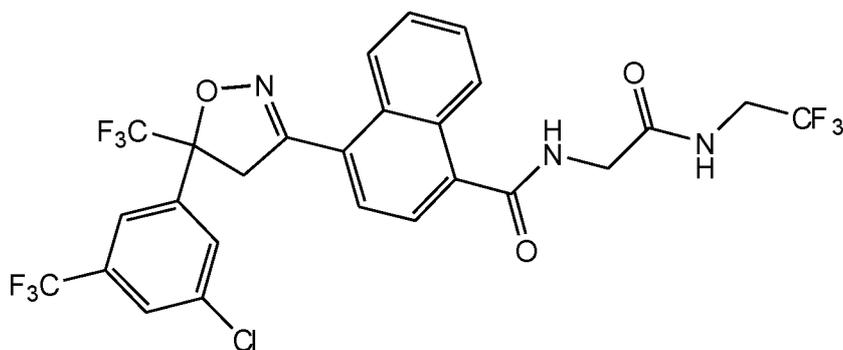
д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

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



(Ia)

или его фармацевтически приемлемой соли

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

е) опционально, поверхностно-активное вещество, и, необязательно, по меньшей мере одну другую фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана

инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

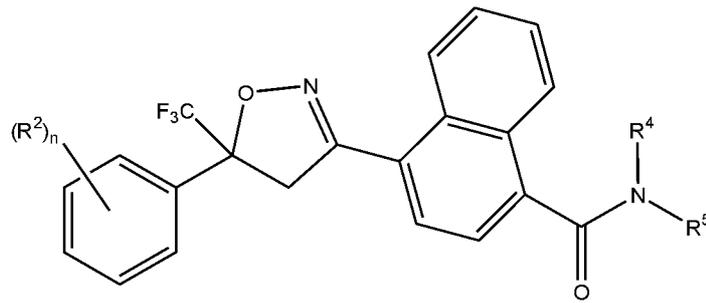
д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

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



(Ib)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$R^2$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$  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 равен 0, 1 или 2;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекцируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекцируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир дипропиленгликоля, метилэтиловый эфир

пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

c) опционально, по меньшей мере один сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (II), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана

инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (II), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (II), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

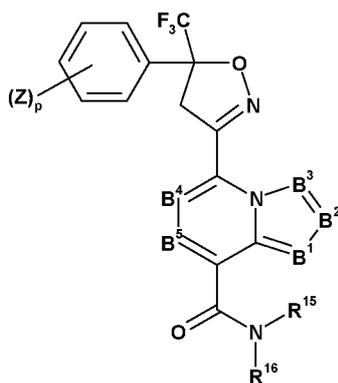
д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

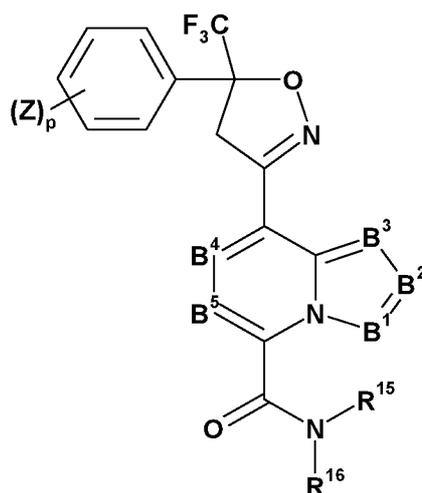
В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулы II-1,001 - II-1,025 или II-2,00 - II-2,018:



## Соединения II-1,001 - II-1,025

Соединение №	(Z) <sub>p</sub>	B <sup>5</sup>	B <sup>4</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>
1,001	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,002	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,003	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1,004	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
1,005	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,006	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,007	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
1,008	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,009	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
1,010	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,011	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,012	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,013	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
1,014	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,015	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,016	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
1,017	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,018	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,019	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
1,020	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,021	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,022	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
1,023	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,024	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1,025	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>



Соединения II-2,001 - II-2,018

Соединение №	(Z) <sub>p</sub>	B <sup>5</sup>	B <sup>4</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>
2,001	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,002	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,003	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
2,004	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,005	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,006	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
2,007	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,008	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,009	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
2,010	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,011	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,012	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
2,013	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,014	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,015	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
2,016	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,017	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
2,018	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразстворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенные выше формулы II-1,001 - II-1,025 или II-2,00 - II-2,018, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенные выше формулы II-1,001 - II-1,025 или II-2,00 - II-2,018, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

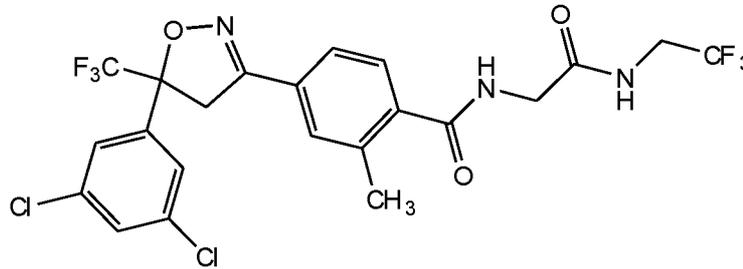
e) опционально, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения

(профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) 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 жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекцируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекцируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения

(профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах

животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (III), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекцируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекцируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир дипропиленгликоля, метилэтиловый эфир

пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

c) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

c) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

c) опционально, по меньшей мере один сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (IV), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (V), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана

инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (V), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (V), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

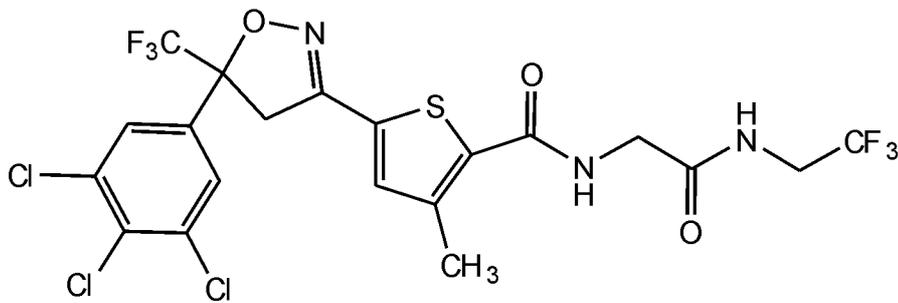
д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъецируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая

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



(Va)

- b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;
- c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;
- d) опционально, антиоксидант; и
- e) опционально, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

- a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Va), или его фармацевтически приемлемой соли;
- b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;
- c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;
- d) опционально, антиоксидант; и
- e) опционально, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

- a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Va), или его

фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Va), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

c) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Va), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Va), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Va), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Va), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, по меньшей мере один сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Va), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло

представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного соединения, имеющего описанную выше формулу (VI), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (VI), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

е) опционально, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку,

вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего приведенную выше формулу (VI), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

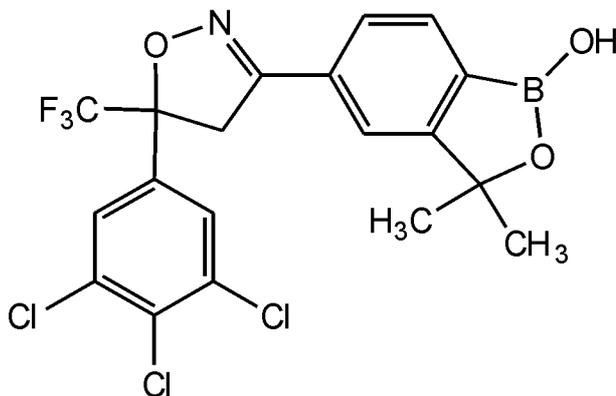
д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

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



(VIa)

или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, метилметилового эфира этиленгликоля, метилметилового эфира дипропиленгликоля, метилметилового эфира пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с

янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

c) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид;

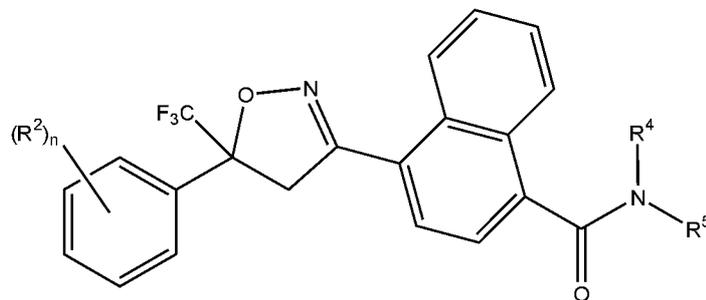
с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, инъеклируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (Ib):



(Ib)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$R^2$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил

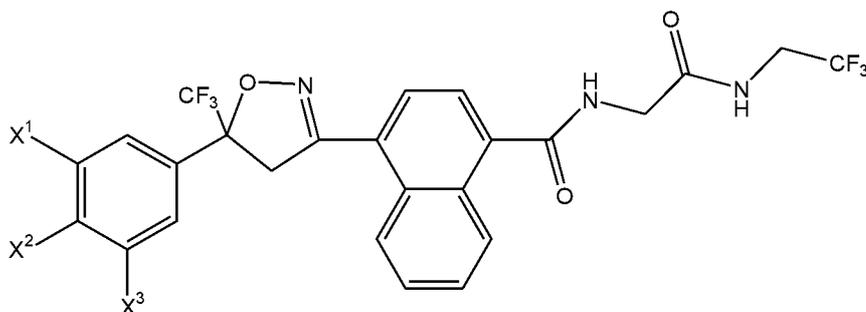
$R^4$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R^5$  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 равен 0, 1 или 2.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

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



(Ic)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый независимо представляют собой H, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкил или  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный

соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В одном варианте осуществления, инъеклируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$  и  $X^3$  независимо представляют собой галоген, и  $X^2$  представляет собой атом водорода.

В другом варианте осуществления, инъеклируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый независимо представляют собой галоген.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, инъеклируемые композиции длительного действия содержат соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$  и  $X^3$  каждый независимо представляют собой галоген, и  $X^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия, содержащая соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$  и  $X^2$  независимо представляют собой галоген, и  $X^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия, содержащая соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$  и  $X^2$  независимо представляют собой галоген, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ .

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия, содержащая соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$  и  $X^3$  представляют собой атом хлора, и  $X^2$  представляет собой атом водорода.

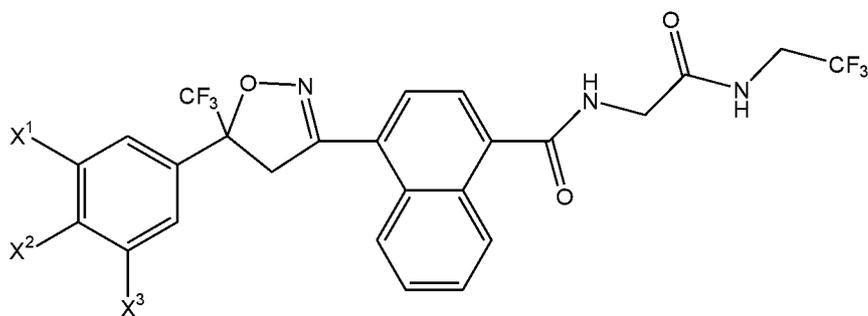
В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия, содержащая соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ .

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия, содержащая соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$  и  $X^3$  представляют собой атом хлора, и  $X^2$  представляет собой атом фтора.

В другом варианте осуществления, инъеклируемые композиции 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, имеющее формулу Ia).

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

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



(Ic)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> каждый независимо представляют собой галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил; и X<sup>2</sup> представляет собой галоген или атом водорода;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего представленную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой

соли,

где

$X^1$  и  $X^3$  каждый независимо представляют собой галоген или  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил; и  $X^2$  представляет собой галоген или атом водорода;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

$X^1$  и  $X^3$  каждый независимо представляют собой галоген или  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил; и  $X^2$  представляет собой галоген или атом водорода;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения,

имеющего представленную выше формулу (Ic),

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$X^1$  и  $X^2$  каждый независимо представляют собой атом хлора или атом фтора;

и

$X^3$  представляет собой атом хлора или  $CF_3$ ;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего представленную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$X^1$  и  $X^2$  каждый независимо представляют собой атом хлора или атом фтора;

и

$X^3$  представляет собой атом хлора или  $CF_3$ ;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах

животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

$X^1$  и  $X^2$  каждый независимо представляют собой атом хлора или атом фтора;

и

$X^3$  представляет собой атом хлора или  $CF_3$ ;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

$X^1$  и  $X^2$  каждый независимо представляют собой атом хлора или атом фтора;

и

$X^3$  представляет собой атом хлора или  $CF_3$ ;

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

с) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой  $C_1$ - $C_6$  спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдиэтиленгликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин,

пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

$X^1$  и  $X^2$  каждый независимо представляют собой атом хлора или атом фтора;

и

$X^3$  представляет собой атом хлора или  $CF_3$ ;

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

c) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды,  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с  $C_8$ - $C_{10}$  жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

e) опционально, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и/или по меньшей мере одну дополнительную фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах

животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

$X^1$  и  $X^2$  каждый независимо представляют собой атом хлора или атом фтора;

и

$X^3$  представляет собой атом хлора или  $CF_3$ ;

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

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой  $C_8$ - $C_{10}$  триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

$X^1$  и  $X^2$  каждый независимо представляют собой атом хлора или атом фтора;

и

$X^3$  представляет собой атом хлора или  $CF_3$ ;

б) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой  $C_8$ - $C_{10}$  триглицерид;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

е) опционально, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку,

вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего представленную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$X^1$  и  $X^3$  каждый представляют собой атом хлора; и

$X^2$  представляет собой атом фтора или атом водорода;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего представленную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$X^1$  и  $X^3$  каждый представляют собой атом хлора; и

$X^2$  представляет собой атом фтора или атом водорода;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

д) опционально, антиоксидант; и

е) опционально, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку,

вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

$X^1$  и  $X^3$  каждый представляют собой атом хлора; и

$X^2$  представляет собой атом фтора или атом водорода;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего представленную выше формулу (Ic),

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$X^1$  представляет собой атом хлора;

$X^2$  представляет собой атом фтора; и

$X^3$  представляет собой  $CF_3$ ;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора;

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора; и

X<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора;

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора; и

X<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный

соразворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора;

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора; и

X<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, соразворитель, где указанный соразворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдиэтиленгликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир дипропиленгликоля, метилэтиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора;

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора; и

X<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>;

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

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

е) опционально, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и, опционально, по меньшей мере одну дополнительную фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора;

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора; и

X<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один сорастворитель, где указанный

соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора;

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора; и

X<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора;

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора; и

$X^3$  представляет собой  $CF_3$ ;

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

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой  $C_8$ - $C_{10}$  триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

$X^1$  представляет собой атом хлора;

$X^2$  представляет собой атом фтора; и

$X^3$  представляет собой  $CF_3$ ;

b) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой  $C_8$ - $C_{10}$  триглицерид;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения,

имеющего представленную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой атом хлора; и

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли;

где

X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой атом хлора; и

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли

где

$X^1$  и  $X^3$  представляют собой атом хлора; и

$X^2$  представляет собой атом фтора;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли

где

$X^1$  и  $X^3$  представляют собой атом хлора; и

$X^2$  представляет собой атом фтора;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой  $C_1$ - $C_6$  спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдиэтиленгликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир дипропиленгликоля, метилэтиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли

где

$X^1$  и  $X^3$  представляют собой атом хлора; и

$X^2$  представляет собой атом фтора;

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

с) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды,  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с  $C_8$ - $C_{10}$  жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

е) опционально, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, и, опционально, по меньшей мере одну дополнительную фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли

где

$X^1$  и  $X^3$  представляют собой атом хлора; и

$X^2$  представляет собой атом фтора;

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

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный

соразтворитель представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли

где

X<sup>1</sup> и X<sup>3</sup> представляют собой атом хлора; и

X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора;

b) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъекционная композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего представленную выше формулу (Ic),

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> каждый представляют собой атом хлора;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли

где

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый представляют собой атом хлора;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый представляют собой атом хлора;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

д) опционально, антиоксидант; и

е) опционально, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку,

вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли

где

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый представляют собой атом хлора;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, сорастворитель, где указанный сорастворитель представляет собой  $C_1$ - $C_6$  спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, *n*-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир этиленгликоля, метилэтиловый эфир дипропиленгликоля, метилэтиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, *N*-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

д) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый представляют собой атом хлора;

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

с) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

e) опционально, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, и, опционально, по меньшей мере одну дополнительную фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси;

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> каждый представляют собой атом хлора;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло;

с) опционально, соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего представленную выше формулу (Ic),

или его фармацевтически приемлемой соли,

где

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый независимо представляют собой собой атом хлора или атом фтора;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель;

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли

где

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый независимо представляют собой собой атом хлора или атом фтора;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описана инъектируемая композиция длительного действия для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащая:

a) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего описанную выше формулу (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли

где

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый независимо представляют собой собой атом хлора или атом

фтора;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

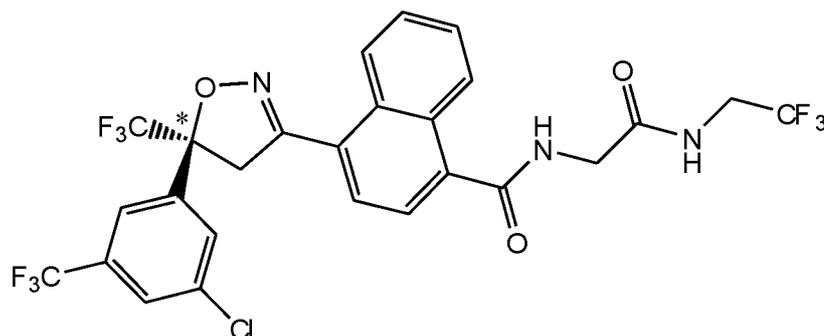
c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой или только частично растворяется в воде;

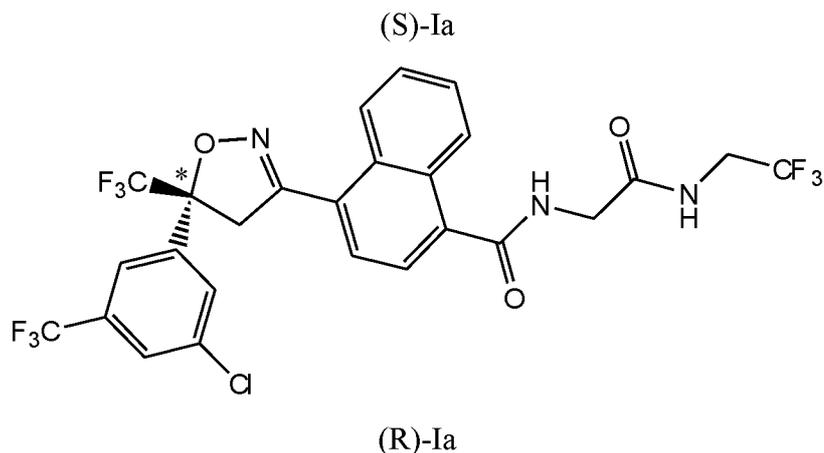
d) опционально, антиоксидант; и

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

где не присутствует никаких других фармацевтически приемлемых полимеров.

Соединения, имеющие формулы (I) - (VIa), могут существовать в виде стереоизомеров, и каждый присутствующий индивидуальный стереоизомер охватывается приведенными в настоящем тексте структурными формулами. Упомянутые различные стереоизомеры включают энантиомеры, диастереомеры и атропоизомеры. Во избежание сомнений, когда изоксазолиновое соединение (например, любое из описанных в настоящем тексте изоксазолиновых действующих веществ) включает два или больше стереоизомеров (например, (S)- и (R)-энантиомеры), приведенные в настоящем тексте формулы, в которых не указана в явном виде стереохимическая конфигурация, включают каждый из возможных стереоизомеров. Специалисту в данной области понятно, что один стереоизомер изоксазолинового действующего вещества 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, описанные в настоящем тексте, содержат хиральный атом углерода в пятичленном изоксазолиновом кольце (отмечен звездочкой (\*)) в приведенных ниже структурах); поэтому данные соединения содержат по меньшей мере два возможных стереоизомера. Как пример для соединений, имеющих формулу (Ia), два возможных стереоизомера по четвертичному атому углерода показаны как формулы (S)-Ia и (R)-Ia:





Соединение, имеющее приведенную выше формулу (S)-Ia, имеет (S) конфигурацию по хиральному атому углерода, а соединение, имеющее Формулу (R)-Ia, имеет (R) конфигурацию. 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 (S)-Ia. Аналогично, более биологически активными энантиомерами изоксазолиновых соединений, имеющих формулу (Ib), (Ic) и (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 данное соединение, обогащены энантиомером, который проявляет значительную активность *in vitro* и *in vivo* (эутомер) и благоприятный токсикологический профиль, в сравнении с соединением или композицией, обогащенными другим соответствующим энантиомером, который проявляет значительно более низкую активность *in vitro* и *in vivo* (дистомер).

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, ее 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 также 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 (Ic), 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.

Настоящее изобретение включает рацемические смеси, например, равные количества энантиомеров, имеющих формулы (I) - (VIa). Настоящее изобретение также включает соединения, имеющие формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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, по сравнению с рацемической смесью. Также включены в настоящее изобретение практически чистые энантиомеры соединений, имеющих формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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).

Таким образом, в одном варианте осуществления, инъеклируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, имеющего формулу (I),

формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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 существенно обогащен одним энантиомером, или его фармацевтически приемлемой соли. Термин “существенно обогащен” означает, что соединение содержит примерно в 1,5 или больше раз по весу целевого энантиомера. В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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 одним энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 5:1 или по меньшей мере 10:1. В другом варианте осуществления, композиции содержат по меньшей мере одно соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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 одним энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере 15:1 или по меньшей мере 20:1, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, изоксазолиновые соединения, имеющие формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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), присутствующие в композициях по настоящему изобретению, представляют собой практически чистые энантиомеры.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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 весовом соотношении по меньшей мере примерно 1,5:1 или 2:1. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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 весовом соотношении по меньшей мере примерно 5:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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 весовом соотношении по меньшей мере примерно 10:1, 20:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), формулу (Ia), формулу (Ib), формулу (Ic), 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 одном варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое существенно обогащено одним энантиомером. В другом варианте осуществления, инъектируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое существенно обогащено (S)-энантиомером. В другом варианте осуществления, инъектируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое существенно обогащено (R)-энантиомером.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое обогащено (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 1,5:1 или 2:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое обогащено (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 5:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое обогащено (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 10:1, 20:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое представляет собой практически чистый (S)-энантиомер.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое обогащено (R)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 2:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое обогащено (R)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 5:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое обогащено (R)-энантиомером в весовом

соотношении по меньшей мере примерно 10:1, 20:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которое представляет собой практически чистый (R)-энантиомер.

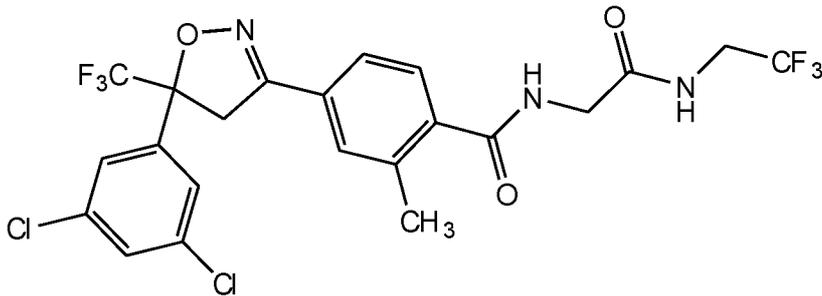
В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции содержат соединение, имеющее формулу (II), формулу (II-1.1001) - (II-1.025), формулу (II-2.001) - (II-018), формулу (III), формулу (IV), формулу (V), формулу (Va), формулу (VI) или формулу (VIa), которое обогащено (R)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 2:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее 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 весовом соотношении по меньшей мере примерно 5:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее 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 весовом соотношении по меньшей мере примерно 10:1, 20:1 или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее 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 композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, описанного в WO 2007/079162, WO 2007/075459 и US 2009/0133319, WO 2007/070606 и US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 и US 2007/0066617 WO 2008/122375, WO 2014/439475 A1 и WO2012 120135A1, которые все включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

В другом варианте осуществления, инъектируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, описанного в WO 2009/02451A2 и WO 2011/075591A1, которые оба включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

В другом варианте осуществления, инъектируемые композиции длительного

действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, представляющего собой соединение 11-1, описанное в WO 2009/02451A2, которое имеет структуру:



В одном варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,5 до примерно 50% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего любую из формул (I), (Ia), (Ic), (II), (III), (IV), (V), (Va), (VI) или (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли, либо в виде рацемической смеси, либо в обогащенном одним энантиомером виде, как описано выше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 1 до примерно 40% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего любую из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III), (IV), (V), (Va), (VI) или (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 1 до примерно 30% (вес/об), от примерно 1 до примерно 20% (вес/об), или от примерно 1 до примерно 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего любую из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III), (IV), (V), (Va), (VI) или (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,5 до примерно 10% (вес/об), или от примерно 0,5% до примерно 5% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего любую из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III), (IV), (V), (Va), (VI) или (VIa), или его фармацевтически приемлемой соли.

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

(вес/об) изоксазолинового соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

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

а) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее любую из описанных выше формул I - VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) сорастворителя;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъекционные композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 0,5 до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее любую из описанных выше формул I - VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) сорастворителя;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий

ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

а) примерно от 5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее любую из описанных выше формул I - VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъеклируемой композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

а) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее любую из описанных выше формул I - VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъекционные композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 0,5 до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее любую из описанных выше формул I - VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

а) примерно от 5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее любую из описанных выше формул I - VIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

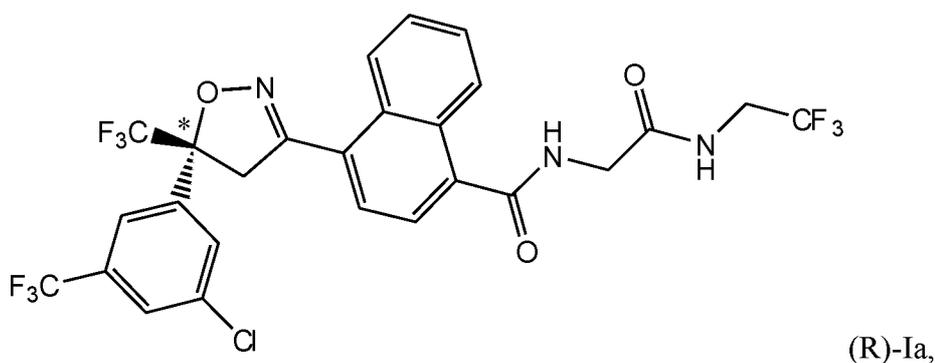
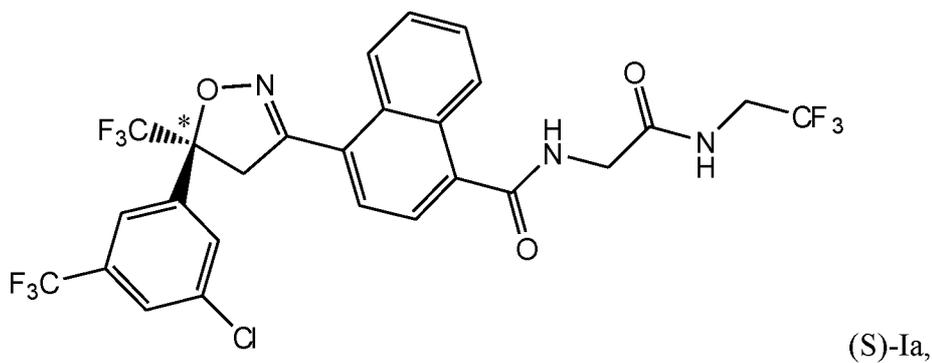
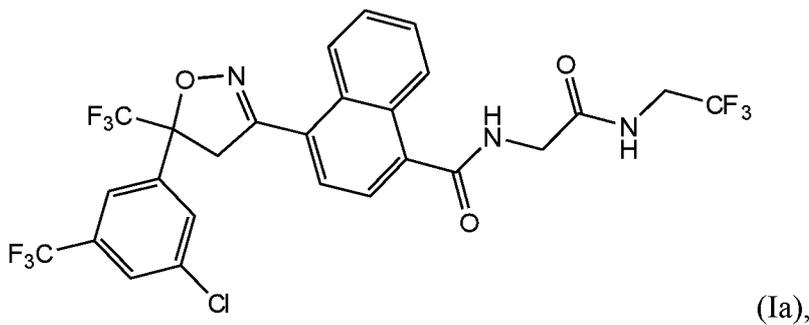
с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;

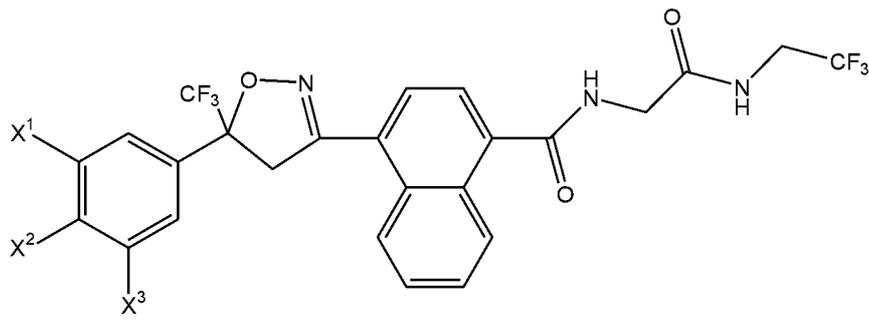
d) опционально, от примерно 0,01% до примерно 2,0% (вес/об) антиоксиданта; и  
 е) опционально, от примерно 0,01% до примерно 5,0% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси;

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

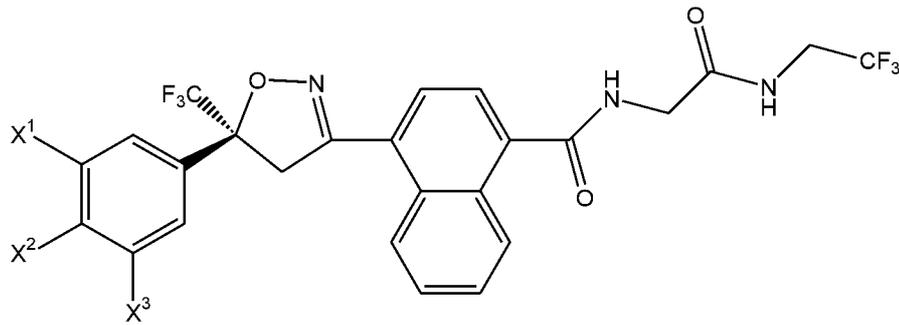
В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъекционные композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia) (например, соединение, имеющее формулу I-VIa), такого как соединение, имеющее формулу:

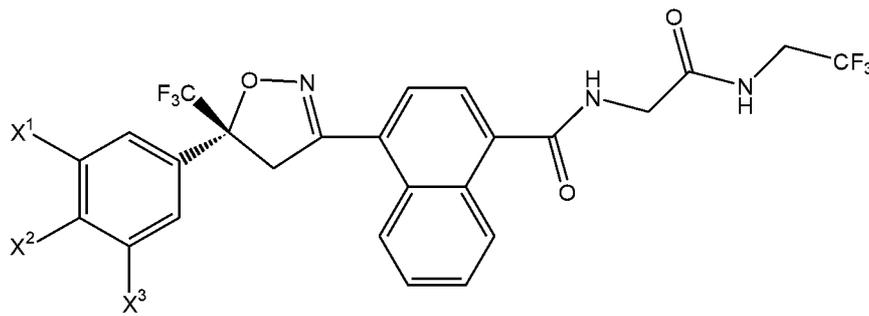




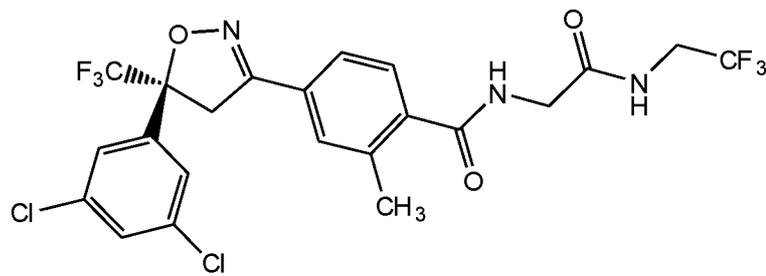
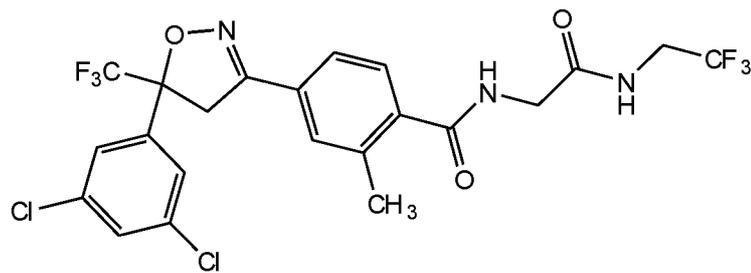
где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ;

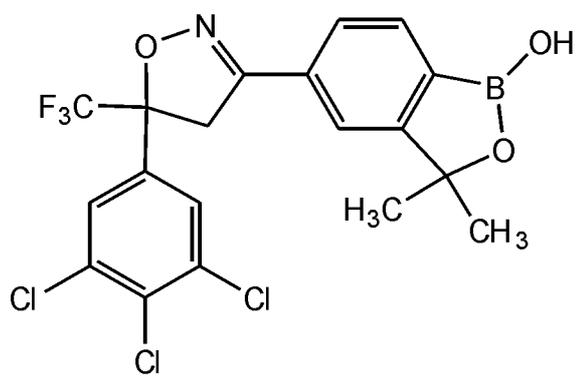
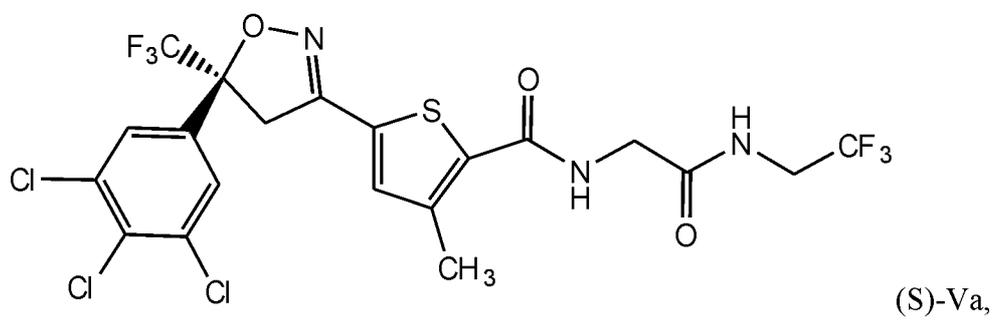
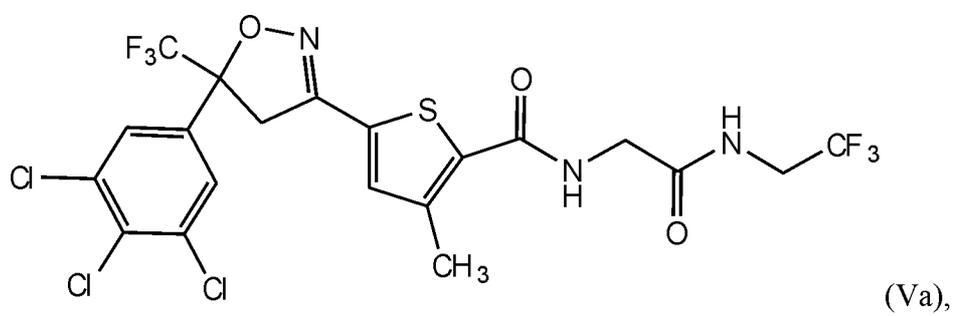
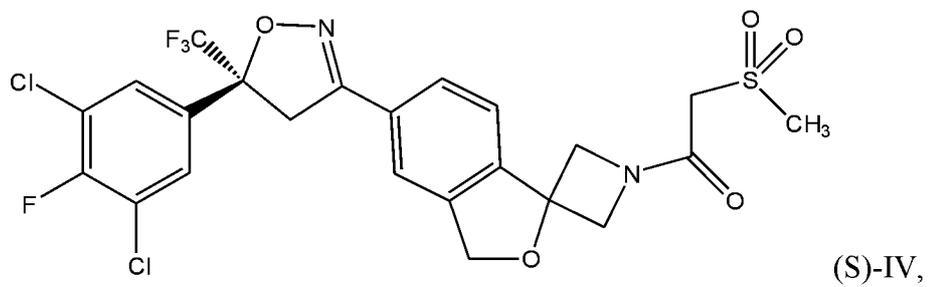
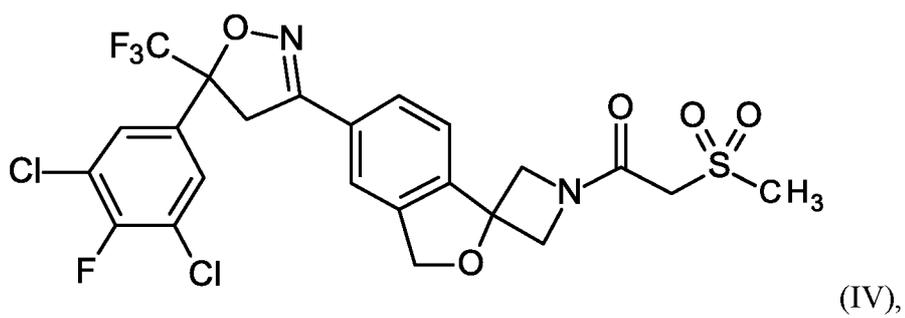


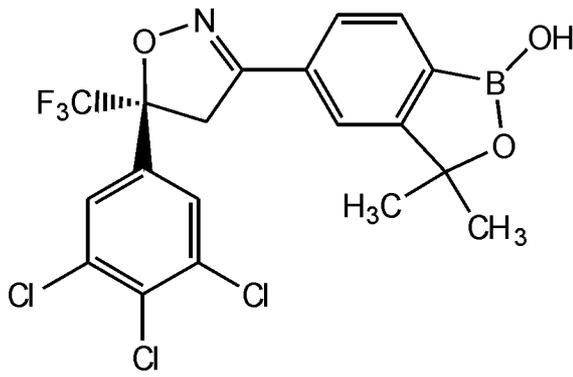
где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ;



где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ;







или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 0,5 до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или CF<sub>3</sub>; (S)-Ic, где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или CF<sub>3</sub>; (R)-Ic, где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или CF<sub>3</sub>; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa,

изображенные выше;

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 1% до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или CF<sub>3</sub>; (S)-Ic, где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или CF<sub>3</sub>; (R)-Ic, где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или CF<sub>3</sub>; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (Va) или (S)-VIa, изображенные выше;

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, простой эфир гликоля (например,

включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 1 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (R)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (Va) или (S)-VIa, изображенные выше;

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой  $C_1$ - $C_6$  спирт, простой эфир гликоля (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), глицерин, пропиленгликоль, циклические карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI),

диметилацетамид, диметилсульфоксид или глицерин формаль, или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (R)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (Va) или (S)-VIa, изображенные выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

c) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой бензиловый спирт, бензилбензоат, этилацетат, триацетин, липиды,  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с  $C_8$ - $C_{10}$  жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

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

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

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

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

а) примерно от 0,5 до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (R)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (Va) или (S)-VIa, изображенные выше;

или его фармацевтически приемлемой соли,

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

с) опционально, примерно от 5% до 40% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой бензиловый спирт, бензил бензоат, этилацетат, триацетин, липиды,  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с  $C_8$ - $C_{10}$  жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

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

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

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

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъеклируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 1% до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой

атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (R)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (Va) или (S)-VIa, изображенные выше;

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

c) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразстворителя, где соразстворитель представляет собой бензиловый спирт, бензил бензоат, этилацетат, триацетин, липиды,  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818),  $C_8$ - $C_{10}$  триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с  $C_8$ - $C_{10}$  жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

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

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

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

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

a) примерно от 1 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (R)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa, изображенные выше;

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

c) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразстворителя, где

сорастворитель представляет собой бензиловый спирт, бензил бензоат, этилацетат, триацетин, липиды, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с линолевой кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 818), C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды в комбинации с янтарной кислотой (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 829), диэфир пропиленгликоля с C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> жирными кислотами (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 840), касторовое масло, хлопковое масло, соевое масло и сафлоровое масло, или их комбинацию;

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

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

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

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

a) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или CF<sub>3</sub>; (S)-Ic, где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или CF<sub>3</sub>; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa, изображенные выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

c) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) сорастворителя, где указанный сорастворитель представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны

инъецируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 0,5 до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa, изображенные выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой  $C_1$ - $C_6$  спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъецируемой композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъецируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 1% до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa, изображенные выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой  $C_1$ - $C_6$  спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

а) примерно от 1 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa, изображенные выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой  $C_1$ - $C_6$  спирт, бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

а) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

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

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой  $C_8$ - $C_{10}$  триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

а) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой  $C_8$ - $C_{10}$  триглицерид;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

а) примерно от 0,5 до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в

указанной инъецируемой композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъецируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 1% до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъецируемой композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъецируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 1 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

с) опционально, примерно от 1% до 40% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 20% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 0,5 до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло;

c) опционально, примерно от 1% до 20% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 1% до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло;

c) опционально, примерно от 1% до 20% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в

указанной инъецируемой композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъецируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 1 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло;

с) опционально, примерно от 1% до 20% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъецируемой композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъецируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 1 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

с) опционально, примерно от 1% до 20% (вес/об) соразтворителя где указанный соразтворитель представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид, бензиловый спирт или их комбинацию;

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

e) опционально, от примерно 0,01% до примерно 5,0% (вес/об) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси;

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 1 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора, X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора, и X<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>; или (S)-Ic, где X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора, X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора, и X<sup>3</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>, как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) по меньшей мере одно нейтральное масло, где указанное нейтральное масло представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицерид;

с) опционально, примерно от 1% до 20% (вес/об) по меньшей мере одного соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол, бензиловый спирт или их комбинацию;

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

e) опционально, от примерно 0,01% до примерно 5,0% (вес/об) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси;

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

c) опционально, примерно от 2% до 15% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

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

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

a) примерно от 0,5 до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

c) опционально, примерно от 2% до 15% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в

указанной инъецируемой композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъецируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 1% до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

с) опционально, примерно от 2% до 15% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

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

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъецируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 1 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (Ia), (S)-Ia, (Ic), где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

с) опционально, примерно от 2% до 15% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

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

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

a) примерно от 0,5 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (S)-Ia или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

с) опционально, примерно от 2% до 15% (вес/об) соразтворителя, где указанный соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

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

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

a) примерно от 5 до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества,

имеющего формулу (S)-Ia или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ ; как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

c) опционально, примерно от 2% до 15% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

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

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

a) примерно от 5 до 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулу (S)-Ia или (S)-Ic, где  $X^1$  представляет собой атом хлора,  $X^2$  представляет собой атом фтора, и  $X^3$  представляет собой  $CF_3$ , как показано выше, или его фармацевтически приемлемой соли;

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

c) опционально, примерно от 2% до 10% (вес/об) соразтворителя, где соразтворитель представляет собой этанол, изопропанол или бензиловый спирт или их комбинацию;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий

состав композиции до 100%.

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

а) примерно от 0,5 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее любую из описанных выше формул I - VIa), такое как соединение, имеющее формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (R)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa, изображенные выше;

или его фармацевтически приемлемой соли:

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;

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

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъеклируемой композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ, и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъеклируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 1 до 30% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее любую из описанных выше формул I - VIa), такое как соединение, имеющее формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (R)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$

независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa, изображенные выше;

или его фармацевтически приемлемой соли:

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло;

c) опционально, примерно от 5% до 40% (вес/об) сорастворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола и изопропанола;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий ПЭГ и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

a) примерно от 1% до 20% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее формулу I-VIa), такое как соединение, имеющее формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (R)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa, изображенные выше; или его фармацевтически приемлемой соли;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло;

c) опционально, примерно от 5% до 40% (вес/об) сорастворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола и изопропанола;

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

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъекционной композиции длительного действия, представляет собой жидкий

ПЭГ и где жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

В других вариантах осуществления, в настоящем изобретении описаны инъеклируемые композиции длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, содержащие:

а) примерно от 5 до 20% (вес/об), или от примерно 5 до примерно 15% (вес/об) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее формулу I-VIa), такое как соединение, имеющее формулу (Ia), (S)-Ia, (R)-Ia, (Ic), где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (S)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (R)-Ic, где  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  независимо представляют собой атом хлора, атом фтора или  $CF_3$ ; (III), (S)-III, (IV), (S)-IV, (Va), (S)-Va, (VIa) или (S)-VIa, изображенные выше; или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий ПЭГ;

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

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

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

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

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, состоящая главным образом из следующих компонентов:

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

- b) жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;
- c) опционально, по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель представляет собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;
- d) опционально, антиоксидант; и
- e) опционально, по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая добавка, вспомогательное вещество или их смеси.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является инъеклируемая композиция длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных или на покровах животных, состоящая из следующих компонентов:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из описанных выше в вариантах осуществления изоксазолиновых соединений (например, соединение, имеющее формулу I-VIa), и, необязательно, по меньшей мере одного дополнительного действующего вещества, указанного в настоящей заявке;

- b) жидкий ПЭГ и/или фармацевтически приемлемое нейтральное масло;
- c) по меньшей мере один соразтворитель, где указанный соразтворитель не смешивается с водой;
- d) опционально, антиоксидант; и
- e) опционально, 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» –

собираемыми 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, 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.  $C_1-C_4$ -алкил означает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил.

Циклические алкильные группы или “циклоалкил” включают группы с 3-10 атомами углерода, содержащие один или несколько конденсированных циклов. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкильные группы включают  $C_4-C_7$  или  $C_3-C_4$  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 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 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> алкенильные группы. В других вариантах осуществления, «алкенил» включает C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 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. “C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-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  $C_2$ - $C_{20}$  алкинильные группы. В других вариантах осуществления, алкинильные группы могут включать  $C_2$ - $C_{12}$ ,  $C_2$ - $C_{10}$ ,  $C_2$ - $C_8$ ,  $C_2$ - $C_6$  или  $C_2$ - $C_4$  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. “ $C_2$ - $C_{10}$ -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,  $C_1$ - $C_4$ -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 С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси включают (но не ограничиваются только ими) метокси, этокси, С<sub>2</sub>Н<sub>5</sub>-СН<sub>2</sub>О-, (СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>СНО-, н-бутокси, С<sub>2</sub>Н<sub>5</sub>-СН(СН<sub>3</sub>)О-, (СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>СН-СН<sub>2</sub>О-, (СН<sub>3</sub>)<sub>3</sub>СО-, н-пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметил-пропокси, 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)<sub>2</sub>-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин “галогеналкилсульфонил” относится к группе галогеналкил-S(O)<sub>2</sub>-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термины «алкиламино» и «диалкиламино» относятся к группам алкил-NH- и (алкил)<sub>2</sub>N-, 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-С(О)-, алкокси-С(О)-, алкиламино-С(О)- и диалкиламино-С(О)-, где алкил, алкокси, алкиламино и диалкиламино имеют указанные выше значения. Аналогично, термины “галогеналкилкарбонил”, “галогеналкоксихарбонил”, “галогеналкиламинокарбонил” и “дигалогеналкиламинокарбонил” относятся к группам галогеналкил-С(О)-, галогеналкокси-С(О)-, галогеналкиламино-С(О)- и дигалогеналкиламино-С(О)-, 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 С<sub>6</sub>-С<sub>10</sub> 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, (-СН<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 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, тиадазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадазолил, 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, бензодиоксолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, тетра-гидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил

(такой как фуоро[2,3-с]пиридинил, фуоро[3,2-в]пиридинил] или фуоро[2,3-в]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 (-CH<sub>2</sub>Cl), дихлорметил (-CHCl<sub>2</sub>), трихлорметил (-CCl<sub>3</sub>)).

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, 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<sup>*n*</sup> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно замещены галогенами или гидроксильными группами, или C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 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, линолевою кислоту, линоленовую кислоту и фенилстеариновую кислоту. Другие кислоты включают глюконовую кислоту, глюкогептоновую 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 ( $\text{NH}_4^+$ ), соли алкил- и диалкиламмония, и соли с циклическими аминами, такие как соли морфолина и пиперидина.

В другом варианте осуществления, инъекционные композиции 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, инъекционные композиции длительного действия содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (I) - (VI), 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, противопаразитарные средства и инсектициды. Противопаразитарные 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, 5<sup>th</sup> Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) или The Merck Veterinary Manual, 9<sup>th</sup> 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, аминокaproную кислоту, аминокapтaмидa гидросульфaт, аминокapиллин/теофиллин, амиодарон, амитриптилин, амлодипинa бeзилaт, хлорид аммония, молибдaт аммония, амоксициллин, клaвулaнaт кaлия, амфотрeцин В дезоксихолaт, амфотрeцин В нa липиднoй oснoвe, ампициллин, ампролиум, антaциды (для перорaльного применения), антивенин, апоморфион, aпpамицинa сульфaт, аскорбиновую кислоту, аспpагинaзу, аспирин, aтeнoлoл, aтипaмeзoл, aтpакурия бeзилaт, атpопинa сульфaт, аурнофин, ауротиоглyкoзy, азaпepoн, азaтиoпpин, азитpомицин, баклофeн, бapбитурaты, бeнaзeпpил, бeтaмeтaзoн, бoлдeнoнa ундeцилeнaт, бpомиды, бpомoкpиптинa мeзилaт, бyдeнoзид, бyпpенopфин, бyспирoн, бyсульфaн, бyтopфaнoлa тapтpат, кaбepгoлин, кaльцитoнин лoсoсeвыx рыб, кaльцитpол, соли кaльциa, кaптoпpил, кapбeнициллин индaнил нaтpий, кapбимaзoл, кapбoплaтин, кapнитин, кapпpофeн, кapвeдилoл, цeфaдрoкcил, цeфaзoлин нaтpий, цeфикcим, клopcyлoн, цeфoпepaзoн нaтpий, цeфoтaкcим нaтpий, цeфoтeтaн динaтpий, цeфoкcитин нaтpий, цeфoдoкcим пpокceтил, цeфтaзидим, цeфтиoфyр нaтpий, цeфтиoфyр, цeфтиaкcон нaтpий, цeфaлeкcин, цeфaлoспopинy, цeфaпирин, aктивированный yгoль, xлopaмбyцил, xлopaмфeникoл, xлopдиaзeпoкcид, xлopдиaзeпoкcид +/- клидиниум бpомид, xлopтиaзид, xлopфeниpаминa мaлeaт, xлopпpомaзин, xлopпpoпaмид, xлopтeтpациклин, xopиoничecкий гoнaдoтpопин (XГЧ), xpoм, цимeтидин, ципpoфлoкcaцин, цисaпpид, цисплaтин, цитpатные соли, клapитpомицин, клeмaстинa фyмaрaт, клeнбyтepoл, клиндaмицин, клoфaзимин, клoмипpамин, клaонaзeпaм, клонидин, клoпpocтeнoл нaтpий, клoрaзeпaт дикaлий, клopcyлoн, клoкcaциллин, кoдeинa фoсфaт, кoлxицин, кopтикoтpопин (AKTГ), кocинтpопин, циклoфoсфaмид, циклoспopин, циклoгeптaдин, цитapабин, дaкapбaзин, дaктинoмицин/aктинoмицин D, дaлтeпapин нaтpий, дaнaзoл, дaнтpолен нaтpий, дaпcoн, дeкoxинaт, дeфepoкcaминa мeзилaт, дepaкoкcиб, дeслopелинa aцeтaт, дecmoпpecсинa aцeтaт, дeзoкcикopтикocтepoнa пивaлaт, дeтoмидин, дeкcaмeтaзoн, дeкcпaнтeнoл, дeкcтpaaзoкcaн, дeкcтpан, диaзeпaм, диaзoкcид (пepopальнo), дихлopфeнaмид, диклoфeнaк нaтpий, диклoкcaциллин, диeтилкapбaмaзинa цитpат, диeтилcтилбeстpол (DES), дифлoкcaцин, дигoкcин, дигидpотaхистepoл (DHT), дилтиaзeм, димeнгидpинaт, димepкaпpол/BAL, димeтилcyльфoкcид, динопpocт тpомeтaмин, дифeнилгидpамин, дисoпипpамидa фoсфaт, дoбyтaмин, дoкyзaт/DSS, дoлacетpонa мeзилaт, дoмпepидoн, дoпaмин, дopaмeктин, дoкcaпpам, дoкceпин, дoкcopyбидин, дoкcициклин, эдeтaт кaльциa динaтpия, кaльциa ЭДТА, эдрoфoния хлорид, энaлaпpил/энaлaпpилaт, энoкcaпapин нaтpий, энpофлoкcaцин, эфeдpинa сульфaт, эпинeфpин, эпoетин/эpитpопoетин, эпpинoмeктин, эcпипpaнтeл, эpитpомицин, эcмoлoл, эcтpадиoл ципиoнaт, этaкpинoвyю кислотy/этaкpинaт нaтpия, этaнoл (спирт), этидpонaт нaтpия, этoдoлaк, этoмидaт, cpeдcтвa

для эвтаназии с пентобарбиталом, фамотидин, жирные кислоты (незаменимые/омега), фелбамат, фентанил, сульфат железа, филграстим, 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, гентамицина сульфат, глимепирид, глипизид, глюкагон, 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-2а (человеческий рекомбинантный), иодид (натрия/калия), ипекак (сироп), иподат натрия, декстран железа, изофлуран, изопротеренол, изотретиноин, изоксуприн, 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, среднецепочечные 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, моксидексин, 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, оксибутинин хлорид, оксиморфон, окситетрациклин, окситоцин, памидронат динатрия, панкреплипазу, панкурония бромид, паромомицина сульфат, парозетин, пеницилламин, общеизвестные пенициллины, пенициллин г, пенициллин V калий, пентазоцин, пентобарбитал натрий, пентосан полисульфат натрия, пентоксифиллин, перголида мезилат, фенобарбитал, феноксibenзамин, фенилбутазон,

фенилэфрин, фенилпропаноламин, фенитоин натрий, феромоны, парентеральный фосфат, фитонадион/витамин К-1, пимобендан, пиперазин, пирлимицин, пироксикам, полисульфатированный гликозамингликан, поназурил, хлорид калия, прапидоксим 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, тиацетарсамид натрий, тиамин, тиогуанин, тиопентал натрий, тиотепу, тиротропин, тиамулин, тикарцилин динатрий, тилетамин/золазепам, тилмоксин, тиопронин, тобрамицина сульфат, токаинид, 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 инъектируемых композициях длительного действия по настоящему изобретению. Примеры таких арилпиразольных 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 Meril, 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, такие как абамектин, димадектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин и мл-1,694,554, и милбемицины, такие как милбемектин, 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 широкодоступную техническую и коммерческую литературу. Для авермектинов, ивермектина и абамектина можно сделать ссылку, например, на работу “Ивермектин и Abamectin”, 1989, авторства М.Н. Fischer и Н. 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”, об. 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” 12<sup>th</sup> 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, об. 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 инъекруемую композицию длительного действия, содержащую 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-пиридилметокси)пиридазин-3(2H)-он.

В одном варианте осуществления, инъекруемые композиции 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, циромазин, дифлубензурон, флуазурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлуморон, луфенурон, тебуфенозид, тефлубензурон, трифлуморон, нофалурон, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенилмочевину, 1-(2,6-дифторбензоил)-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 композиции 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, промазил, 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, композиции 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, оксibenдазол, мебендазол, флубендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, циклобендазол, фебантел, тиофанат и его о,о-диметильный аналог.

В других вариантах осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению могут включать имидазотиазольные соединения, включая (но не ограничиваясь только ими) тетрализол, левамизол и бутаимизол. В других вариантах осуществления, композиции 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, композиции 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 бэфений, тений клозилат и метилуридин; 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,  $\alpha$ -сантонин и каиновую кислоту.

В других вариантах осуществления, композиции 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 менихлофолан; различные

салициланилидные соединения, включая трибромсалан, оксиклозанид, диоксанид, рафоксанид, бротианид, бромоксанид и клосантел; триклабендазол, диамфенетид, клорсулон, гетолин и эметин.

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

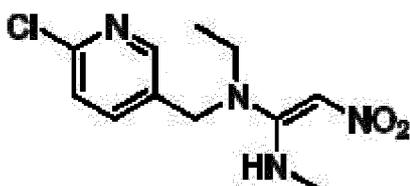
В других вариантах осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению могут включать другие действующие вещества, эффективные против членистоногих паразитов. Подходящие действующие вещества включают (но не ограничиваются только ими) бромциклен, хлордан, ДДТ, эндосульфат, линдан, метоксихлор, токсафен, бромофос, бромофос-этил, карбофенотион, хлорфенвинфос, хлорпирифос, кротоксифос, цитиоат, диазинон, дихлорентион, диэптоат, 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, дифлубензурон, дифениламин, дисульфирам, изоборнилтиоцианатоацетат, метропрен, моносульфирам, пиренонилбутоксид, ротенон, трифенилолова ацетат, трифенилолова гидроксид, ДЭТА, диметилфталат, и соединения 1,5а,6,9,9а,9b-гексагидро-4а(4Н)-дибензофуранкарбоксальдегид (MGK-11), 2-(2-этилгексил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-метано-1Н-изоиндол-1,3(2Н)дион (MGK-264), дипропил-2,5-пиридиндикарбоксилат (MGK-326) и 2-(октилтио)этанол (MGK-874).

Антипаразитарное средство, которое можно комбинировать с изоксазолиновыми соединениями в композициях 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. 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 PF1022а или его производное.

В других вариантах осуществления, инъеклируемые композиции 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 инъекционной композиции 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<sup>®</sup>, Advantage<sup>®</sup> II, K9 Advantix<sup>®</sup> и K9 Advantix<sup>®</sup> II, реализуемых компанией Bayer Animal Health, и в пероральной мягкой жевательной композиции Advantus<sup>™</sup> 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, инъекционные композиции 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<sup>™</sup> 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<sup>™</sup> 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<sup>™</sup> Tablets.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны композиции 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 композиции

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 композициями длительного действия по настоящему изобретению, представляет собой семикарбазон, такой как метафлумизон.

В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению предпочтительно могут содержать комбинацию изоксазолиновых соединений, известных в данной области. Такие активные средства описаны в документах WO 2007/079162, WO 2007/075459 и US 2009/0133319, WO 2007/070606 и US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 и US 2007/0066617 и WO 2008/122375, которые все включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, нодулиспорovou кислоту и ее производные (класс известных акарицидных, противогельминтных, антипаразитарных и инсектицидных средств) можно добавлять в композиции 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. Композиции 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 композициями 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* об. 452, 13 March 2008, 176-181.

Композиции 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.

Иньецируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению

также можно комбинировать с парагерквамидными 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 парагерквамидных 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 композициями по настоящему изобретению (см. *J. Chem. Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 и *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Дополнительную информацию по производным парагерквамидов 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.

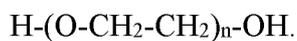
В целом, дополнительное действующее вещество включено в композиции длительного действия по настоящему изобретению в количестве от примерно 0,1 мкг до примерно 1000 мг. Более часто, дополнительное действующее вещество может входить в состав в количестве от примерно 10 мкг до примерно 500 мг, от примерно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

Композиции длительного действия по настоящему изобретению, которые содержат по меньшей мере изоксазолиновое действующее вещество, по меньшей мере один жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло и, опционально, 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.

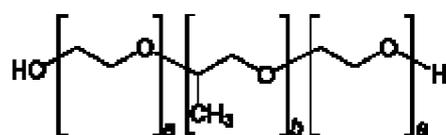
Жидкие ПЭГ для целей настоящего изобретения представляют собой такие полиэтиленгликоли, которые являются жидкими при комнатной температуре (20 – 30°C). Полиэтиленгликоли имеют следующую структурную формулу:



Неограниченными примерами  $n$  в приведенной выше формуле являются соединения, у которых  $n$  равен от 1 до примерно 10000 (например, от примерно 4 до примерно 25). Жидкие ПЭГ включают комбинации разных полиэтиленгликолей. Неограничивающие примеры жидких ПЭГ включают ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 600 и ПЭГ 1000, или их комбинации.

Фармацевтически приемлемые полимеры, отличные от ПЭГ, специально исключены из описанных в настоящем тексте инновационных композиций длительного действия. Примеры фармацевтически приемлемых полимеров, которые специально исключены из описанных в настоящем тексте инновационных композиций длительного действия, включают полилактиды, полигликолиды, поликапролактоны, полиангидриды, полиамиды, полиуретаны, полиэфирамиды, полиортоэфир, 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)).

В некоторых вариантах осуществления, в композицию могут быть включены поллоксамеры. В контексте описанных в настоящем тексте композиций, поллоксамеры рассматриваются не как фармацевтически приемлемые полимеры, а как растворители или поверхностно-активные вещества. Поллоксамеры представляют собой семейство синтетических блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. Поллоксамеры могут быть жидкими, молочными белыми пастами или порошками, и представлены следующей структурой:



Вязкость инъеклируемых композиций длительного действия является важным

параметром в аспекте способности композиции быть легкой для введения животным. В типичном случае, вязкость ниже примерно 150 сантипуаз (сПз) является приемлемой. Так, в одном варианте осуществления, вязкость композиции по настоящему изобретению при 25°C составляет менее примерно 150 сПз. В других вариантах осуществления, вязкость композиции по настоящему изобретению при 25°C составляет менее примерно 140 сПз, менее примерно 130 сПз или менее примерно 120 сПз. В других вариантах осуществления, вязкость композиции по настоящему изобретению при 25°C составляет менее примерно 110 сПз или менее примерно 100 сПз.

Соразтворители, применяемые в инъеклируемых композициях длительного действия, могут представлять собой индивидуальный соразтворитель или смесь соразтворителей. Соразтворители могут применяться в композициях по настоящему изобретению для улучшения растворимости изоксазолинового действующего вещества и/или для уменьшения вязкости композиций. Неограничивающие примеры этих соразтворителей включают этанол, изопропанол, бензиловый спирт, эфиры гликолей (например, включая, но не ограничиваясь только ими, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DGME, Transcutol<sup>®</sup>), бутил дигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, метилметилэтиловый эфир этиленгликоля, моноэтиловый эфир дипропиленгликоля, метилметилэтиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), пропиленгликоль, глицерин, карбонаты (например, пропиленкарбонат или этиленкарбонат), 2-пирролидон, замещенные 2-пирролидоны, включая N-метилпирролидон, 1-этилпирролидон, 1-октилпирролидон, 1-додецилпирролидон, 1-изопропилпирролидон, 1-(втор- или трет- или н-бутил)пирролидон, 1-гексилпирролидон, 1-винил-2-пирролидон, 1-циклогексилпирролидон, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидон, 1-(3-гидроксипропил)пирролидон, 1-(2-метоксиэтил)-пирролидон, 1-(3-метоксипропил)пирролидон и 1-бензилпирролидон; диметил изосорбид (DMI), диметилацетамид (DMA), диметилсульфоксид (DMSO), глицерин формаль или смесь по меньшей мере двух из перечисленных растворителей.

В одном варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат полярный протонный растворитель, включая (но не ограничиваясь только ими) спирт, такой как C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спирт, включая (но не ограничиваясь только ими) этанол, изопропанол. В другом варианте осуществления, полярный протонный растворитель представляет собой гликоль, такой как глицерин или пропиленгликоль, или простой эфир гликоля, такой как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Transcutol) или другие широко применяющиеся простые эфиры

гликолей, такие как описанные выше.

В другом варианте осуществления, инъеклируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат полярный апротонный растворитель, включая (но не ограничиваясь только ими) N-метилпирролидон, диметил изосорбид, диметилацетамид, диметилсульфоксид или пропиленкарбонат.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции по настоящему изобретению включают несмешивающиеся с водой соразтворители или растворители, которые только частично растворяются в воде. Несмешивающиеся с водой растворители включают эфиры алифатических карбоновых кислот (включая жирные кислоты) и глицерина (глицериды), или эфиры алифатических карбоновых кислот (включая жирные кислоты) и пропиленгликоля. Несмешивающиеся с водой растворители включают также масла, приемлемые для инъеклируемых композиций. Неограничивающие примеры таких соразтворителей включают бензиловый спирт, бензил бензоат, этилацетат, триацетин, липиды, триглицериды, включая среднецепочечные триглицериды, такие как C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды, такие как каприк/каприлик триглицериды, производные пропиленгликоля (например, пропиленгликоль монолаурат), каприлокапроил полиоксил-8 глицериды (Labrasol) (неионный диспергируемый в воде сурфактант), изопропил миристал, или смесь по меньшей мере двух из перечисленных соразтворителей.

В одном варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению может включать фармацевтически приемлемые нейтральные масла в качестве основного компонента композиции или соразтворителя с жидким ПЭГ. Когда нейтральное масло применяется в комбинации с жидким ПЭГ, может оказаться необходимым применение дополнительного растворителя или поверхностно-активного вещества для гарантии смешиваемости. Некоторые нейтральные масла представляют собой триглицериды фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C<sub>8</sub> до C<sub>10</sub>, включая триглицериды каприловой/каприновой кислот. Два коммерчески доступных продукта известны под марками MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup> 812. В другом варианте осуществления, нейтральное масло представляет собой триглицерид фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи C<sub>8</sub> и C<sub>10</sub>, в комбинации с линолевой кислотой (примерно 4-5%). Коммерчески доступный продукт известен под маркой MIGLYOL<sup>®</sup> 818. В другом варианте осуществления, нейтральное масло представляет собой эфир глицерина и фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи C<sub>8</sub> и C<sub>10</sub>, в комбинации с янтарной кислотой. Коммерчески доступный продукт известен под маркой MIGLYOL<sup>®</sup> 829. В другом варианте осуществления, нейтральное масло может представлять собой диэфир пропиленгликоля и насыщенных растительных жирных

кислот с длиной цепи C<sub>8</sub> и C<sub>10</sub>. Коммерчески доступный продукт известен под маркой MIGLYOL<sup>®</sup> 840 (пропиленгликоля дикаприлат/дикапрат). В другом варианте осуществления, сорастворитель может представлять собой смесь двух или больше нейтральных масел. Другие приемлемые масла для включения в состав инъеклируемых композиций длительного действия по настоящему изобретению включают (но не ограничиваются только ими) касторовое масло, хлопковое масло, сезамовое масло, соевое масло и сафлоровое масло.

В одном варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,5% до примерно 70% (вес/об) сорастворителя. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,5% до примерно 60% (вес/об) или от примерно 1 до примерно 50% (вес/об) сорастворителя. В другом варианте осуществления, композиции могут содержать от примерно 1% до примерно 40% (вес/об), 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. В других вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 1% до примерно 20% (вес/об), от примерно 2% до примерно 15% (вес/об) или от примерно 2% до примерно 10% (вес/об) сорастворителя.

Инъеклируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемые добавки или вспомогательные вещества. Фармацевтически приемлемые добавки и вспомогательные вещества включают (но не ограничиваются только ими) поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы pH (например, буферные добавки), и другие неактивные вспомогательные вещества. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01% до примерно 20% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси. В других вариантах осуществления, 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 смеси. В других вариантах осуществления, композиции могут содержать от примерно 5 до примерно 15% (вес/об) или от примерно 5 до примерно 10% (вес/об) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси. В другом варианте осуществления, композиции могут содержать от примерно 7 до примерно 10% фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

Поверхностно-активные вещества могут присутствовать в композициях по

настоящему изобретению в концентрациях от примерно 0,1% до примерно 10% (вес/вес), от примерно 1% до примерно 10% (вес/вес) или от примерно 5% до примерно 10% (вес/вес). В более типичном случае, поверхностно-активные вещества могут присутствовать в концентрациях от примерно 0,1% до примерно 5% (вес/вес) или от примерно 1 до примерно 5% (вес/вес). Примеры поверхностно-активных веществ, которые можно применять в композициях по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) глицерил моноолеат, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбитана с жирными кислотами, сложные эфиры сорбитана, включая сорбитан моноолеат (Span<sup>®</sup> 20), поливиниловый спирт, полисорбаты, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, d- $\alpha$ -токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS), лаурилсульфат натрия, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (например, полоксамеры, такие как LUTROL<sup>®</sup> F87 и т.п.), полиэтиленгликолевые производные касторового масла, включая полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor<sup>®</sup> EL), полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor<sup>®</sup> RH 40), полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor<sup>®</sup> RH60); пропиленгликоля монолаурат (LAUROGLYCOL<sup>®</sup>); глицеридные сложные эфиры, включая глицерина каприлат/капрат (CAPMUL<sup>®</sup> MCM) , полигликолизированные глицериды (GELUCIRE<sup>®</sup>), ПЭГ 300 каприловые/каприновые глицериды (Softigen<sup>®</sup> 767), ПЭГ 400 каприловые/каприновые глицериды (Labrasol<sup>®</sup>), ПЭГ 300 олеиновые глицериды (Labrafil<sup>®</sup> M-1944CS), ПЭГ 300 линолевые глицериды (Labrafil<sup>®</sup> M-2125CS); полиэтиленгликоль стеараты и полиэтиленгликоль гидроксистеараты, включая полиоксил 8 стеарат (ПЭГ 400 моностеарат), полиоксил 40 стеарат (ПЭГ 1750 моностеарат и т.п.). Полиэтиленгликоль стеараты (синонимы включают макрогол стеараты, полиоксистеараты, полиоксиэтилен стеараты, этоксилированные стеараты; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) представляют собой смеси моно- и дистеаратных эфиров смешанных полиоксиэтиленовых полимеров. Полиэтиленгликоль гидроксистеарат представляет собой смесь моно- и диэфиров гидроксистеариновой кислоты с полиэтиленгликолями. Один полиэтиленгликоль гидроксистеарат, который можно применять в композициях по настоящему изобретению, представляет собой полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать поверхностно-активное вещество полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат (Kolliphor<sup>®</sup> HS 15 от BASF), смесь моно- и диэфиров 12-гидроксистеариновой кислоты с 15 молями этиленоксида. И вновь, эти соединения, так же как и их количества, хорошо известны в данной области. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции по настоящему изобретению могут содержать полиоксил 35 касторовое масло (Kolliphor<sup>®</sup> EL) в качестве

поверхностно-активного вещества. В других вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению могут содержать полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Kolliphor® RH 40) или полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло в качестве поверхностно-активных веществ. Композиции по настоящему изобретению могут также включать комбинацию поверхностно-активных веществ.

Описанные в настоящем изобретении композиции могут содержать другие инертные ингредиенты, такие как антиоксиданты, консерванты или стабилизаторы pH. Такие соединения хорошо известны в данной области. В композицию 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 композиции по настоящему изобретению в количествах от примерно 0,01 до примерно 3%, или от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/об), из расчета на общий вес композиции (вес/вес). В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат от примерно 0,05 до примерно 1,0% (вес/вес) одного антиоксиданта или смеси антиоксидантов.

Консерванты, такие как парабыны (метилпарабен и/или пропилпарабен) уместно применять в композиции 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 композиции. 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) в композиции по настоящему изобретению 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 надлежащего количества действующих веществ, жидкого ПЭГ и/или нейтрального масла, соразтворителя (в случае его наличия) и, необязательно, антиоксиданта, фармацевтически приемлемой добавки и/или вспомогательного вещества, с получением композиции по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, композиции 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 (21<sup>st</sup> Edition) (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11<sup>th</sup> Edition) (2005) и Ansel's Pharmaceutical

Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8<sup>th</sup> 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 инъектируемой композиции длительного действия, содержащей эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло, опционально сорастворитель и опционально антиоксидант, фармацевтически приемлемую добавку и/или вспомогательное вещество. Композиции 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 домашнего скота, включающие введение животному инъектируемой композиции длительного действия, содержащей 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 композиции 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 альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, описаны способы лечения или предотвращения паразитарной инфекции или заражения у домашнего животного, включающие введение животному инъектируемой композиции длительного действия, содержащей 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 композиции 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*, *Nypoderma*, *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 или на покровах 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 домашнего скота (например, овцы и крупный рогатый скот) или 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 овец и крупного рогатого скота 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 композиции 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 подобной паразитарной инфекации.

Термины “предотвращать”, “предотвращение” или “профилактика” предназначены для обозначения введения композиции длительного действия по настоящему изобретению животному до того, как проявится паразитарное заражение или инфекция, чтобы не происходило указанного заражения или инфекции. Введение композиции длительного действия через рекомендуемые регулярные интервалы времени эффективно предотвращает новые паразитарные заражения или инфекции у животных благодаря гибели новых паразитов, атакующих животное, до того как они смогут размножиться до степени, способной вызвать заражение или инфекцию.

Композиции 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. 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 изоксазолинового действующего вещества составляет от примерно 0,5 до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,5 до примерно 10 мг/кг, или от примерно 0,5 до примерно 5 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления, дозировка составляет от примерно 0,5 до примерно 2,5 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 другом варианте осуществления, применяется дозировка от примерно 0,1 до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,1 до примерно 2,5 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.

Объем дозы инъеклируемых композиций длительного действия в типичном случае меньше примерно 10 мл/50 кг веса тела животного, подвергающегося лечению. В других вариантах осуществления, инъеклируемый объем составляет меньше примерно 7 мл/50 кг веса тела. В других вариантах осуществления, инъеклируемый объем составляет меньше примерно 5 мл/50 кг, инъеклируемый объем составляет примерно 3 мл/50 кг веса тела или инъеклируемый объем составляет примерно 2 мл/50 кг веса тела. В других вариантах осуществления, инъеклируемый объем составляет от примерно 0,1 до примерно 2 мл/50 кг веса тела животного. В других вариантах осуществления, инъеклируемый объем составляет от примерно 0,05 до примерно 1 мл/50 кг веса тела животного.

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 сельскохозяйственных животных (например, овец или крупного рогатого скота), композиции длительного действия по настоящему изобретению, содержащие изоксазолиновое соединение, обладают эффективностью в отношении эктопаразитов, включающих (но не ограничивающихся только ими) блох, клещей, зудней и паразитарных мух по меньшей мере около 90,0% или выше, в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении эктопаразитов по меньшей мере 95,0% или выше, в течение примерно 3 месяцев или больше.

В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность против эктопаразитов у сельскохозяйственных животных (например, овец или крупного рогатого скота) по меньшей мере примерно 80% или больше в течение 2 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность против эктопаразитов у сельскохозяйственных животных (например, овец или крупного рогатого скота) по меньшей мере примерно 90% в течение по меньшей мере примерно 2 месяцев. В другом варианте осуществления, композиции обеспечивают эффективность примерно 90% в течение примерно 2 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность против эктопаразитов у сельскохозяйственных животных (например, овец или крупного рогатого скота) примерно 90% в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, композиции обеспечивают эффективность примерно 95% в течение примерно 3 месяцев или больше.

В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере примерно 80% против эктопаразитов в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере примерно 90% против эктопаразитов в течение 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере примерно 95% против эктопаразитов в течение 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность против эктопаразитов у сельскохозяйственных животных (например, овец или крупного рогатого скота) по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% в течение примерно 3-6 месяцев или больше.

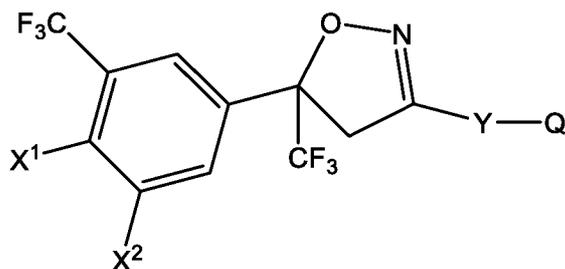
В других вариантах осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере примерно 90% против эктопаразитов, включающих (но не ограничивающихся только ими) блох, клещей, зудней и паразитарных мух, в течение примерно 7 месяцев или больше, примерно 8 месяцев или больше или примерно 9 месяцев или больше. В других вариантах осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере примерно 90% против эктопаразитов, включающих (но не ограничивающихся только ими) блох, клещей, зудней и паразитарных

мух, в течение примерно 10 месяцев или больше, примерно 11 месяцев или больше, или даже примерно 12 месяцев или больше.

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

#### Противопаразитарные соединения

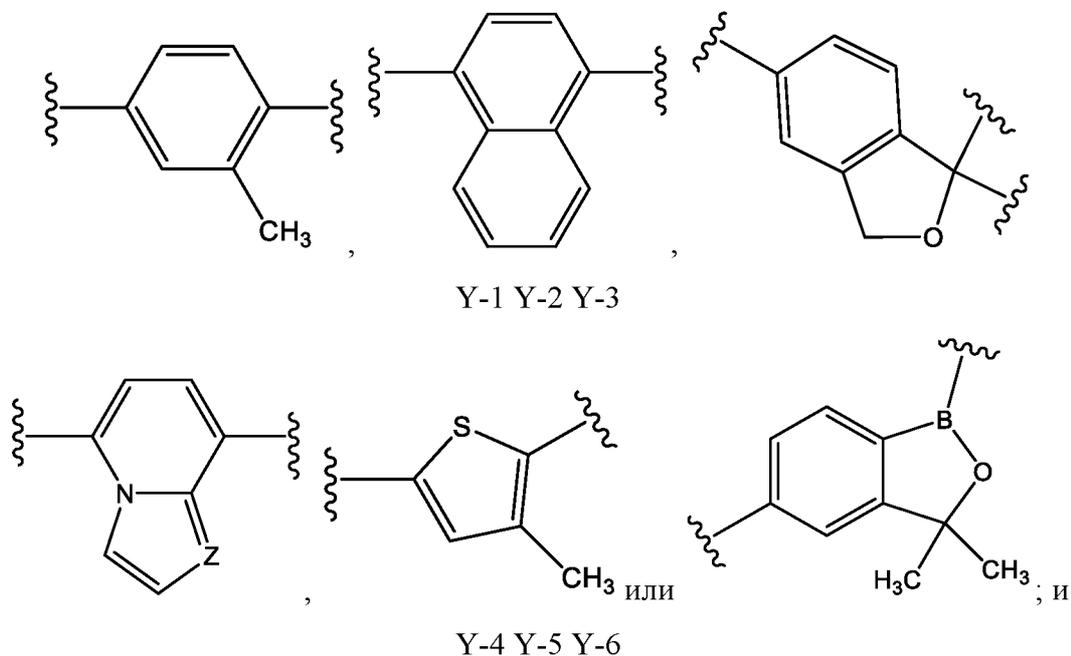
Во втором аспекте настоящего изобретения, описаны новые и инновационные пестицидные и паразитицидные изоксазолиновые соединения, имеющие формулу (Id):



(Id)

где  $X^1$  представляет собой атом брома, хлора, иода или фтора; и  $X^2$  представляет собой атом хлора, фтора или  $CF_3$ ;

Y представляет собой группу Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, где Z представляет собой N или CH, Y-5 или Y-6



Q представляет собой OH,  $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ,  $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$  или  $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$ .

Второй аспект настоящего изобретения включает по меньшей мере следующие отличительные признаки:

(a) В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны новые

соединения, имеющие формулу (Id), или их фармацевтически или сельскохозяйственно приемлемые соли, которые активны против членистоногих вредителей и паразитов, которые наносят вред животным и растениям;

(b) ветеринарные и пестицидные композиции для истребления и борьбы с вредителями и паразитами, содержащие пестицидно или паразитицидно эффективное количество соединений, имеющих формулу (Id), или их фармацевтически или сельскохозяйственно приемлемых солей, в комбинации с фармацевтически или сельскохозяйственно приемлемым носителем или разбавителем;

(c) материал для размножения растений (например, семена), содержащий по меньшей мере одно соединение, имеющее формулу (Id), или его сельскохозяйственно приемлемые соли.

(d) ветеринарные и пестицидные композиции для истребления членистоногих вредителей и паразитов, содержащие пестицидно или паразитицидно эффективное количество соединений по настоящему изобретению, или их фармацевтически или сельскохозяйственно приемлемых солей, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным действующим веществом, и фармацевтически или сельскохозяйственно приемлемый носитель или разбавитель;

(e) описаны способы лечения паразитарного заражения/инфекции у животного или на покровах животного, которые включают введение паразитицидно эффективного количества соединения, имеющего формулу (Id), или его фармацевтически приемлемых солей, животному, нуждающемуся в этом;

(f) способы предотвращения паразитарного заражения/инфекции у животного, которые включают введение паразитицидно эффективного количества соединения, имеющего формулу (Id), или его фармацевтически приемлемых солей, животному, нуждающемуся в этом;

(g) способы истребления или борьбы с вредителями, причиняющими вред урожаю, растениям, материалу для размножения растений, или материалу, содержащему дерево или полученному из дерева, включающие контакт урожая, растений, материала для размножения растений, или материала, содержащего дерево или полученного из дерева, с пестицидно эффективным количеством соединения, имеющего формулу (Id), или его сельскохозяйственно приемлемой солью, или с композицией, содержащей такие соединения;

(h) способы для истребления или борьбы с вредителями в локусе, включающие введение пестицидно или паразитицидно эффективного количества соединения, имеющего формулу (Id), или его фармацевтически или сельскохозяйственно приемлемых

солей, в локус;

(i) применение соединений, имеющих формулу (Id), или их фармацевтически или сельскохозяйственно приемлемых солей, для борьбы с вредителями, включая паразитов, у животного или на покровах животного или на урожае, растениях, материале для размножения растений, или материале, содержащем дерево или полученном из дерева; и

(j) применение соединений, имеющих формулу (Id), их фармацевтически приемлемых солей, в производстве ветеринарного лекарственного препарата для борьбы с вредителями, включая паразитов.

Важным аспектом настоящего изобретения является разработка изоксазолиновых действующих веществ, обладающих неожиданным быстрым действием и длительной эффективностью против паразитов, в частности клещей, чем изоксазолиновые действующие вещества, имеющие другие модели замещения в фенильном кольце, связанном с четвертичным атомом углерода изоксазолинового кольца. Так, было обнаружено, что соединение, имеющее формулу (Id), где Y представляет собой Y-2, Q представляет собой  $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ,  $X^1$  представляет собой атом фтора, и  $X^2$  представляет собой атом хлора, которое не описано конкретно в WO 2007/079162 A1 или WO 2009/002890 A2, имеет неожиданно улучшенную длительность активности против клеща *Rhipicephalus microplus* (ранее известен как *Boophilus microplus*) на крупном рогатом скоте, по сравнению с известными изоксазолиновыми соединениями, в которых Y представляет собой Y-2, и Q представляет собой  $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ , но фенильное кольцо имеет другую модель замещения.

Кроме того, было также обнаружено, что соединение, имеющее формулу (Id), где Y представляет собой Y-2, Q представляет собой  $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ,  $X^1$  представляет собой атом фтора, и  $X^2$  представляет собой атом хлора, имеет неожиданно улучшенную быструю эффективность против клеща *Rhipicephalus microplus* на крупном рогатом скоте, по сравнению с известными изоксазолиновыми соединениями, в которых Y представляет собой Y-2, и Q представляет собой  $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ , но фенильное кольцо имеет другую модель замещения.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описано соединение, имеющее формулу (Id), где группа Y представляет собой Y-1. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-2. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-3. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-4. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-5. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-6.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описано соединение,

имеющее формулу (Id), где Y представляет собой Y-1, X<sup>1</sup> представляет собой атом фтора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-2, X<sup>1</sup> представляет собой атом фтора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-3, X<sup>1</sup> представляет собой атом фтора, и Q представляет собой (-CH<sub>2</sub>-)(-CH<sub>2</sub>-)N(CO)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, где каждый терминальный CH<sub>2</sub> связан с бензильным углеродом группы Y-3. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-4, X<sup>1</sup> представляет собой атом фтора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-5, X<sup>1</sup> представляет собой атом фтора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-6, X<sup>1</sup> представляет собой атом фтора, и Q представляет собой OH.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описано соединение, имеющее формулу (Id), где Y представляет собой Y-1, X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-2, X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-3, X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора, и Q представляет собой (-CH<sub>2</sub>-)(-CH<sub>2</sub>-)N(CO)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, где каждый терминальный CH<sub>2</sub> связан с бензильным углеродом группы Y-3. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-4, X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-5, X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-6, X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора, и Q представляет собой OH.

В одном варианте осуществления, Y представляет собой Y-1, X<sup>1</sup> представляет собой атом фтора, X<sup>2</sup> представляет собой атом хлора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y представляет собой Y-1, X<sup>1</sup> представляет собой атом фтора, X<sup>2</sup> представляет собой атом фтора, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления, Y









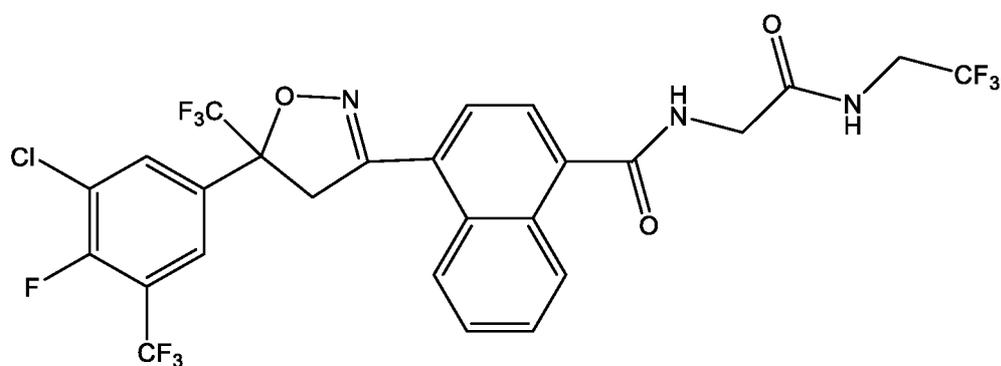






собой Y-5, X<sup>1</sup> представляет собой атом хлора, X<sup>2</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>, и Q представляет собой -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

В предпочтительном варианте осуществления, в настоящем изобретении описано соединение, имеющее изображенную ниже формулу (Ie), или его фармацевтически приемлемая соль:



(Ie)

Как отмечено выше, изоксазолиновые соединения, имеющие формулу (Id), могут существовать в виде стереоизомеров, поскольку они содержат в молекуле хиральный центр. Индивидуальные стереоизомеры охватываются структурными формулами, изображенными в настоящем тексте. Различные стереоизомеры включают энантимеры, диастереомеры и атропоизомеры.

Таким образом, в другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны изоксазолиновые соединения, имеющие формулу (Id), и композиции содержащие указанные соединения, обогащенные одним энантимером, или их фармацевтически или сельскохозяйственно приемлемая соль.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны изоксазолиновые соединения, имеющие формулу (Id), и композиции, содержащие указанные соединения, обогащенные энантимером, демонстрирующим значительную активность *in vitro* и *in vivo* и благоприятный профиль токсичности (эутомер), или их фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, более биологически активным энантимером соединения, имеющего формулу (Id), считается соединение, имеющее изображенную ниже формулу (S)-Id. Соответственно, более биологически активные энантимеры изоксазолиновых соединений, имеющих формулу (Id), где Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5 и Y-6, имеют (S) конфигурацию по хиральному атому углерода в изоксазолиновом кольце.

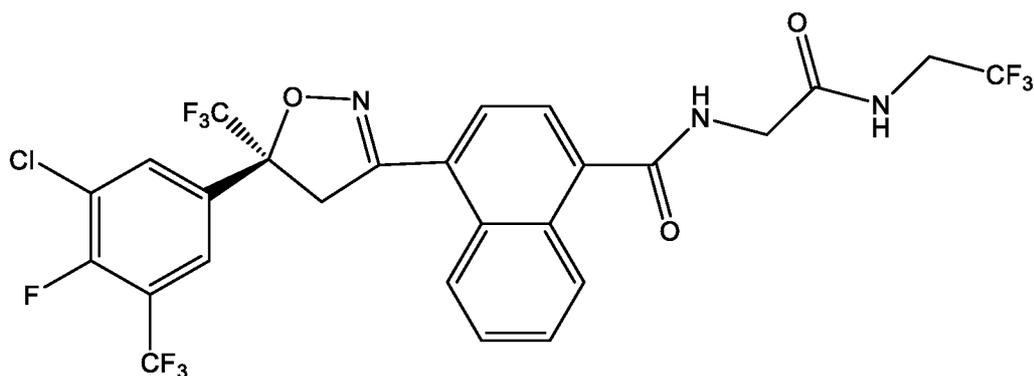
В одном варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (Id), (включая (Ie)), или композиции, содержащие данные соединения, обогащены одним энантимером

относительно другого энантиомера в весовом соотношении по меньшей мере 1,5:1. В другом варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (Id), и композиции, содержащие данные соединения, обогащены одним энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 10:1 или по меньшей мере 20:1.

В другом варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (Id), или композиции, содержащие данные соединения, представляют собой практически чистые энантиомеры. В одном варианте осуществления, соединение и композиция по настоящему изобретению представляет собой соединение, имеющее формулу (Id), которое существенно обогащено одним энантиомером. Термин “существенно обогащено” означает, что вес/вес соотношение составляет по меньшей мере около 1,5:1 или выше, в пользу целевого энантиомера. В другом варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению существенно обогащены (S)-энантиомером. В другом варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению существенно обогащены (R)-энантиомером.

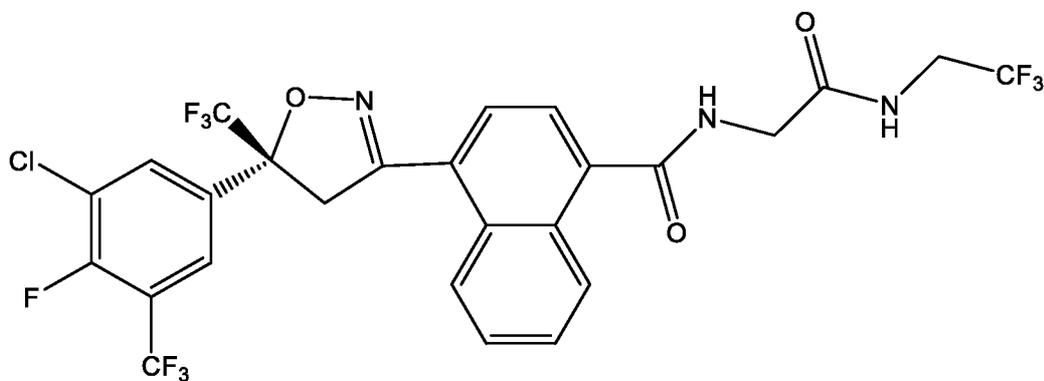
В другом варианте осуществления настоящего изобретения, соединения, имеющие формулу (Id), или композиции, содержащие соединения, обогащены (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 2:1, (S):(R), или больше. В другом варианте осуществления, соединения или композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (Id), которое обогащено (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 5:1, (S):(R), или больше. В другом варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (Id), которое обогащено (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 10:1, (S):(R), или больше. В другом варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (Id), которое обогащено (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 20:1, (S):(R), или больше. В другом варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (Id), которое представляет собой практически чистый (S)-энантиомер.

В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описано соединение, имеющее изображенную ниже формулу (S)-Ie, или его фармацевтически приемлемая соль:



(S)-Ie.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описано соединение, имеющее изображенную ниже формулу (R)-Ie, или его фармацевтически приемлемая соль:



(R)-Ie.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны пестицидные и паразитицидные композиции, содержащие соединение, имеющее формулу (S)-Ie. В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны пестицидные и паразитицидные композиции, содержащие соединение, имеющее формулу (R)-Ie. Пояснение в целях большей ясности: композиции по настоящему изобретению, содержащие соединение, имеющее формулу (S)-Ie или (R)-Ie, могут быть обогащены желаемым энантиомером в степени, обсужденной выше для соединения, имеющего формулу (Id).

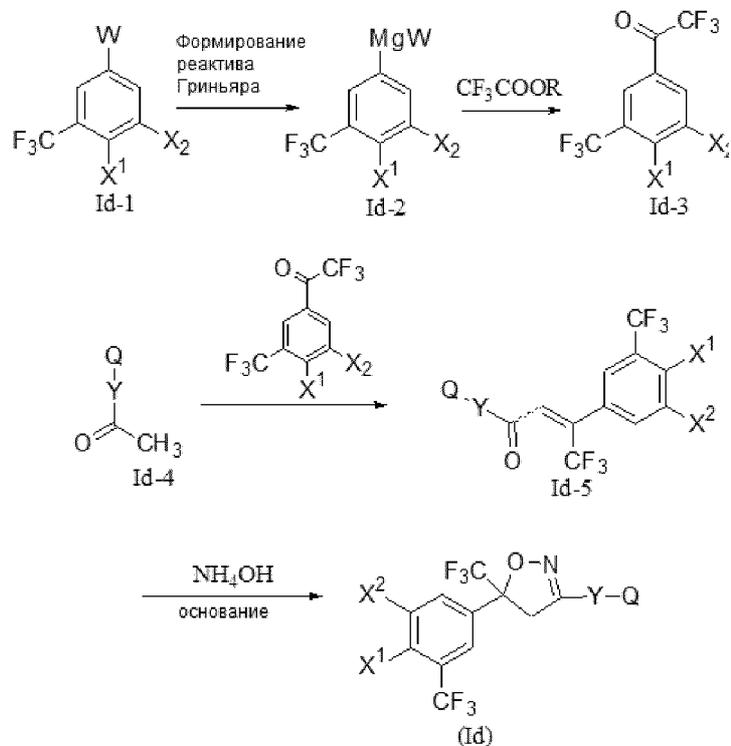
Способы получения соединений, имеющих формулу (Id)

Соединения, имеющие формулу (Id), и интермедиаты, применяющиеся в способах получения данных соединений, можно получить способами, являющимися адаптациями способов, описанных в US 7964204, US 8410153, US 8546 618, US 8217180, US 8 546613, US 7662972, US 8466115, US 8383659, US 8853186, US 8618126, US 2014/0371464, US 2015/0291612 и WO 2014/090918, которые все включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

В одном варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению можно

получить согласно общему способу, показанному ниже на Схеме 1, где Y, Q, X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> имеют значения, указанные выше для формулы (Id), W представляет собой Cl, Br или I, и R представляет собой алкил.

Схема 1



Этот общий способ описан, например, в US 8,546,618 для получения соединений, в которых Y представляет собой Y-2. Используя надлежащим образом замещенные соединения, имеющие формулу Id-1 и Id-4, можно получить разнообразные соединения, имеющие формулу (Id). Способы получения интермедиатов, имеющих формулу Id-1, Id-3, Id-4 и Id-5, описаны в US 8,546,618 и US 8,217,180, которые оба включены в настоящий текст посредством ссылки. Образование изоксазолиновых соединений, имеющих формулу (Id), из Id-5 описано также в US 8,546,618 и US 8,217,180. Дополнительную информацию по способам получения интермедиатов Id-1, Id-3, Id-4 и Id-5, которые можно применять для получения соединений, имеющих формулу (Id), можно найти в US 7,662,972, US 8,466,115, US 8,383,659, US 8,853,186, US 2014/0371464, US 2015/0291612 и WO 2014/090918, которые все включены в настоящий текст посредством ссылки в полном объеме.

#### Применение в области ветеринарии

##### I. Ветеринарные композиции:

Соединения, имеющие формулу (Id), и композиции, содержащие указанные соединения, можно применять для предотвращения и лечения паразитарных заражений/инфекций у животных. Композиции по настоящему изобретению содержат

эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (Id), или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем и, необязательно, другими неактивными вспомогательными соединениями. В предпочтительном варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество изоксазолина, имеющего формулу (Ie) или (S)-Ie, или его фармацевтически приемлемой соли. Композиции могут иметь вид различных твердых или жидких готовых форм, которые подходят для различных способов применения или введения животным. Например, ветеринарные композиции, содержащие инновационные соединения, могут иметь вид композиций, подходящих для перорального введения, введения в виде инъекций, включая подкожное и парентеральное введение, и наружное применение (например, точечное нанесение или препарат для обливания). Композиции предназначены для введения животному, включая (но не ограничиваясь только ими) млекопитающих, птиц и рыб. Примеры млекопитающих включают (но не ограничиваются только ими) человека, крупный рогатый скот, овец, коз, лам, альпаков, свиней, лошадей, ослов, собак, кошек и других сельскохозяйственных или домашних млекопитающих. Примеры птиц включают индеек, цыплят, страусов и других сельскохозяйственных или домашних птиц. В особенности полезно применение соединений, имеющих формулу (Id), для защиты животных-компаньонов, таких как собаки и кошки, и сельскохозяйственных животных, таких как овцы и крупный рогатый скот, от эктопаразитов.

Как описано выше, композиции по настоящему изобретению могут иметь подходящую для перорального применения форму (см., например, патент США № 4,564,631, включенный в настоящий документ посредством ссылки), пищевых добавок, пастилок, ромбовидных пастилок, жевательных таблеток, таблеток, твердых или мягких капсул, болюсов, эмульсий, водных или масляных суспензий, водных или масляных растворов, композиций для вливания в ротовую полость, диспергируемых порошков или гранул, готовых смесей, сиропов или эликсиров, кишечнорастворимых композиций или паст. Предназначенные для перорального применения композиции можно получать согласно любому известному в данной области техники способу получения фармацевтических композиций, и данные композиции могут содержать один или более подсластителей, горечей, ароматизаторов, красителей и консервантов, для получения превосходных в фармацевтическом смысле и внешне привлекательных препаратов.

Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для производства таблеток. Такими наполнителями могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат

кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например, крахмал, желатин или смола акации, и смазывающие вещества, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк, таблетки могут быть без покрытия или с нанесенным известными методами покрытием для задержки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает продолжительное действие в течение большего промежутка времени. Например, могут применяться такие материалы для увеличения продолжительности действия, как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. На таблетки также можно наносить покрытие по методике, описанной в патентах США № 4,256,108; 4,166,452; и 4,265,874 (включенных в настоящий текст посредством ссылки), для получения осмотических терапевтических таблеток с контролируемым высвобождением.

Композиции для перорального применения включают твердые желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином. Капсулы также могут представлять собой мягкие желатиновые капсулы, в которых активный ингредиент смешан с водой или со смешивающимся с водой растворителем, таким как пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (PEG) и этанол, или с масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

В одном варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (Id), можно вводить в виде мягких таблетированных композиций или мягких жевательных композиций, таких как описанные в US 9,233,100 B2, US 9,259,417, US 2010/0087492, US 2006/0222684, US 2004/0151759, US 7955632, US 2015/0057321, US 2015/0057239 и WO 2016/073347, которые все включены в настоящий текст посредством ссылки в полном объеме.

Ветеринарные композиции могут иметь вид мягких жевательных композиций (“мягкая жвачка”), которые привлекательны и приемлемы для млекопитающих. Помимо действующего вещества (веществ), мягкие жвачки по настоящему изобретению могут включать один или больше из следующих компонентов: растворитель или смесь растворителей, один или больше наполнителей, один или больше связующих, одно или больше поверхностно-активных веществ, один или больше увлажнителей, одно или больше смазывающих веществ, один или больше разрыхлителей, один или больше красителей, один или больше противомикробных агентов, один или больше антиоксидантов, один или больше модификаторов pH, и один или больше ароматизаторов.

Растворители, которые могут быть использованы в композициях по настоящему

изобретению, включают, без ограничения перечисленным, различные категории жидкого полиэтиленгликоля (PEG), включая PEG 200, PEG 300, PEG 400 и PEG 540; пропилен карбонат; пропиленгликоль; триглицериды, включая, без ограничения перечисленным, каприловый/каприновый триглицерид, каприловый/каприновый/линолевый триглицерид (например, MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и 812, каприловый/каприновый/янтарный триглицерид, пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат, и т.п.; воду, раствор сорбита, глицерин каприлат/капрат и полиглицозилированные глицериды (GELUCIRE<sup>®</sup>) или их комбинации.

Различные наполнители, известные в данной области, могут быть использованы в мягких жевательных композициях изобретения. Наполнители включают, без ограничения перечисленным, кукурузный крахмал, предварительно клейстеризованный кукурузный крахмал, тонкоизмельченный соевый белок, мука из зёрен кукурузы с початками, кукурузная глютенная мука и т.п. В некоторых воплощениях в композициях может быть использована комбинация двух или большего количества наполнителей.

Связующие, которые могут быть использованы в композициях изобретения, включают, без ограничения перечисленным, поливинилпирролидон (например, повидон), перекрестно-связанный поливинилпирролидон (кросповидон), полиэтиленгликоли различных категорий, включая PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 и даже PEG 20,000, кополимеры винилпирролидона и винилацетата (например, коповидона), такие как продукты, продаваемые BASF под торговой маркой Kollidon<sup>®</sup> VA 64 и т.п., крахмал, такой как картофельный крахмал, крахмал из тапиоки, и кукурузный крахмал; меласса, кукурузный сироп, мед, кленовый сироп и сахара различных типов; или комбинация двух или нескольких связующих.

Увлажнители, которые могут быть использованы в композициях, включают, без ограничения перечисленным, глицерол (также упоминается в данном документе как глицерин), пропиленгликоль, цетиловый спирт или глицерин моностеарат, и т.п. Полиэтиленгликоли различных категорий также могут быть использованы в качестве увлажнителей.

В жевательной композиции могут присутствовать поверхностно-активные вещества в концентрации от примерно 0,1% до примерно 10% (вес/вес), от примерно 1% до примерно 10% (вес/вес) или от примерно 5% до примерно 10% (вес/вес). В более типичном случае, поверхностно-активные вещества могут присутствовать в концентрации от примерно 0,1% до примерно 5% (вес/вес), или от примерно 1 до примерно 5% (вес/вес). Примеры поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы в композициях, включают, но не ограничиваются ими, глицерил моноолеат, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот, сложные эфиры сорбита,

в том числе моноолеат сорбита (Span<sup>®</sup> 20), поливиниловый спирт, полисорбаты в том числе полисорбат 20 и полисорбат 80, d- $\alpha$ -токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS), лаурилсульфат натрия, сополимеры окиси этилена и окиси пропилена (например, полуксомеры, такие как LUTROL<sup>®</sup> F87 и т.п.), полиэтиленгликоль производные касторового масла, включая полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor<sup>®</sup> EL), полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor<sup>®</sup> RH 40), полиоксил 60 касторовое масло (Cremophor<sup>®</sup> RH60); пропиленгликольмонолаурат (LAUROGLYCOL<sup>®</sup>); сложные эфиры глицерина включая каприлат/капрат глицерина (CAPMUL<sup>®</sup> MCM), полигликолизированные глицериды (GELUCIRE<sup>®</sup>), PEG 300 каприловые/каприновые триглицериды (Softigen<sup>®</sup> 767), PEG 400 каприловые/каприновые триглицериды (Labrasol<sup>®</sup>), PEG 300 олеиновые глицериды (Labrafil<sup>®</sup> M-1944CS), PEG 300 линолевые глицериды (Labrafil<sup>®</sup> M-2125CS); полиэтиленгликоль стеараты и полиэтиленгликоль гидроксистеараты, в том числе полиоксил 8 стеарат (PEG 400 моностеарат), полиоксилстеарат 40 (PEG 1750, моностеарат) и т.п. Полиэтиленгликоль стеараты (их синонимы включают макрогол стеараты, полиоксистеараты, полиоксиэтилен стеараты, этоксилированные стеараты, CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) представляют собой смеси моно- и дистеаратных эфиров смешанных полиоксиэтиленовых полимеров. Полиэтиленгликоль гидроксистеарат представляет собой смесь моно- и диэфиров гидроксистеариновой кислоты с полиэтиленгликолями. Одним полиэтиленгликоль гидроксистеаратом, который можно применять в композициях по настоящему изобретению, является полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат. В другом варианте осуществления, композиции могут включать поверхностно активное вещество полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат (Solutol<sup>®</sup> HS 15 от BASF), смесь моно- и диэфиров 12-гидроксистеариновой кислоты с 15 молями этиленоксида. И снова, эти соединения, а также их применяемые количества, хорошо известны в данной области техники. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции могут включать полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor<sup>®</sup> EL) в качестве поверхностно-активного вещества. В других вариантах осуществления, жевательные композиции могут включать полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor<sup>®</sup> RH 40) или полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor<sup>®</sup> RH60) в качестве поверхностно-активных веществ. Композиции по настоящему изобретению могут также включать комбинацию поверхностно-активных веществ.

Жевательные композиции могут содержать другие инертные ингредиенты, такие как антиоксиданты, консерванты или стабилизаторы pH. Эти соединения также хорошо известны в области приготовления составов. Антиоксиданты могут быть добавлены к

композициям изобретения для ингибирования деградации активных агентов. Подходящие антиоксиданты включают, без ограничения перечисленным, альфа токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбил пальмитат, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, н-пропил галлат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), монотиоглицерин и т.п.

Жевательные композиции по настоящему изобретению могут также включать один или несколько смазывающих веществ/вспомогательных веществ. В некоторых случаях смазывающее вещество может также выполнять роль растворителя, и, соответственно, некоторые компоненты оригинальных композиций могут выполнять двойные функции. Смазывающие вещества/вспомогательные вещества включают, без ограничения перечисленным, полиэтиленгликоли различных диапазонов молекулярных масс, включая PEG 3350 (Dow Chemical) и PEG 4000, кукурузное масло, минеральное масло, гидрогенизированные растительные масла (STEROTEX или LUBRITAB), арахисовое масло и/или касторовое масло.

Многие вкусоароматические агенты могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению для улучшения вкусовых качеств пероральных ветеринарных композиций. Предпочтительными вкусоароматическими агентами являются те, которые не получают из животных источников. В различных воплощениях могут быть использованы вкусовые ароматические компоненты, полученные из фруктов, мяса (включая, но не ограничиваясь только ими, свинину, говядину, курятину, рыбу, домашнюю птицу и т.п.), овощей, сыра, бекона, сыра-бекон и/или искусственных вкусовых ароматизирующих веществ. Вкусовой ароматический компонент, как правило, выбирают по виду животного, для которого предназначается мягкая жвачка. Например, лошадь может предпочитать яблочный вкусовой ароматизирующий компонент, а собака может предпочитать мясной вкусовой ароматизирующий компонент. Хотя вкусовые компоненты, полученные из неживотных источников являются предпочтительными, в некоторых воплощениях могут быть использованы натуральные вкусоароматические добавки, содержащие экстракты говядины или печени и т.п., такие как добавка со вкусом тушеного мяса, искусственная порошкообразная добавка со вкусом говядины, добавка со вкусом жареной говядины, и добавка со вкусом говяжьей солонины в числе прочих.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, активную композицию можно вводить посредством перорального вливания. Композиции для перорального вливания – это жидкие композиции по настоящему изобретению, которые вводят в рот или горло животного.

Композиции по настоящему изобретению могут также иметь форму эмульсий

масло-в-воде или вода-в-масле. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают природные фосфатиды, например соевое масло, лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситолов, например сорбитан моноолеат, и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, горечи, ароматизаторы и/или консерванты.

В одном варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению может быть в форме микроэмульсии. Микроэмульсии хорошо подходят в качестве жидкого носителя. Микроэмульсии представляют собой четырехкомпонентные системы, содержащие водную фазу, масляную фазу, поверхностно-активное вещество и ко-сурфактант. Они представляют собой прозрачные и изотропные жидкости.

Микроэмульсии состоят из стабильных дисперсий микрокапель водной фазы в масляной фазе, или наоборот – микрокапель масляной фазы в водной фазе. Размер таких микрокапель может быть менее 200 нм (от 1000 до 100000 нм для эмульсий). Пленка на границе раздела фаз может состоять из чередования молекул поверхностно-активного вещества и ко-сурфактанта, которые благодаря уменьшению коэффициента поверхностного натяжения делают возможным спонтанное образование микроэмульсии.

В одном варианте осуществления масляной фазы, масляная фаза может быть образована из минеральных или растительных масел, из ненасыщенных полиглицозилированных глицеридов или из триглицеридов, или, альтернативно, из смесей перечисленных соединений. В одном варианте масляной фазы, масляная фаза образована триглицеридами; в другом варианте осуществления масляной фазы, триглицериды представляют собой триглицериды со средней длиной цепочки, например, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> каприловый/каприновый триглицерид. В другом варианте осуществления, процентное содержание (об/об) масляной фазы выбрано из группы, состоящей из следующих интервалов: от около 2 до около 15%; от около 7 до около 10%; и от около 8 до около 9% (об/об) микроэмульсии.

Водная фаза включает, например, воду или гликолевые производные, такие как пропиленгликоль, простые эфиры гликолей, полиэтиленгликоль или глицерин. В одном варианте гликолевого производного, гликоль может представлять собой пропиленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир дипропиленгликоля и их смеси. В целом, водная фаза составляет от около 1 до около 4% (об/об) микроэмульсии.

Поверхностно-активные вещества для микроэмульсии могут включать

моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, полигликолизированные C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> глицериды или полиглицерил-6-диолеат. Помимо перечисленных поверхностно-активных веществ, вспомогательные поверхностно-активные вещества могут включать короткоцепочечные спирты, такие как этанол и пропанол.

Некоторые вещества являются общими для обсужденных выше трех компонентов, т.е. водной фазы, поверхностно-активного вещества и вспомогательного поверхностно-активного вещества. Однако, квалифицированный специалист в данной области может использовать различные вещества для каждого компонента в составе одной композиции. В одном варианте соотношения ПАВ/со-ПАВ, соотношение со-ПАВ к ПАВ составляет от около 1/7 до около 1/2. В другом варианте количества со-ПАВ, указанное соотношение составляет от около 25 до около 75% (об/об) поверхностно-активного вещества и от около 10 до около 55% (об/об) со-ПАВ в микроэмульсии.

Масляные суспензии можно приготовить суспендированием активного ингредиента в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Можно добавлять подсластители, такие как сахароза, сахарин или аспартам, горечи и ароматизаторы, чтобы приготовить приятный на вкус препарат для перорального введения. Описанные композиции можно законсервировать добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота, или других известных консервантов.

Водные суспензии могут содержать действующее вещество в смеси с наполнителями, подходящими для приготовления водных суспензий. Такие наполнители включают суспендирующие средства, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидрокси-пропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и смола акации; диспергирующими или увлажняющими средствами могут быть природные фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтилен стеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такие как полиоксиэтилен сорбитол моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, полиэтилен сорбитан моноолеат. Водные суспензии могут содержать один или более

консервантов, например, этил- или н-пропил, п-гидроксибензоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов, и один или более подсластителей и/или горечей, таких как описано выше.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим средством, суспендирующим средством и одним или более консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или увлажняющих средств, а также суспендирующих средств, являются уже перечисленные выше. Могут также присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, горечи, ароматизаторы и красители.

В состав сиропов и эликсиров могут входить подсластители, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие композиции могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, подсластитель(-ли) и/или краситель(-ли).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиция может иметь вид пасты. Примеры вариантов пастообразной готовой формы включают (но не ограничены только ими) описанные в Патенты США № 6,787,342 и 7,001,889, которые оба включены в настоящий текст посредством ссылки. Помимо соединений по настоящему изобретению, паста может также содержать высокодисперсный диоксид кремния; модификатор вязкости; носитель; опционально, адсорбент; и, опционально, краситель, стабилизирующее средство, поверхностно-активное вещество или консервант.

В одном варианте композиции, композиция может представлять собой пасту, содержащую соединения по настоящему изобретению, высокодисперсный диоксид кремния, модификатор вязкости, адсорбент, краситель; и гидрофильный носитель, который представляет собой триацетин, моноглицерид, диглицерид или триглицерид.

Паста может также включать модификатор вязкости. Подходящие модификаторы вязкости включают (но не ограничиваются только ими) полиэтиленгликоли (PEG), включающие (но не ограничивающиеся только ими) PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, моноэтаноламин, триэтаноламин, глицерин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен (20 сорбитан моно-олеат (полисорбат 80 или Tween 80), и полиоксамеры (например, Pluronic L 81); адсорбент, такой как карбонат магния, карбонат кальция, крахмал, и целлюлозу и ее производные; и краситель, включающий (но не ограничивающийся только ими) диоксид титана, оксид железа, FD&C Blue #1 Aluminum Lake.

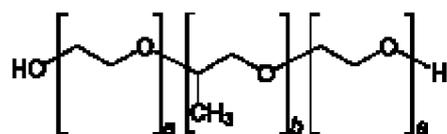
В некоторых вариантах осуществления, композиции могут иметь форму стерильной инъеклируемой композиции. Инъеклируемая композиция может представлять

собой раствор в органических растворителях или водную или масляную суспензию. Такую суспензию можно получать согласно известным в данной области методикам с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный инъеклируемый препарат может также представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, подходящих для применения, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Можно также применять соразтворители, такие как этанол, пропиленгликоль, глицерин формаль или полиэтиленгликоли. Можно применять консерванты, такие как фенол или бензиловый спирт.

Кроме того, можно применять стерильные жирные масла в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любую марку жирного масла, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, в приготовлении инъеклируемых композиций находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъеклируемые композиции длительного действия, содержащие изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (Id), поллоксамер и, опционально, соразтворитель. Было неожиданно обнаружено, что композиции длительного действия, содержащие изоксазолиновое соединение, имеющее формулу (Id), поллоксамер и соразтворитель, стабильны и эффективны против широкого спектра эктопаразитов и, возможно, также эндопаразитов, если в состав входит другое действующее вещество, в течение продолжительного периода времени; например, в течение периода времени от трех (3) до шести (6) месяцев или больше, при этом обладая благоприятными свойствами в отношении места инъекции.

Поллоксамеры представляют собой семейство синтетических блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. Поллоксамеры могут представлять собой жидкость, молочно-белую пасту или порошок, и они имеют следующую структуру:



где a это целое число от 2 до 130, и b это целое число от 15 до 67 (см. US 3,740,421). Поллоксамеры доступны из коммерческих источников, таких как BASF и Croda. Примером поллоксамера является P-124, твердый при комнатной температуре. В одном

варианте осуществления, полоксамер P-124 имеет значения  $a = 12$  и  $b = 20$ . Другие полоксамеры 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  $b = 56$ ).

Сорастворители, применяемые в инъеклируемых композициях длительного действия, содержащих соединение, имеющее формулу (Id), и полоксамер, могут представлять собой индивидуальный сорастворитель или смесь сорастворителей. В одном варианте осуществления, сорастворители, применяемые в инъеклируемых композициях по настоящему изобретению, включают полярные растворители, смешивающиеся с водой. Неограничивающие примеры таких сорастворителей включают этанол, изопропанол, бензиловый спирт, эфиры гликолей (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DGME, Transcutol<sup>®</sup>), бутил дигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ) (например, ПЭГ 400), пропиленгликоль, карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметил изосорбид (DMI), диметилацетамид, диметилсульфоксид, глицерин формаль или смесь по меньшей мере двух из перечисленных растворителей.

В одном варианте осуществления, композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат полярный протонный растворитель, включая (но не ограничиваясь только ими) спирт, такой как этанол, изопропанол или гликоль или эфир гликоля. В другом варианте осуществления, инъеклируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат полярный апротонный растворитель, такой как N-метилпирролидон, диметил изосорбид, диметилацетамид, диметилсульфоксид или пропиленкарбонат.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, инъеклируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению включают несмешивающиеся с водой сорастворители. Неограничивающие примеры таких сорастворителей включают бензил бензоат, этилацетат, триацетин, липиды, триглицериды, включая среднецепочечные триглицериды, такие как C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> триглицериды, такие как каприловые/каприновые триглицериды, производные пропиленгликоля (например, пропиленгликоль монолаурат), каприлокапроил полиоксил-8 глицериды (Labrasol) (неионогенные диспергируемые в воде поверхностно-активные вещества), изопропил мирилат или смесь по меньшей мере двух из перечисленных сорастворителей. В одном варианте осуществления, композиции включают протонный растворитель,

который неполностью смешивается с водой, включая (но не ограничиваясь только им) бензиловый спирт.

В другом варианте осуществления, инъеклируемая композиция длительного действия по настоящему изобретению может включать нейтральные масла в качестве соразтворителя. Нейтральные масла представляют собой триглицериды фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C<sub>8</sub> до C<sub>10</sub>. Два коммерчески доступных продукта известны под марками MIGLYOL<sup>®</sup> 810 и MIGLYOL<sup>®</sup>812. В другом варианте осуществления, нейтральное масло представляет собой триглицерид фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи C<sub>8</sub> и C<sub>10</sub>, в комбинации с линолевой кислотой (примерно 4-5%). Коммерчески доступный продукт известен под маркой MIGLYOL<sup>®</sup> 818. В другом варианте осуществления, нейтральное масло представляет собой эфир глицерина и фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи C<sub>8</sub> и C<sub>10</sub>, в комбинации с янтарной кислотой. Коммерчески доступный продукт известен под маркой MIGLYOL<sup>®</sup> 829. В другом варианте осуществления, нейтральное масло может представлять собой диэфир пропиленгликоля и насыщенных растительных жирных кислот с длиной цепи C<sub>8</sub> и C<sub>10</sub>. Коммерчески доступный продукт известен под маркой MIGLYOL<sup>®</sup> 840 (пропиленгликоля дикаприлат/дикапрат). В другом варианте осуществления, соразтворитель может представлять собой смесь двух или больше нейтральных масел.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъеклируемые композиции замедленного высвобождения для лечения или предотвращения паразитарных заражений или инфекций у животных, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (Id), фармацевтически приемлемый полимер и, опционально, растворитель или смесь растворителей. Фармацевтически приемлемые полимеры в инъеклируемых композициях замедленного высвобождения, включают (но не ограничиваются только ими) полилактиды, полигликолиды, поликапролактоны, полиангидриды, полиамиды, полиуретаны, полиэфирные амиды, полиортоэфиры, полидиоксаноны, полиацетали, поликетали, поликарбонаты, полиортокарбонаты, полифосфазены, псевдо поли(амиды), полигидроксиалканоаты, полигидроксипропанаты, полигидроксивалераты, полиалкилен оксалаты, полиалкилен сукцинаты, поли(яблочная кислота), поли(аминокислоты), поли(метилвиниловый эфир), поли(малеиновый эфир), хитин, хитозан, и их сополимеры, терполимеры или комбинации или смеси, включая сополимеры полилактидов, поликапролактонов, полигликолидов (например, поли(лактид-со-гликолид), и сополимеры полиэтиленгликоля или метокси полиэтиленгликоля с одним

или больше из поликапролактона, полилактида или любого другого представителя полимеров и групп полимеров, перечисленных выше. Также включены производные фармацевтически приемлемых полимеров, таких как гидроксिलированные производные, включая поликапролактондиолы и т.п.

Растворители, применяемые в инъекруемых композициях замедленного высвобождения по настоящему изобретению, могут представлять собой индивидуальные растворители или смеси растворителей. Неограничивающие примеры этих растворителей включают спирты, такие как этанол, 1-пропанол, изопропанол, эфиры гликолей (например, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DGME, Transcutol<sup>®</sup>), бутил дигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ), включая (но не ограничиваясь только ими) ПЭГ 200, ПЭГ 300 и ПЭГ 400; пропиленгликоль, глицерин, сложные эфиры глицерина, включая глицерин триацетат (триацетин), бензил бензоат, этилацетат, циклические карбонаты (например, этиленкарбонат и пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметил изосорбид (DMI), диметилацетамид (DMA), диметилформамид (DMFA), капролактан, глицерин формаль, ацетон, диметилсульфоксид (DMSO), этилацетат, этиллактат, бензил бензоат или смесь по меньшей мере двух из перечисленных растворителей.

Композиции для наружного, кожного и подкожного применения могут включать, в качестве неограничивающих примеров, эмульсии, кремы, мази, гели, пасты, порошки, шампуни, препараты для обливания, готовые к применению композиции, растворы и суспензии для точечного нанесения, растворы для погружения и спреи. Наружное нанесение инновационного соединения или композиции, содержащей по меньшей мере одно инновационное соединение среди других действующих веществ, в форме композиции для точечного нанесения, опрыскивания или обливания, позволяет добиться абсорбции инновационных композиций через кожу и достижения системной концентрации, распределения через сальные железы или по поверхности кожи, обеспечивая достижения желательной концентрации по всей площади покровов. Когда соединение распределяется через сальные железы, они могут играть роль резервуара, благодаря чему можно достичь продолжительного (до нескольких месяцев) эффекта. Композиции для точечного нанесения обычно наносят на локализованный участок, составляющий область, отличную от всего животного в целом. В одном варианте осуществления, локализованный участок может представлять собой область между

лопатками. В другом варианте осуществления, это может быть полоса, например полоса от головы до хвоста животного.

Композиции для обливания описаны в патентах США 6,010,710 и 9,180,121, которые оба включены в настоящий текст посредством ссылки. Композиции для обливания преимущественно могут быть масляными и обычно содержат разбавитель или носитель, а также растворитель (например, органический растворитель) для действующего вещества, если он нерастворим в разбавителе.

Органические растворители, которые можно применять по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) ацетилбутил цитрат, сложные эфиры жирных кислот, такие как диметиловый эфир, диизобутил адипат, ацетон, ацетонитрил, бензиловый спирт, этиловый спирт, бутилдигликоль, диметилацетамид, диметилформамид, диметилсульфоксид, диметилизосорбид, дипропиленгликоля н-бутиловый эфир, этанол, изопропанол, метанол, этиленгликоля моноэтиловый эфир, этиленгликоля монометиловый эфир, монометилацетамид, дипропиленгликоля монометиловый эфир, жидкие полиоксиэтиленгликоли, пропиленгликоль, 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диэтиленгликоля моноэтиловый эфир, этиленгликоль, бензил бензоат, этилацетат, триацетин, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> эфиры карбоновых кислот, такие как бутил- или октилацетат, глицерин формаль, диалкиловые эфиры дикарбоновых кислот, включая диэтил себакат, диизопропил себакат, диизопропил адипат и т.п., и диэтилфталат, или смесь по меньшей мере двух из перечисленных растворителей.

Растворитель применяют пропорционально концентрации действующего вещества и его растворимости в данном растворителе. Следует применять наименьший возможный объем. Носитель составляет оставшееся до 100% количество.

Носители или разбавители для данных композиций могут включать диметилсульфоксид (ДМСО), гликолевые производные, такие как, например, пропиленгликоль, простые эфиры гликолей, полиэтиленгликоли или глицерин. В качестве носителя или разбавителя можно также указать растительные масла, такие как (но не ограничиваясь только ими) соевое масло, арахисовое масло, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, масло виноградных косточек, подсолнечное масло, минеральные масла, такие как (но не ограничиваясь только ими) петролатум, парафин, силикон и т.д.; алифатические или циклические углеводороды или, альтернативно, например среднецепочечные (такие как C<sub>8</sub> - C<sub>12</sub>) триглицериды.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, можно добавлять умягчитель и/или растекатель и/или пленкообразующее средство. В одном варианте осуществления, умягчитель и/или растекатель и/или пленкообразующий агент может

представлять собой:

(а) поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, маннит, глицерин, сорбит, полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбитана, лецитин, натрия карбоксиметилцеллюлоза, силиконовые масла, полидиорганосилоксановые масла (такие как полидиметилсилоксановые (PDMS) масла), например, содержащие силанольные функциональные группы, или масло 45V2,

(b) анионогенные ПАВ, такие как стеараты щелочных металлов, стеараты натрия, калия или аммония; стеарат кальция, стеарат триэтаноламина; абиетат натрия; алкилсульфаты (например, лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия); додецилбензолсульфонат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия; жирные кислоты (например, производные кокосового масла),

(с) катионогенные ПАВ, такие как водорастворимые четвертичные соли аммония формулы  $N^+R'R''R'''Y^-$ , в которой радикалы R представляют собой при желании гидроксированные углеводородные радикалы, а  $Y^-$  представляет собой анион сильной кислоты, такой как галогенидные, сульфатные и сульфонатные анионы; среди подходящих катионогенных ПАВ также находится цетилтриметиламмония бромид,

(d) соли аминов формулы  $N^+R'R''R'''$ , в которой радикалы R представляют собой при желании гидроксированные углеводородные радикалы; среди подходящих катионогенных ПАВ также находится октадециламина гидрохлорид,

(е) неионогенные ПАВ, такие как сложные эфиры сорбитана, которые при желании являются полиоксиэтиленированными (например, полисорбат 80), полиоксиэтиленированные алкиловые эфиры; полиоксипропиленированные жирные спирты, такие как полиоксипропилен-стироловый эфир; полиэтиленгликоль стеарат, полиоксиэтиленированные производные касторового масла, сложные эфиры полиглицерина, полиоксиэтиленированные жирные спирты, полиоксиэтиленированные жирные кислоты, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида,

(f) амфотерные ПАВ, такие как замещенные лауриловые соединения бетаина, и

(g) смесь по меньшей мере двух из перечисленных средств.

В одном варианте осуществления, количество умягчителя составляет примерно от 0,1 до 50% или от 0,25 до 5%, по объему. В другом варианте осуществления, количество умягчителя составляет от примерно 0,1% до примерно 30%, от примерно 1% до примерно 30%, от примерно 1% до примерно 20%, или от примерно 5% до примерно 20%, по объему.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции могут

быть готовым к применению раствором для точечного нанесения, как описано, например, в патентах США № 6,395,765 и 9,180,121, которые оба включены в настоящий текст посредством ссылки. Помимо соединений по настоящему изобретению, готовый к применению раствор может содержать ингибитор кристаллизации, органический растворитель или органический соразтворитель. В некоторых вариантах осуществления, вместе с органическим растворителем в состав может входить вода.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения, композиции могут включать ингибитор кристаллизации в количестве от примерно 1 до примерно 50% (вес/об) или от примерно 5 до примерно 40% (вес/об) из расчета на общий вес композиции. В других вариантах осуществления, количество ингибитора кристаллизации в инновационных композициях может составлять от примерно 1% до примерно 30%, от примерно 5% до примерно 20%, от примерно 1% до примерно 15%, или от примерно 1% до примерно 10% (вес/вес). Тип ингибитора кристаллизации, применяемого в инновационных композициях, не ограничивается, при условии, что он подавляет кристаллизацию действующих или инертных веществ из композиции. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, растворитель или соразтворитель в композиции также может выполнять роль ингибитора кристаллизации, если он в достаточной степени подавляет формирование кристаллов после введения композиции.

Ингибиторы кристаллизации, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают (но не ограничены только ими):

(а) поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид, 2-пирролидон, N-метилпирролидон, маннит, глицерин, сорбит или полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбитана; лецитин или натрия карбоксиметилцеллюлоза; или акриловые производные, такие как акрилаты или метакрилаты или их полимеры или сополимеры, полиэтиленгликоли (PEG) или полимеры, содержащие полиэтиленгликоли, такие как гликофузолы и т.п., и другие;

(b) анионогенные ПАВ, такие как стеараты щелочных металлов (например, стеараты натрия, калия или аммония); стеарат кальция или стеарат триэтаноламина; абиетат натрия; алкилсульфаты, которые включают (но не ограничиваются только ими) лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия; додецилбензолсульфонат натрия или диоктилсульфосукцинат натрия; или жирные кислоты (например, кокосовое масло),

(c) катионогенные ПАВ, такие как водорастворимые четвертичные соли аммония формулы  $N^+R'R''R'''Y^-$ , в которой радикалы R представляют собой одинаковые или

разные при желании гидроксильированные углеводородные радикалы, а  $Y^-$  представляет собой анион сильной кислоты, такой как галогенидные сульфатные и сульфонатные анионы; цетилтриметиламмония бромид является одним из подходящих для применения катионогенных ПАВ,

(d) соли аминов формулы  $N^+R'R''R'''$ , в которой радикалы R представляют собой одинаковые или разные при желании гидроксильированные углеводородные радикалы; октадециламина гидрохлорид является одним из подходящих для применения катионогенных ПАВ;

(e) неионогенные ПАВ, такие как при желании полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбитана, например полисорбат 80, или полиоксиэтиленированные алкиловые эфиры; полиэтиленгликоль стеарат, полиоксиэтиленированные производные касторового масла, сложные эфиры полиглицерина, полиоксиэтиленированные жирные спирты, полиоксиэтиленированные жирные кислоты или сополимеры этиленоксида и пропиленоксида;

(f) амфотерные ПАВ, такие как замещенные лауриловые соединения бетаина, или

(g) смесь по меньшей мере двух из перечисленных выше в пунктах (a)-(f) соединений, или

(h) органический растворитель или смесь растворителей, которые подавляют образование кристаллов или аморфного твердого вещества после введения композиции.

В одном варианте ингибитора кристаллизации, может применяться пара ингибиторов. Такие пары включают, например, комбинацию пленкообразующего средства полимерного типа и поверхностно-активного вещества. Указанные средства могут быть выбраны из соединений, перечисленных выше в качестве ингибиторов кристаллизации.

В некоторых вариантах осуществления, органический растворитель(-ли) могут иметь диэлектрическую константу от примерно 10 до примерно 35 или от примерно 20 до примерно 30. В других вариантах осуществления, органический растворитель может иметь диэлектрическую константу от примерно 10 до примерно 40 или от примерно 20 до примерно 30. Содержание органического растворителя или смеси растворителей в композиции не ограничивается, и он присутствует в количестве, достаточном для растворения целевых компонентов в желаемой концентрации. Как обсуждено выше, органический растворитель может также играть роль ингибитора кристаллизации в композиции.

В некоторых вариантах осуществления, один или больше органических растворителей могут иметь температуру кипения ниже примерно  $100^\circ\text{C}$ , или ниже примерно  $80^\circ\text{C}$ . В других вариантах осуществления, органический растворитель(-ли)

могут иметь температуру кипения ниже примерно 300°C, ниже примерно 250°C, ниже примерно 230°C, ниже примерно 210°C или ниже примерно 200°C.

В некоторых вариантах осуществления, когда присутствует смесь растворителей, т.е. растворитель и соразтворитель, растворители могут присутствовать в композиции в вес/вес соотношении от примерно 1/50 до примерно 1/1. В типичном случае растворители присутствуют в соотношении от примерно 1/30 до примерно 1/1, от примерно 1/20 до примерно 1/1, или от примерно 1/15 до примерно 1/1 по весу. Предпочтительно, два растворителя присутствуют в вес/вес соотношении от примерно 1/15 до примерно 1/2. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один из присутствующих растворителей может улучшать растворимость действующего вещества или выступать в роли ускорителя высыхания. В частных вариантах осуществления, по меньшей мере один из растворителей смешивается с водой.

Композиция может также содержать антиоксидант, предназначенный для ингибирования окисления на воздухе, и этот антиоксидант может присутствовать в количестве от примерно 0,005 до примерно 1% (вес/об), от примерно 0,01 до примерно 0,1%, или от примерно 0,01 до примерно 0,05%.

В одном варианте пленкообразующего средства, данные средства являются средствами полимерного типа, которые включают (но не ограничиваются только ими) различные марки поливинилпирролидона, поливиниловые спирты и сополимеры винилацетата и винилпирролидона.

В одном варианте поверхностно-активных веществ, данные вещества включают (но не ограничиваются только ими) вещества, изготовленные из неионогенных ПАВ; в другом варианте поверхностно-активных веществ, данные вещества представляют собой полиоксиэтиленированный сложный эфир сорбитана. В другом варианте поверхностно-активных веществ, данные вещества включают различные марки полисорбата, например Полисорбат 80.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, пленкообразующее средство и поверхностно-активное вещество могут присутствовать в близких или одинаковых количествах, в указанных выше рамках границ общего количества ингибитора кристаллизации.

В другом варианте осуществления, композиции для местного применения включают соединение кротамитон, которое может подавлять кристаллизацию действующих веществ из раствора.

Ингибитор кристаллизации подавляет образование кристаллов на покровах и улучшает сохранение косметического вида на коже или мехе; при этом без создания

ощущения липкости или липкого вида, несмотря на высокую концентрацию действующего вещества. В настоящем изобретении можно также применять в качестве ингибиторов кристаллизации вещества, отличные от указанных в настоящем тексте. В одном варианте осуществления, эффективность ингибитора кристаллизации можно продемонстрировать в ходе теста, согласно которому 0,3 мл раствора, содержащего 10% (вес/об) действующего вещества в указанном выше подходящем растворителе, и 10% (вес/об) соединения, играющего роль ингибитора кристаллизации, помещают на стеклянную пластинку при 20°C на 24 часа, после чего на поверхности стекла менее 10 кристаллов, предпочтительно 0 кристаллов, видны невооруженным глазом.

В одном варианте антиоксидантов, данными агентами являются известные в данной области и включают (но не ограничиваются только ими) бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, аскорбиновая кислота, метабисульфит натрия, пропил галлат, тиосульфат натрия или смесь по меньшей мере двух соединений, обладающих антиоксидантными свойствами.

Вспомогательные вещества для составления готовых форм хорошо известны практикующим специалистам в данной области и могут быть приобретены у коммерческих поставщиков или получены по известным методикам. Описанные концентрированные композиции в целом готовят простым смешиванием описанных выше компонентов; преимущественно, отправной точкой служит смешивание действующего вещества с основным растворителем, с последующим добавлением других ингредиентов или вспомогательных веществ.

Объем применяемой композиции зависит от типа животного размера животного, а также от силы композиции и активности действующих веществ. В одном варианте осуществления, для млекопитающего можно применять количество от примерно 0,3 до примерно 20 мл композиции. В другом варианте осуществления, объем может составлять от примерно 0,1 до примерно 10 мл, от примерно 0,3 до примерно 5 мл, от примерно 0,5 мл до примерно 10 мл, или от примерно 0,3 до примерно 3 мл.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, нанесение композиции для точечного нанесения по настоящему изобретению может также оказывать продолжительное действие широкого спектра, когда раствор наносится на животное или птицу. Композиции для точечного нанесения обеспечивают местное нанесение концентрированного раствора, суспензии, микроэмульсии или эмульсии для периодического нанесения на определенный участок животного, обычно между двумя плечами (раствор для точечного нанесения).

В случае композиций для точечного нанесения, носитель может представлять

собой жидкий носитель, как описано в патентах США 6,426,333; 6,395,765 (включены в настоящий текст посредством ссылки), который может содержать растворитель или смесь растворителей, включая (но не ограничиваясь только ими) ацетон, алифатический спирт, такой как метанол, этанол, пропанол, бутанол, изопропанол, пентанол, гексанол, гептанол, октанол, нонанол, циклопентанол, циклогексанол, этиленгликоль, пропиленгликоль и т.п.; ароматический спирт, такой как фенол, крезол, нафтол, бензиловый спирт и т.п.; ацетонитрил, бутил дигликоль, органический амид, такой как диметилацетамид, диметилформамид, монометилацетамид, 2-пирролидон, N-метилпирролидон, винилпирролидон и т.п.; пропилен или этилен карбонат, диметилсульфоксид (ДМСО), полимер гликоля или его простой эфир, такой как полиэтиленгликоль (PEG) различных марок, полипропиленгликоли различных марок, дипропиленгликоля н-бутиловый эфир, этиленгликоля моноэтиловый эфир, этиленгликоля монометиловый эфир, дипропиленгликоля монометиловый эфир, диэтиленгликоля моноэтиловый эфир, этиленгликоль, диэтилфталат, сложные эфиры жирных кислот, такие как диэтил- или диизобутиладипат, или смесь по меньшей мере двух из перечисленных растворителей.

В другом варианте осуществления, растворители, применяемые в композициях по настоящему изобретению для точечного нанесения или обливаний, представляют собой растворители, описанные в US 9,180,121 (включен в настоящий текст посредством ссылки). Растворители, применяемые в композициях для точечного нанесения или обливаний, могут включать (но не ограничиваются только ими) эфиры карбоновых кислот, диэфиры дикарбоновых кислот, эфиры карбоновых кислот или диэфиры дикарбоновых кислот, или их комбинацию, включая (но не ограничиваясь только ими) изопропил пальмитат, изостеарил лактат, диизопропил адипат, дибутил адипат, диэтил себакат, дибутил себакат, октил пальмитат, полиэтиленгликоль (ПЭГ) стеарат и цетеарил октаоат; масла, включая (но не ограничиваясь только ими) минеральное масло, диглицериды, триглицериды, масло жожоба, лецитин и касторовое масло, или их комбинацию; длинноцепочечные алифатические спирты, такие как изостеариловый спирт и т.п.; жирные спирты и их сложные эфиры, включая, например, цетиловый спирт, цетеариловый спирт и т.п., или их комбинацию; полиэтиленгликоли с различными диапазонами молекулярного веса, включая (но не ограничиваясь только ими) ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 600 и ПЭГ 1000, или их комбинацию; и эфиры гликолей, включая (но не ограничиваясь только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Transcutol<sup>®</sup>), бутил дигликоль, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля и монометиловый эфир

дипропиленгликоля, или их комбинацию; или комбинацию двух или более из перечисленных растворителей.

Вспомогательные вещества, которые могут способствовать нахождению действующего вещества в коже более продолжительное время и могут содержаться в композициях по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) смешанные эфиры сахарозы и карбоновых кислот, включая ацетат-изобутират сахарозы (SAIB) и т.п.; низкоплавкие воска, гидрогенизированные растительные масла, глицериды каприловой/каприновой кислот; эфиры глицерина, включая, например, триацетин, глицерина моноолеат, глицерина монолинолеат, глицерина стеарат, глицерина дистеарат и т.п.; триглицериды, включая, например, триглицерид каприловой, каприновой/миристиновой/стеариновой кислот; термообратимые полимеры, такие как Pluronic и полуксамеры, включая, например, Lutrol F127 с отдельности или в смеси с другими полуксамерами; или их комбинацию.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, фармацевтически приемлемый носитель для композиции для наружного применения включает смесь диэфиров дикарбоновых кислот в отдельности или в комбинации с одним или больше из дополнительных растворителей, перечисленных выше, и/или “маслянистое” липофильное вещество, включая жидкое или низкоплавкое липофильное действующее вещество, такое как (S)-метопрен, пирипроксифен и/или перметрин; и/или смешанный эфир сахарозы и карбоновых кислот, включая смешанный эфир сахарозы и уксусной и изомасляной кислот, такой как ацетат-изобутират сахарозы (SAIB), и/или низкоплавкие воска и/или твердые жиры.

В одном варианте осуществления, диэфир дикарбоновой кислоты в композиции для наружного применения представляет собой диэтил себакат или диизопропил адипат. В другом варианте осуществления, смесь растворителей, содержащих эфир дикарбоновой кислоты, содержит гликоль или полигликоль, или простой или сложный эфир гликоля или полигликоля, включая (но не ограничиваясь только ими) этиленгликоль (ЭГ), пропиленгликоль (ПГ), жидкие полиоксиэтиленгликоли (ПЭГ) различных марок, включая ПЭГ 400, ЭГ или ПГ монокаприлат, ЭГ или ПГ каприлат, ЭГ или ПГ монолаурат, ЭГ или ПГ дикаприлат/дикапрат, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DGME, Transcutol<sup>®</sup>), бутил дигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п., или их комбинацию; простой эфир, включая (но не ограничиваясь только ими) диметил изосорбид; сложный эфир или диэфир, включая (но не

ограничиваясь только ими) триацетин, лаурил лактат; и другие растворители, включая глицерин формаль, или их смеси.

В предпочтительных вариантах осуществления, носитель для композиции для наружного применения представляет собой диалкиловый эфир дикарбоновой кислоты, такой как диэтил себакат, диизопропил себакат, диизопропил адипат, дибутил адипат, или их комбинацию, в отдельности или в комбинации с растворителями, выбранными из следующих:

- сложный эфир пропиленгликоля (ПГ), включая ПГ монокаприлат, ПГ каприлат, ПГ монолаурат, ПГ дикаприлат / дикапрат, или их комбинация;

- простоэфирный растворитель, включая диметил изосорбид, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (известен также как DGME или Transcutol<sup>®</sup>), или их комбинация;

- эфир карбоновой кислоты, включая (но не ограничиваясь только ими) триацетин, лаурил лактат, изопропил пальмитат, диизопропил себакат или их комбинацию; и

- другие “маслянистые” или липофильные органические растворители, включая глицерин формаль и т.п.

В некоторых вариантах осуществления, количество дополнительного растворителя, комбинируемого с эфиром карбоновой кислоты или диэфиром дикарбоновой кислоты, составляет по меньшей мере примерно 1% (об/об), по меньшей мере примерно 5% (об/об), по меньшей мере примерно 9,0% (об/об), по меньшей мере примерно 13% (об/об), по меньшей мере примерно 17% (об/об) или по меньшей мере примерно 20% (об/об). Предпочтительно, дополнительные растворители присутствуют в количестве по меньшей мере примерно 9% (об/об).

В других вариантах осуществления, дополнительные растворители присутствуют в количестве примерно 5-70% (об/об), примерно 10-60% (об/об), примерно 10-50% (об/об), примерно 15-60% (об/об) или примерно 15-50% (об/об). В предпочтительных вариантах осуществления, дополнительные растворители присутствуют в количестве примерно 20-70% (об/об), примерно 20-60% (об/об), примерно 20-50% (об/об) или примерно 25-50% (об/об).

В некоторых вариантах осуществления, жидкий носитель необязательно можно содержать ингибитор кристаллизации, включая (но не ограничиваясь только ими) описанные выше в пунктах (a)-(h), или соединение, которое может одновременно играть роль растворителя и ингибитора кристаллизации (как описано выше), или смесь указанных ингибиторов кристаллизации.

Композиции для точечного нанесения можно приготовить растворением активных ингредиентов в фармацевтически или ветеринарно приемлемом носителе. Альтернативно,

композицию для точечного нанесения можно приготовить инкапсулированием активного ингредиента, чтобы остаток терапевтического средства оставался на покровах животного. Состав таких композиций может варьироваться в отношении содержания терапевтического средства в комбинации, в зависимости от вида животного, подвергающегося лечению, степени и типа инфекции, и веса животного.

Дозированные формы в типичном случае содержат от примерно 0,1 мг до примерно 5г действующего вещества. В других вариантах осуществления, дозированная форма может содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г действующего вещества. В одном варианте дозированной формы, дозировка может составлять от примерно 1 мг до примерно 500 мг действующего вещества, в типичном случае примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 800 мг или примерно 1000 мг.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, действующее вещество может присутствовать в композиции в концентрации от примерно 0,05 до примерно 10% вес/объем. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, действующее вещество может присутствовать в композиции в концентрации от примерно 0,1 до примерно 2% вес/объем. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, действующее вещество может присутствовать в композиции в концентрации от примерно 0,25 до примерно 1,5% вес/объем. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, действующее вещество может присутствовать в композиции в концентрации примерно 1% вес/объем.

## II. Способы лечения:

Как описано выше, соединения, имеющие формулу (Id), эффективны против эктопаразитов и могут применяться для лечения и профилактики заражения паразитами у животных или на покровах животных. В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ лечения или профилактики заражения эктопаразитами у животных или на покровах животных (например, млекопитающих или птиц), включающий введение животному эктопаразитицидно эффективного количества соединения, имеющего формулу (Id), его фармацевтически приемлемых солей, или композиции, содержащей указанное соединение. В другом варианте осуществления, способы по настоящему изобретению включают введение животному эффективного количества соединения, имеющего формулу (Ie) или (S)-Ie, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, когда соединения, имеющие формулу (Id), вводят в комбинации с соединениями, активными против эндопаразитов, в настоящем

изобретении описан способ лечения или профилактики эндопаразитарной инфекции и заражения эктопаразитами у животного или на покровах животного, включающий введение животному композиции, содержащей эффективное количество соединения, имеющего формулу (Id), в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного второго действующего вещества, или их фармацевтически приемлемых солей.

Млекопитающие, которые могут подвергаться обработке, включают (но не ограничиваются только ими) людей, кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, коров, бизонов, оленей, коз, лошадей, лам, верблюдов, свиней, овец и яков. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, обрабатываемыми животными являются люди, кошки или собаки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, композиции по настоящему изобретению, содержащие соединение, имеющее формулу (Id), в комбинации с дополнительным соединением, активным против эндопаразитов, обладают эффективностью против эндопаразитов, резистентных к действующим веществам из класса макроциклических лактонов. В одном варианте осуществления, соединения и композиции по настоящему изобретению эффективны для борьбы с *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* и *Trichostrongylus colubriformis* у млекопитающих или птиц.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описан способ лечения паразитарной инфекции и/или заражения паразитами у животного, включающий введение эффективного количества соединения, имеющего формулу (Id), в комбинации с эффективным количеством активаторов ГАМК-рецепторов беспозвоночных, включая авермектин или милбемицин, млекопитающему, нуждающемуся в этом. Авермектины, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) абамектин, димадектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин и селамектин. Милбемицины, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) милбемиктин, милбемицин D, милбемицин оксим, моксидектин и немадектин. Также включены 5-оксо и 5-оксимные производные указанных авермектинов и милбемицинов.

В одном варианте лечения против эктопаразитов, эктопаразиты принадлежат к роду *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalina*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* и *Felicola*. Подлежащие 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 кошек и собак (*Ctenocephalides felis*, род *Ctenocephalides* и т.п.), паразитиформных клещей (род *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Dermacentor*, *Amblyomma* и т.п.), и акариформных клещей (род *Demodex*, *Sarcoptes*, *Otodectes* и т.п.), вшей (род *Trichodectes*, *Cheyletiella*, *Linognathus* и т.п.), комаров (род *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* и т.п.) и мух (род *Haematobia*, *Musca*, *Stomoxys*, *Dermatobia*, *Cochliomyia* и т.п.). В другом варианте лечения эктопаразитов, эктопаразит представляет собой блоху и/или клеща.

Дополнительные примеры эктопаразитов, с которыми можно бороться с помощью соединений, имеющих формулу (Id), включают (но не ограничиваются только ими) клеща *Rhipicephalus microplus* (клещ кольчатый), *Rhipicephalus decoloratus* и *Rhipicephalus annulatus*; миазы, такие как *Dermatobia hominis* (известна как *Berne* в Бразилии) и *Cochliomyia hominivorax* (падалница зелёная); миазы овец, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известна как падалная муха в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке), собственно мухи, а именно те, чьи взрослые формы являются паразитами, такие как *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая); вши, такие как *Linognathus vituli* и т.п.; и акариформные клещи, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*. Вышеуказанный перечень не является исчерпывающим, и другие эктопаразиты хорошо известны в данной области как опасные для животных и людей. Они включают, например, мигрирующие личинки двукрылых.

В одном варианте осуществления, при введении с другим соединением, активным против эндопаразитов, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения или предотвращения эндопаразитарной инфекции следующих паразитов: *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocycclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Триоднтотфорус*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, и их комбинаций.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, паразит представляет собой *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus*, *Dirofilaria immitis* и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, соединения и композиции по настоящему изобретению подходят для борьбы с вредителями, такими как насекомые, выбранные из группы, состоящей из *Blattella germanica*, *Heliothis virescens*,

*Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* и их комбинаций.

Фитопаразитарные нематоды включают, например, виды родов *Anguina*, *Aphelenchoides*, *Belonolaimus*, *Bursaphelenchus*, *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera*, *Helicotylenchus*, *Heterodera*, *Longidorus*, *Meloidogyne*, *Pratylenchus*, *Radopholus similis*, *Rotylenchus*, *Trichodorus*, *Tylenchorhynchus*, *Tylenchulus*, *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema*.

Кроме того, с добавлением или без добавления других пестицидных средств в композицию, настоящее изобретение может также применяться для избавления от других вредителей, которые включают (но не ограничиваясь только ими) следующих вредителей:

(1) из отряда *Isopoda*, например *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* и *Porcellio scaber*;

(2) из отряда *Diplopoda*, например *Blaniulus guttulatus*;

(3) из отряда *Chilopoda*, например *Geophilus carpophagus* и виды родов *Scutigera*;

(4) из отряда *Symphyla*, например *Scutigera immaculata*;

(5) из отряда *Thysanura*, например *Lepisma saccharina*;

(6) из отряда *Collembola*, например *Onychiurus armatus*;

(7) из отряда *Blattaria*, например *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* и *Blattella germanica*;

(8) из отряда *Hymenoptera*, например, виды родов *Diprion*, *Hopllocampa*, *Lasius*, *Monomorium pharaonis* и *Vespa*;

(9) из отряда *Siphonaptera*, например *Xenopsylla cheopis* и виды родов *Ceratophyllus*;

(10) из отряда *Anoplura* (*Phthiraptera*), например, виды родов *Damalinea*, *Haematopinus*, *Linognathus*, *Pediculus*, *Trichodectes*;

(11) из класса *Arachnida*, например, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, виды родов *Aculops*, *Aculus*, *Amblyomma*, *Argas*, *Boophilus*, *Brevipalpus*, *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes*, *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus*, *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus*, *Eriophyes*, *Hemitarsonemus*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus*, *Oligonychus*, *Ornithodoros*, *Panonychus*, *Phyllocoptura oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes*, *Rhipicephalus*, *Rhizoglyphus*, *Sarcoptes*, *Scorpio maurus*, *Steneotarsonemus*, *Tarsonemus*, *Tetranychus*, *Vasates lycopersici*;

(12) из класса *Bivalva*, например, виды рода *Dreissena*;

(13) из отряда *Coleoptera*, например, *Acanthoscelides obtectus*, виды родов *Adoretus*, *Agelastica alni*, *Agriotes*, *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora*, *Anthonomus*, *Anthrenus*, *Apogonia*, *Atomaria*, *Attagenus*, *Bruchidius obtectus*, *Bruchus*,

Ceuthorhynchus, Cleonus mendicus, Conoderus, Cosmopolites, Costelytra zealandica, Curculio, Cryptorhynchus lapathi, Dermestes, Diabrotica, Epilachna, Faustinus cubae, Gibbium psylloides, Heteronychus arator, Hylamorpha elegans, Hylotrupes bajulus, Hypera postica, Hypothenemus, Lachnosterna consanguinea, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus oryzophilus, Lixus, Lyctus, Meligethes aeneus, Melolontha melolontha, Migdolus, Monochamus, Naupactus xanthographus, Niptus hololeucus, Oryctes rhinoceros, Oryzaephilus surinamensis, Otiorrhynchus sulcatus, Oxycetonia jucunda, Phaedon cochleariae, Phyllophaga spp., Popillia japonica, Premnotrypes, Psylliodes chrysocephala, Ptinus, Rhizobius ventralis, Rhizopertha dominica, Sitophilus, Sphenophorus, Sternechus, Symphyletes, Tenebrio molitor, Tribolium, Trogoderma, Tychius, Xylotrechus, Zabrus;

(14) из отряда Diptera, например, виды родов Aedes, Anopheles, Bibio hortulanus, Calliphora erythrocephala, Ceratitis capitata, Chrysomya, Cochliomyia, Cordylobia anthropophaga, Culex, Cuterebra, Dacus oleae, Dermatobia hominis, Drosophila, Fannia, Gastrophilus, Hylemyia, Hippobosca, Hypoderma, Liriomyza, Lucilia, Musca, Nezzara, Oestrus, Oscinella frit, Pegomyia hyoscyami, Phorbia, Stomoxys, Tabanus, Tannia, Tipula paludosa, Wohlfahrtia;

(15) из класса Gastropoda, например, виды родов Arion, Biomphalaria, Bulinus, Deroceras, Galba, Lymnaea, Oncomelania, Succinea;

(16) из класса гельминтов, например, Ancylostoma duodenale, Ancylostoma ceylanicum, Ancylostoma braziliensis, виды родов Ancylostoma, Ascaris lubricoides, Ascaris, Brugia malayi, Brugia timori, Bunostomum, Chabertia, Clonorchis, Cooperia, Dicrocoelium, Dictyocaulus filaria, Diphyllbothrium latum, Dracunculus medinensis, Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis, Enterobius vermicularis, Fasciola, Haemonchus, Heterakis, Hymenolepis nana, Hyostrongylus, Loa Loa, Nematodirus, Oesophagostomum, Opisthorchis, Onchocerca volvulus, Ostertagia, Paragonimus, Schistosomen, Strongyloides fuelleborni, Strongyloides stercoralis, Strongyloides, Taenia saginata, Taenia solium, Trichinella spiralis, Trichinella nativa, Trichinella britovi, Trichinella nelsoni, Trichinella pseudospiralis, Trichostrongylus, Trichuris trichuria, Wuchereria bancrofti;

(17) из отряда Heteroptera, например, Anasa tristis, виды родов Antestiopsis, Blissus, Calocoris, Campylomma livida, Cavalerius, Cimex, Creontiades dilutus, Dasynus piperis, Dichelops furcatus, Diconocoris hewetti, Dysdercus, Euschistus, Eurygaster, Heliopeltis, Horcias nobilellus, Leptocoris, Leptoglossus phyllopus, Lygus, Macropes excavatus, Miridae, Nezzara, Oebalus, Pentomidae, Piesma quadrata, Piezodorus, Psallus seriatus, Pseudacysta perseae, Rhodnius, Sahlbergella singularis, Scotinophora, Stephanitis nashi, Tibraca, Triatoma;

(18) из отряда Homoptera, например, виды родов Acyrthosipon, Aeneolamia,

Agonoscena, Aleurodes, Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus, Amrasca, Anuraphis cardui, Aonidiella, Aphanostigma piri, Aphis, Arboridia apicalis, Aspidiella, Aspidiotus, Atanus, Aulacorthum solani, Bemisia, Brachycaudus helichrysi, Brachycolus, Brevicoryne brassicae, Calligypona marginata, Carnecephala fulgida, Ceratovacuna lanigera, Cercopidae, Ceroplastes, Chaetosiphon fragaefolii, Chionaspis tegalensis, Chlorita onukii, Chromaphis juglandicola, Chrysomphalus ficus, Cicadulina mbila, Coccomytilus halli, Coccus, Cryptomyzus ribis, Dalbulus, Dialeurodes, Diaphorina, Diaspis, Doralis, Drosicha, Dysaphis, Dysmicoccus, Empoasca, Eriosoma, Erythroneura, Euscelis bilobatus, Geococcus coffeae, Homalodisca coagulata, Hyalopterus arundinis, Icerya, Idiocerus, Idioscopus, Laodelphax striatellus, Lecanium, Lepidosaphes, Lipaphis erysimi, Macrosiphum, Mahanarva fimbriolata, Melanaphis sacchari, Metcalfiella, Metopolophium dirhodum, Monellia costalis, Monelliopsis pecanis, Myzus, Nasonovia ribisnigri, Nephrotettix, Nilaparvata lugens, Oncometopia, Orthezia praelonga, Parabemisia myricae, Paratrioza, Parlatoria, Pemphigus, Peregrinus maidis, Phenacoccus, Phloeomyzus passerinii, Phorodon humuli, Phylloxera, Pinnaspis aspidistrae, Planococcus, Protopulvinaria pyriformis, Pseudaulacaspis pentagona, Pseudococcus, Psylla, Pteromalus, Pyrilla, Quadraspidiotus, Quesada gigas, Rastrococcus, Rhopalosiphum, Saissetia, Scaphoides titanus, Schizaphis graminum, Selenaspis articulatus, Sogata, Sogatella furcifera, Sogatodes, Stictocephala festina, Tenalaphara malayensis, Tinocallis caryaefoliae, Tomaspis, Toxoptera, Trialeurodes vaporariorum, Trioza, Typhlocyba, Unaspis, Viteus vitifolii;

(19) из отряда Isoptera, например, виды родов Reticulitermes, Odontotermes;

(20) из отряда Lepidoptera, например, Acronicta major, Aedia leucomelas, виды родов Agrotis, Alabama argillacea, Anticarsia, Barathra brassicae, Bucculatrix thurberiella, Bupalus piniarius, Cacoecia podana, Capua reticulana, Carpocapsa pomonella, Cheimantobia brumata, Chilo, Choristoneura fumiferana, Clysia ambiguella, Cnaphalocerus, Earias insulana, Ephestia kuehniella, Euproctis chrysothoea, Euxoa, Feltia, Galleria mellonella, Helicoverpa, Heliothis, Hofmannophila pseudospretella, Homona magnanima, Hyponomeuta padella, Laphygma, Lithocolletis blancardella, Lithophane antennata, Loxagrotis albicosta, Lymantria, Malacosoma neustria, Mamestra brassicae, Mocis repanda, Mythimna separata, Oria, Oulema oryzae, Panolis flammea, Pectinophora gossypiella, Phyllocnistis citrella, Pieris, Plutella xylostella, Prodenia spp., Pseudaletia, Pseudoplusia includens, Pyrausta nubilalis, Spodoptera, Thermesia gemmatalis, Tinea pellionella, Tineola bisselliella, Tortrix viridana, Trichoplusia;

(21) из отряда Orthoptera, например, Acheta domesticus, Blatta orientalis, Blattella germanica, Gryllotalpa spp., Leucophaea maderae, виды родов Locusta, Melanoplus, Periplaneta americana, Schistocerca gregaria.;

(22) из отряда Thysanoptera, например, Baliothrips biformis, Enneothrips flavens,

виды родов *Frankliniella*, *Heliethrips*, *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips*, *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips*, *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips*;

(23) из класса Protozoa, например, виды рода *Eimeria*.

В каждом аспекте настоящего изобретения, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять против одного вредителя или их комбинации.

#### Неветеринарное применение

Для применения в способе истребления вредителей, повреждающих растения, материал для размножения растений и урожай, или материал, полученный из дерева, согласно настоящему изобретению, соединения, имеющие формулу (Id), можно вводить в состав готовых композиций, например, растворов, эмульсий, суспензий, дустов, порошков, паст, гранул и растворов для опрыскивания. Форма применения зависит от конкретной цели и способа нанесения. Препараты и способы нанесения выбирают таким образом, чтобы обеспечить в каждом случае точное и равномерное распределение соединения, имеющего формулу (Id) по настоящему изобретению.

#### I. Сельскохозяйственные композиции

Данные композиции готовят известным образом (см., например, для обзора: US 3,060,084, EP-A 707 445 (для жидких концентратов), Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, стр. 8-57, WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030, GB 2,095,558, US 3,299,566, Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989, и Mollet, H., Grubemann, A., Formulation technology, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim (Germany), 2001, D. A. Knowles, Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998 (ISBN 0-7514-0443-8, которые все включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки), например посредством смешивания действующего вещества со вспомогательными соединениями, подходящими для агрохимических композиций, такими как растворители и/или носители, при необходимости – с эмульгаторами, поверхностно-активными веществами и диспергаторами, консервантами, пеногасителями, добавками для понижения температуры замерзания, а для композиций для обработки семян – опционально, красители и/или связующие вещества и/или гелеобразователи.

Следующие растворители/носители могут применяться в композициях по настоящему изобретению:

- растворители, такие как вода, ароматические растворители (например, продукты

под маркой Solvesso, ксилол и т.п.), парафины (например, фракции нефти), спирты (например, метанол, бутанол, пентанол, бензиловый спирт), кетоны (например, циклогексанон, гамма-бутиролактон), пирролидоны (N-метилпирролидон (NMP), N-октилпирролидон (NOP)), ацетаты (гликоля диацетат), алкил лактаты, лактоны, такие как гамма-бутиролактон, гликоли, диметиламида жирных кислот, жирные кислоты и сложные эфиры жирных кислот, триглицериды, масла растительного или животного происхождения, и модифицированные масла, такие как алкилированные растительные масла. В принципе, возможно также применение смесей растворителей.

- носители, такие как измельченные природные минералы и измельченные синтетические материалы, такие как силикагель, тонкоизмельченная кремниевая кислота, силикаты, тальк, каолин, аттаглина, известняк, мел, известковая глина, лёсс, глина, доломит, диатомовая земля, сульфат кальция и сульфат магния, оксид магния, измельченные синтетические материалы, удобрения, такие как, например, сульфат аммония, фосфат аммония, нитрат аммония, мочевины, и продукты растительного происхождения, такие как измельченные зерновые, ветки и стволы, древесина и скорлупа орехов, порошкообразная целлюлоза и другие твердые носители.

Подходящие эмульгаторы включают неионные и анионные эмульгаторы (например, полиоксиэтиленовые эфиры жирных спиртов, алкилсульфонаты и арилсульфонаты).

Примеры подходящих диспергаторов включают лигнин-сульфитный отработанный щёлок и метилцеллюлозу.

Подходящие поверхностно-активные вещества включают соли щелочных, щелочно-земельных металлов и аммония с лигносульфоновой кислотой, нафталинсульфоокислотой, фенолсульфоокислотой, дибутилнафталинсульфоокислотой, алкиларилсульфонаты, алкилсульфаты, алкилсульфонаты, сульфаты жирных спиртов, жирные кислоты и эфиры сульфированных жирных спиртов с гликолями, а также конденсаты сульфированного нафталина и производных нафталина с формальдегидом, конденсаты нафталина или нафталинсульфоновой кислоты с фенолом и формальдегидом, полиоксиэтилен октилфениловый эфир, этоксилированный изооктилфенол, октилфенол, нонилфенол, алкилфенил полигликолевые эфиры, трибутилфенил полигликолевый эфир, тристеарилфенил полигликолевый эфир, алкиларил полиэфирные спирты, спирт и конденсаты жирный спирт/этиленоксид, этоксилированное касторовое масло, полиоксиэтилен алкиловые эфиры, этоксилированный полиоксипропилен, ацеталь эфира лаурилового спирта и полигликоля, сложные эфиры сорбита.

В некоторых вариантах осуществления, в композицию можно добавлять антифриз,

такой как глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, и бактерициды.

В других вариантах осуществления, в композиции можно включать пеногасители. Подходящие пеногасители включают пеногасители на основе силикона или стеарата магния.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать консерванты. Подходящие консерванты включают, например, дихлорфенил и полуформаль бензилового спирта.

В других вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению может включать загустители, известные в данной области техники. Подходящие загустители включают соединения, обеспечивающие псевдопластическое поведение композиции, т.е. высокую вязкость в состоянии покоя и низкую вязкость в перемешиваемом состоянии. Такие загустители включают, например, коммерчески доступные загустители на основе полисахаридов, такие как ксантановая камедь (Kelzan<sup>®</sup> от Kelco), Rhodopol<sup>®</sup>23 (Rhone Poulenc) или Veegum<sup>®</sup> (от R.T. Vanderbilt), или органические филлосиликаты, такие как Attaclay<sup>®</sup> (от Engelhardt). Пеногасители, подходящие для применения в дисперсиях по настоящему изобретению, представляют собой, например, силиконовые эмульсии (такие как, например, Silikon<sup>®</sup> SRE, Wacker или Rhodorsil<sup>®</sup> от Rhodia), длинноцепочечные спирты, жирные кислоты, фторорганические соединения и их смеси. Можно добавлять биоциды для стабилизации композиций по настоящему изобретению к воздействию микроорганизмов. Подходящие биоциды основаны, например, на изотиазолонах, такие как соединения, продающиеся под торговыми названиями Proxel<sup>®</sup> от Avecia (или Arch) или Acticide<sup>®</sup> RS от Thor Chemie и Kathon<sup>®</sup> МК от Rohm & Haas. Подходящие антифризы представляют собой органические полиолы, например этиленгликоль, пропиленгликоль или глицерин. Обычно их применяют в количествах не более 10вес.%, из расчета на общий вес композиции с действующим веществом. При необходимости, композиция с действующим веществом по настоящему изобретению может содержать от 1 до 5вес.% буферной добавки, из расчета на общее количество готовой композиции, для регулировки pH, при этом количество и тип применяемой буферной добавки зависит от химических свойств действующего вещества или действующих веществ. Примерами буферных добавок являются соли щелочных металлов со слабыми неорганическими или органическими кислотами, такими как, например, фосфорная кислота, борная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, щавелевая кислота и янтарная кислота.

Вещества, подходящие для приготовления распыляемых растворов, эмульсий, паст

или масляных дисперсий, представляют собой нефтяные фракции с температурой кипения от средней до высокой, такие как керосин или дизельное топливо, а также каменноугольное масло и масла растительного или животного происхождения, алифатические, циклические и ароматические углеводороды, например толуол, ксилол, парафин, тетрагидронафталин, алкилированные нафталины или их производные, метанол, этанол, пропанол, бутанол, циклогексанол, циклогексанон, изофорон, высокополярные растворители, например диметилсульфоксид, N-метилпирролидон и вода.

Порошки, составы для распыления и опудривания можно готовить смешиванием или параллельным измельчением действующих веществ с твердым носителем.

Гранулы, например гранулы, покрытые оболочкой, импрегнированные гранулы и гомогенные гранулы, можно получить смешиванием действующих веществ с твердыми носителями. Примерами твердых носителей являются природные минералы, такие как силикагели, силикаты, тальк, каолин, аттаглина, песчаник, известняк, мел, бол, лёсс, глина, доломит, диатомовая земля, сульфат кальция, сульфат магния, оксид магния, измельченные синтетические вещества, удобрения, такие как, например, сульфат аммония, фосфат аммония, нитрат аммония, мочевины, и продукты растительного происхождения, такие как измельченные зерновые, измельченные ветки и древесина, а также измельченная скорлупа орехов, порошкообразная целлюлоза и другие твердые носители.

В целом, композиции обычно содержат от примерно 0,01 до примерно 95вес.%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 90вес.%, действующего вещества. Применяемые действующие вещества в типичном случае имеют чистоту от примерно 90% до примерно 100%, предпочтительно от примерно 95% до примерно 100% (по спектру ЯМР).

Для обработки семян, композиции можно разбавлять в 2-10 раз, что дает концентрации в готовых к применению препаратах от примерно 0,01 до примерно 60вес.% действующего вещества, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 40вес.%.

Соединение, имеющее формулу (Id), можно применять в чистом виде, в форме композиции или в виде препаратов, например в форме распыляемых растворов, порошков, суспензий или дисперсий, эмульсий, масляных дисперсий, паст, порошков для опудривания, составов для распределения по поверхности, или гранул, которые можно применять посредством опрыскивания, пульверизации, опудривания, размазывания или обливания. Формы применения полностью зависят от планируемого применения; в каждом случае они должны обеспечивать максимально равномерное распределение действующих соединений по настоящему изобретению.

Далее приведены примеры композиций:

1. Продукты для разбавления водой. В целях обработки семян такие продукты можно наносить на семена разбавленными или неразбавленными.

А) Растворимые в воде концентраты (SL, LS)

10 вес.частей действующего вещества растворяют в 90 вес.частях воды или растворимого в воде растворителя. В качестве альтернативы, добавляют увлажнители или другие вспомогательные вещества. При разбавлении водой действующее соединение растворяется, образуя таким образом препарат с 10% концентрацией (вес/вес) действующего вещества.

В) Диспергируемые концентраты (DC)

20 вес.частей действующего вещества растворяют в 70 вес.частях циклогексанона с добавлением 10 вес.частей диспергатора, например, поливинилпирролидона. Разбавление водой дает дисперсию, таким образом получают препарат с 20% (вес/вес) концентрацией действующего вещества.

С) Эмульгируемые концентраты (EC)

15 вес.частей действующего вещества растворяют в 7 вес.частях ксилола с добавлением додецилбензолсульфоната кальция и этоксилата касторового масла (в каждом случае 5 вес.частей). Разбавление водой дает эмульсию, таким образом получают препарат с 15% (вес/вес) концентрацией действующего вещества.

Д) Эмульсии (EW, EO, ES)

25 вес.частей действующего вещества растворяют в 35 вес.частях ксилола с добавлением додецилбензолсульфоната кальция и этоксилата касторового масла (в каждом случае 5 вес.частей). Данную смесь вводят в 30 вес.частей воды с помощью эмульгатора (например, Ultraturbax) и превращают в однородную эмульсию. Разбавление водой дает эмульсию, и таким образом получают препарат с 25% (вес/вес) концентрацией действующего вещества.

Е) Суспензии

Во встряхиваемой шаровой мельнице 20 вес.частей действующего вещества растирают в порошок с добавлением 10 вес.частей диспергаторов, увлажнителей и 70 вес.частей воды или органического растворителя, получая тонкую суспензию действующего вещества. Разбавление водой позволяет получить устойчивую суспензию действующего вещества, таким образом получая препарат с 20% (вес/вес) концентрацией действующего вещества.

Ф) Диспергируемые в воде грануляты и растворимые в воде грануляты (WG, SG)

50 вес.частей действующего вещества тонко перемалывают с добавлением 50

вес.частей диспергаторов и увлажнителей и формуют в диспергируемые в воде или растворимые в воде грануляты с помощью технического оборудования (например, экструзионное оборудование, колонна с распылительным орошением, аппараты с псевдооживленным слоем). Разбавление водой дает устойчивую дисперсию или раствор действующего вещества, и таким образом получают препарат с 50% (вес/вес) концентрацией действующего вещества.

G) Диспергируемые в воде порошки и растворимые в воде порошки (WP, SP, SS, WS)

75 вес.частей действующего вещества перемалывают в роторно-статорной мельнице с добавлением 25 вес.частей диспергаторов, увлажнителей и силикагеля. Разбавление водой дает устойчивую дисперсию или раствор действующего вещества, и таким образом получают препарат с 75% (вес/вес) концентрацией действующего вещества.

H) Гелевый препарат (GF)

Во встряхиваемой шаровой мельнице 20 вес.частей действующего вещества растирают в порошок с добавлением 10 вес.частей диспергаторов, 1 вес.частью гелеобразователя и 70 вес.частями воды или органического растворителя, получая тонкую суспензию действующего вещества. Разбавление водой дает устойчивую суспензию действующего вещества, и таким образом получают препарат с 20% (вес/вес) концентрацией действующего вещества.

2. Продукты для нанесения в неразбавленном виде для некорневого нанесения. В целях обработки семян данные продукты можно наносить на семена разбавленными или неразбавленными.

I) Пылеобразные порошки (DP, DS)

5 вес.частей действующего вещества тонко перемалывают и тщательно перемешивают с 95 вес.частями мелкодисперсного каолина. В результате образуется пылеобразный продукт с 5% (вес/вес) концентрацией действующего вещества.

J) Грануляты (GR, FG, GG, MG)

0,5 вес.части действующего вещества тонко перемалывают и объединяют с 95,5 вес.частями носителей, таким образом получая препарат с 0,5% (вес/вес) концентрацией действующего вещества. Применяемыми в настоящее время способами являются экструдирование, сушка распылением или гранулирование в псевдооживленном слое. В результате образуются грануляты для внекорневого нанесения в неразбавленном виде.

K) ULV растворы сверхмалого объема (UL)

10 вес.частей действующего вещества растворяют в 90 вес.частях органического

растворителя, например, ксилола. В результате получают продукт с 10% (вес/вес) концентрацией действующего вещества, которое применяют для внекорневого нанесения в неразбавленном виде.

Водные готовые формы можно готовить из концентратов эмульсий, паст или смачиваемых порошков (распыляемые порошки, масляные дисперсии) путем добавления воды. Для приготовления эмульсий, паст или масляных дисперсий, вещества, в чистом виде или растворенные в масле или растворителе, можно гомогенизировать в воде с помощью смачивающей добавки, усилителя клейкости, диспергатора или эмульгатора. Альтернативно, можно готовить концентраты, состоящие из действующего вещества, смачивающей добавки, усилителя клейкости, диспергатора или эмульгатора и, при необходимости, растворителя или масла, и такие концентраты подходят для разбавления водой.

Концентрации действующего вещества в готовых к применению продуктах могут варьироваться в относительно широких пределах. В целом, они составляют от примерно 0,0001 до примерно 10%, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 1%.

Действующие вещества можно также успешно применять методом сверхнизкого объема (ULV), где можно использовать композиции, содержащие более 95вес.% действующего вещества, или даже применять действующее вещество без каких-либо добавок.

## II. Смеси с другими действующими веществами

В способе по настоящему изобретению, соединения, имеющие формулу (Id), включая, в частности (Ie) и (S)-Ie, можно применять вместе с другими действующими веществами, например с другими пестицидами, инсектицидами, гербицидами, удобрениями, такими как нитрат аммония, мочевины, поташ и суперфосфат, фитотоксинами и регуляторами роста растений, предохранителями и нематоцидами. Перечисленные дополнительные ингредиенты можно применять последовательно или в комбинации с описанными выше композициями, и если необходимо – добавляя непосредственно перед применением (баковая смесь). Например, растение (или растения) можно опрыскивать композицией по настоящему изобретению до или после обработки другими действующими веществами.

Приведенный ниже список M пестицидов, вместе с которыми можно применять соединения по настоящему изобретению и с которыми потенциально может возникать синергетический эффект, иллюстрирует возможные комбинации, но не является ограничивающим:

M.1. Органические (тио)фосфатные соединения: ацефат, азаметифос, азинофос-

этил, азинофос-метил, хлорэтоксифос, хлорфенвинфос, хлормефос, хлорпирифос, хлорпирифос-метил, кумафос, цианофос, деметон-S-метил, диазинон, дихлофос/DDVP, дикротофос, диметоат, диметилвинфос, дисульфотон, EPN, этион, этопрофос, фамфур, фенамифос, фенитроотион, фентион, флупиразофос, фостиазат, гептенофос, изоксатион, малатион, мекарбам, метамидофос, метидатион, мевинфос, монокротофос, налед, ометоат, оксидеметон-метил, паратион, паратион-метил, фентоат, фонат, фосалон, фосмет, фосфамидон, фоксим, пиримифос-метил, профенофос, пропетамфос, протиофос, пираклофос, пиридафентион, хиналфос, сульфотеп, тебупиримфос, темефос, тербуфос, тетрачлорвинфос, тиометон, триазофос, трихлорфон, вамидотион;

М.2. Карбаматные соединения: алдикарб, аланикарб, бендиокарб, бенфуракарб, бутокарбоксим, бутоксикарбоксим, карбарил, карбофуран, карбосульфат, этиофенкарб, фенобукарб, форметанат, фуратиокарб, изопрокарб, метиокарб, метомил, метолкарб, оксамил, пиримикарб, пропоксур, тиодикарб, тиофанокс, триметакарб, ХМС, ксиллилкарб, триазамат;

М.3. Пиретроидные соединения: акринатрин, аллетрин, d-цис-транс-аллетрин, d-транс-аллетрин, бифентрин, биоаллетрин, биоаллетрин S-циклопентенил, биоресметрин, циклопротрин, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, лямбда-цигалотрин, гамма-цигалотрин, циперметрин, альфа-циперметрин, бета-циперметрин, тета-циперметрин, зета-циперметрин, цифенотрин, дельтаметрин, эмпентрин, эсфенвалерат, этофенпрокс, фенпропатрин, фенвалерат, флуцитринат, флуметрин, тау-флувалинат, халфенпрокс, имипротрин, метофлутрин, перметрин, фенотрин, праллетрин, пофлутрин, пиретрин (пиретрум), ресметрин, силафлуофен, тефлутрин, тетраметрин, тралометрин, трансфлутрин.

М.4. Миметики ювенильного гормона: гидропрен, кинопрен, метопрен, феноксикарб, пирипроксифен.

М.5. Агонисты/антагонисты никотинового рецептора: ацетамиприд, бенсультап, картап гидрохлорид, клотианидин, динотефуран, имидаклоприд, триаметоксам, нитенпирам, никотин, спиносат (аллостерический агонист), спинеторам (аллостерический агонист), тиаклоприд, тиоциклам, тиосультап-натрий и АКD1022.

М.6. Антагонисты хлор-ионных каналов ГАМК-рецепторов: хлордан, эндосульфат, гамма-НСН (линдан); этипрол, фипронил, пирафлупрол, пирипрол.

М.7. Активаторы хлор-ионных каналов: абамектин, эмамектин бензоат, милбемектин, лепимектин;

М.8. МЕТІ І соединения: феназахин, фенпироксимат, пиримидифен, пиридабен, тебуфенпирад, толфенпирад, флуфенерим, ротенон;

- М.9. МЕТИ II и III соединения: ацехиноцил, флуациприм, гидраметилнон;
- М.10. Разобшители окислительного фосфорилирования: хлорфенапир, динитро-орто-крезол;
- М.11. Ингибиторы окислительного фосфорилирования: азоциклотин, цигексатин, диафентиурон, фенбутатин оксид, пропаргит, тетрадифон;
- М.12. Соединения, нарушающие процесс линьки: циромазин, хромафенозид, галофенозид, метоксифенозид, тебуфенозид;
- М.13. Синергисты: пиперонил бутоксид, трибуфос;
- М.14. Блокаторы натриевых каналов: индоксакарб, метафлумизон;
- М.15. Фумиганты: метилбромид, хлорпикрин сульфурилфторид;
- М.16. Блокаторы селективного питания: крилотай, пиметрозин, флоникамид;
- М.17. Ингибиторы роста клещей: клофентезин, гекситиазокс, этоксазол;
- М.18. Ингибиторы синтеза хитина: бупрофезин, бистрифлурон, хлорфлуазурон, дифлубензурон, флуциклоксурон, флуфенуксурон, гексафлумурон, луфенурон, новалурон, новифлумурон, тефлубензурон, трифлумурон;
- М.19. Ингибиторы биосинтеза липидов: спиродиклофен, спиромезифен, спиротетрамат;
- М.20. Окатапаминэргические агонисты: амитраз;
- М.21. Модуляторы рианодинового рецептора: флубендиамид и фталамидное соединение (R)-, (S)-3-хлор-N1-{2-метил-4-[1,2,2,2-тетрафтор-1-(трифторметил)этил]фенил}-N2-(1-метил-2-метилсульфонилэтил)фталамид (M21.1);
- М.22. Изоксазолиновые соединения: 4-[5-(3,5-Дихлор-фенил)-5-трифторметил-4,5-дигидро-изоксазол-3-ил]-2-метил-N-пиридин-2-илметил-бензамид (M22.1), 4-[5-(3,5-Дихлор-фенил)-5-трифторметил-4,5-дигидро-изоксазол-3-ил]-2-метил-N-(2,2,2-трифтор-этил)-бензамид (M22.2), 4-[5-(3,5-Дихлор-фенил)-5-трифторметил-4,5-дигидро-изоксазол-3-ил]-2-метил-N-[(2,2,2-трифтор-этилкарбамоил)-метил]-бензамид (M22.3), 4-[5-(3,5-Дихлор-фенил)-5-трифторметил-4,5-дигидро-изоксазол-3-ил]-нафталин-1-карбоновой кислоты [(2,2,2-трифтор-этилкарбамоил)-метил]-амид (M22.4) 4-[5-(3,5-Дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидро-изоксазол-3-ил]-N-[(метоксиимино)метил]-2-метилбензамид (M22.5), 4-[5-(3-хлор-5-трифторметил-фенил)-5-трифторметил-4,5-дигидро-изоксазол-3-ил]-2-метил-N-[(2,2,2-трифтор-этилкарбамоил)-метил]-бензамид (M22.6), 4-[5-(3-хлор-5-трифторметил-фенил)-5-трифторметил-4,5-дигидро-изоксазол-3-ил]-нафталин-1-карбоновой кислоты [(2,2,2-трифтор-этилкарбамоил)-метил]-амид (M22.7) и 5-[5-(3,5-Дихлор-4-фтор-фенил)-5-трифторметил-4,5-дигидро-изоксазол-3-ил]-2-[1,2,4]триазол-1-ил-бензонитрил (M22.8);

М.23. Антраниламидные соединения: хлорантранилипрол, циантранилипрол, 5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты [4-циано-2-(1-циклопропил-этилкарбамоил)-6-метил-фенил]-амид (М23.1),

5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты [2-хлор-4-циано-6-(1-циклопропил-этилкарбамоил)-фенил]-амид (М23.2),

5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты [2-бром-4-циано-6-(1-циклопропил-этилкарбамоил)-фенил]-амид (М23.3),

5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты [2-бром-4-хлор-6-(1-циклопропил-этилкарбамоил)-фенил]-амид (М23.4),

5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты [2,4-дихлор-6-(1-циклопропил-этилкарбамоил)-фенил]-амид (М23.5),

5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты [4-хлор-2-(1-циклопропил-этилкарбамоил)-6-метил-фенил]-амид (М23.6),

N<sup>1</sup>-(2-{[5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбонил]-амино}-5-хлор-3-метил-бензоил)-гидразинкарбоновой кислоты метиловый эфир (М23.7),

N<sup>1</sup>-(2-{[5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбонил]-амино}-5-хлор-3-метил-бензоил)-N<sup>1</sup>-метил-гидразинкарбоновой кислоты метиловый эфир (М23.8),

N<sup>1</sup>-(2-{[5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбонил]-амино}-5-хлор-3-метил-бензоил)-N,N<sup>1</sup>-диметил-гидразинкарбоновой кислоты метиловый эфир (М23.9),

N<sup>1</sup>-(3,5-Дибром-2-{[5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбонил]-амино}-бензоил)-гидразинкарбоновой кислоты метиловый эфир (М23.10),

N<sup>1</sup>-(3,5-Дибром-2-{[5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбонил]-амино}-бензоил)-N<sup>1</sup>-метил-гидразинкарбоновой кислоты метиловый эфир (М23.11) и

N<sup>1</sup>-(3,5-Дибром-2-{[5-бром-2-(3-хлор-пиридин-2-ил)-2Н-пиразол-3-карбонил]-амино}-бензоил)-N,N<sup>1</sup>-диметил-гидразинкарбоновой кислоты метиловый эфир (М23.12);

М.24. Малонитрильные соединения: 2-(2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентил)-2-(3,3,3-трифтор-пропил)малонитрил (CF<sub>2</sub>H-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CN)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>) (М24.1) и 2-(2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентил)-2-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-малондинитрил (CF<sub>2</sub>H-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CN)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>) (М24.2);

М.25. Микробиологические препараты: *Bacillus thuringiensis* subsp. *Israelensi*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *Aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *Kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *Tenebrionis*;

М.26. Аминофураноновые соединения:

4-{{(6-бромпиридин-3-ил)метил}(2-фторэтил)амино} фуран-2(5Н)-он (М26.1),

4-{{(6-фторпиридин-3-ил)метил}(2,2-дифторэтил)амино} фуран-2(5Н)-он (М26.2),

4-{{(2-хлор-1,3-тиазоло-5-ил)метил}(2-фторэтил)амино}фуран-2(5H)-он (M26.3),  
 4-{{(6-хлорпирид-3-ил)метил}(2-фторэтил)амино}фуран-2(5H)-он (M26.4),  
 4-{{(6-хлорпирид-3-ил)метил}(2,2-дифторэтил)амино}фуран-2(5H)-он (M26.5),  
 4-{{(6-хлор-5-фторпирид-3-ил)метил}(метил)амино}фуран-2(5H)-он (M26.6),  
 4-{{(5,6-Дихлорпирид-3-ил)метил}(2-фторэтил)амино}фуран-2(5H)-он (M26.7),  
 4-{{(6-хлор-5-фторпирид-3-ил)метил}(циклопропил)амино}фуран-2(5H)-он  
 (M26.8),

4-{{(6-хлорпирид-3-ил)метил}(циклопропил)амино}фуран-2(5H)-он (M26.9) и

4-{{(6-хлорпирид-3-ил)метил}(метил)амино}фуран-2(5H)-он (M26.10);

M.27. Разные соединения: фосфид алюминия, амидофлумет, бенклотиаз, бензоксимат, бифеназат, боракс, бромпропилат, цианид, цианопирафен, цифлуметофен, хинометионат, дикофол, фторацетат, фосфин, пиридалил, пирифлухиназон, сера, сераорганические соединения, антимолил-тарtrat калия, сульфоксафлор, N-R'-2,2-дигалоген-1-R''циклопропанкарбоксамид-2-(2,6-дихлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-п-толил)гидразон или N-R'-2,2-ди(R''')пропионамид-2-(2,6-дихлор- $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтор-п-толил)-гидразон, где R' представляет собой метил или этил, галоген представляет собой атом хлора или брома, R'' представляет собой атом водорода или метил, и R''' представляет собой метил или этил, 4-Бут-2-инилокси-6-(3,5-диметил-пиперидин-1-ил)-2-фтор-пиримидин (M27.1), Циклопропануксусной кислоты 1,1'-[(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-4-[[2-циклопропилацетил)окси]метил]-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-декагидро-12-гидрокси-4,6a,12b-триметил-11-оксо-9-(3-пиридинил)-2H,11H-нафто[2,1-b]пирано[3,4-e]пиран-3,6-диоловый] эфир (M27.2) и 8-(2-циклопропилметокси-4-трифторметил-фенокси)-3-(6-трифторметил-пиридазин-3-ил)-3-аза-бицикло[3.2.1]октан (M27.3).

Коммерчески доступные соединения группы M можно найти в The Pesticide Manual, 13th Edition, British Crop Protection Council (2003), среди других публикаций.

Параоксон и его получение было описано в Farm Chemicals Handbook, Volume 88, Meister Publishing Company, 2001. Флупиразофос был описан в Pesticide Science 54, 1988, p.237-243 и в US 4822779. АКD 1022 и его получение были описаны в US 6300348. Антраниламиды M23.1 - M23.6 были описаны в WO 2008/72743 и WO 200872783, а M23.7 - M23.12 - в WO2007/043677. Фталамид M 21.1 известен из WO 2007/101540. Алкинилэфирное соединение M27.1 описано, например, в JP 2006131529. Сераорганические соединения были описаны в WO 2007060839. Изоксазолиновые соединения M 22.1 - M 22.8 были описаны, например, в WO2005/085216, WO 2007/079162, WO 2007/026965, WO 2009/126668 и WO2009/051956. Аминофураноновые соединения M 26.1 - M 26.10 были описаны, например, в WO 2007/115644. Производное пирипиропена

М 27.2 было описано в WO 2008/66153 и WO 2008/108491. Пиридазиновое соединение М 27.3 было описано в JP 2008/115155. Малонитрильные соединения, такие как (M24.1) и (M24.2), были описаны в WO 02/089579, WO 02/090320, WO 02/090321, WO 04/006677, WO 05/068423, WO 05/068432 и WO 05/063694. Все перечисленные выше документы включены в настоящий текст посредством ссылки в полном объеме.

Фунгициды, которые можно смешивать с соединениями по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) ацилаланины, такие как беналаксил, металаксил, офурас, оксадиксил; аминные производные, такие как алдиморф, додин, додеморф, фенпропиморф, фенпропидин, гуазатин, иминоктадин, спироксамин, тридеморф; анилопиримидины, такие как пириметанил, мепанипирим или циродинил; антибиотики, такие как циклогексимид, гризеофульвин, касугамицин, натамицин, полиоксин или стрептомицин; азолы, такие как битертанол, бромконазол, ципроконазол, дифеноконазол, диниконазол, эпоксиконазол, фенбуконазол, флуквиконазол, флусилазол, гексаконазол, имазалил, метконазол, миклобутанил, пенконазол, пропиконазол, прохлораз, протиокконазол, тебуконазол, триадимефон, триадименол, трифлумизол, тритиконазол, флутриафол; дикарбоксимиды, такие как ипродион, миклозолин, процимидон, винклозолин; дитиокарбаматы, такие как фербам, набам, манеб, манкозеп, метам, метирам, пропинеб, поликарбамат, тирам, зирам, зинеб; гетероциклические соединения, такие как анилазин, беномил, боскалид, карбендазим, карбоксин, оксикарбоксин, циазофамид, дазамет, дитианон, фамоксадон, фенамидон, фенаримол, фуберидазол, флутоланил, фураметпир, изопротиолан, мепронил, науримол, пробеназол, проквиназид, пирифенокс, хиноксифен, силтиофам, тиабендазол, тифлузамид, тиофанат-метил, тиадинил, трициклазол, трифорин; медь-содержащие фунгициды, такие как бордосская смесь, ацетат меди, оксихлорид меди, основной сульфат меди; нитрофенильные производные, такие как бинапакрил, динокап, динобутон, нитрофтализопропил; фенилпирролы, такие как фенпиклонил или флудиоксанил,

Сера, другие фунгициды, такие как ацибензолар-S-метил, бентиаваликарб, карпропамид, хлорталонил, цифлуфенамид, цимоксанил, дикломезин, диклоцимет, дизтофенкарб, эдифен-фос, этабоксам, фенгексамид, фентин-ацетат, феноксанил, феримзон, флазуинам, фосетил, фосетил-алюминий, ипроваликарб, гексахлорбензол, метрафенон, пенцикурон, пропамокарб, фталид, толлоклофос-метил, хинтозен, зоксамид; стробилурины, такие как азоксистробин, димоксистробин, флуоксастробин, крезоксим-метил, метоминостробин, оризастробин, пикоксистробин или трифлуксистробин; производные сульфеновой кислоты, такие как каптафол, каптан, дихлофлуанид, фолпет, толилфлуанид; амиды коричной кислоты и аналоги, такие как диметоморф, флуметовер

или флуморф.

### III. Применение и способы

Благодаря их прекрасной активности, соединения, имеющие формулу (Id), и, в особенности, соединения, имеющие формулу (Ie) и (S)-Ie, можно применять для борьбы с вредителями. Соответственно, в настоящем изобретении описан также способ борьбы с животными-вредителями, включающий обработку вредителей, их пищи, их места обитания или мест размножения, или культурных растений, материала для размножения растений (такого как семена), почвы, площади, материала или среды, в которой вредители растут или могут расти, или материалов, культурных растений, материала для размножения растений (такого как семена), почвы, поверхностей или пространств, которые необходимо защитить от атаки вредителей или заражения вредителями, пестицидно эффективным количеством соединения, имеющего формулу (Id), или его соли, или описанной выше композицией.

В одном варианте осуществления, способ по настоящему изобретению служит для защиты материала для размножения растений (такого как семена) и растения, которое из него вырастает, от атаки или заражения животными-вредителями и включает обработку материала для размножения растений (такого как семена) пестицидно эффективным количеством соединения, имеющего формулу (Id), или его сельскохозяйственно приемлемой соли, описанной выше, или пестицидно эффективным количеством описанной выше и ниже сельскохозяйственной композиции. Способ по настоящему изобретению не ограничивается защитой "субстрата" (растение, материал для размножения растений, почва и т.д.), который подвергается обработке по настоящему изобретению, но оказывает также превентивный эффект, так, например, защищает растение, которое вырастает из обработанного материала для размножения растений (такого как семена), при этом само растение не подвергалось обработке.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, касающемся применения в сельском хозяйстве, "животные-вредители" предпочтительно выбраны из членистоногих и нематод, более предпочтительно – из вредных насекомых, паукообразных и нематод, и еще более предпочтительно – из вредных насекомых, клещей и нематод.

В настоящем изобретении описана также сельскохозяйственная композиция для истребления таких животных-вредителей, которая содержит такое количество по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (Id), или по меньшей мере одной его сельскохозяйственно приемлемой соли, и по меньшей мере один инертный жидкий и/или твердый сельскохозяйственно приемлемый носитель, оказывающий пестицидное

действие, и, при необходимости, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Такая композиция может содержать одно действующее вещество, имеющее формулу (Id), или его соль, или смесь нескольких действующих веществ, имеющих формулу (Id), или их солей, по настоящему изобретению. Композиция по настоящему изобретению может содержать индивидуальный изомер или смеси изомеров, а также индивидуальные таутомеры или смеси таутомеров.

Животные-вредители, т.е. насекомые, клещи и нематоды, растение, почва или вода, в которых растет растение, можно вводить в контакт с соединениями по настоящему изобретению, имеющими формулу (Id), или с композицией(-ями), содержащими их, любыми способами, известными в данной области. Термин «контакт» сам по себе включает как прямой контакт (нанесение соединения/композиции напрямую на животное-вредитель или на растение – в типичном случае на листву, стебель или корни растения), так и непрямой контакт (нанесение соединения/композиции на локус животного-вредителя или растения).

Соединения, имеющие формулу (Id), или пестицидные композиции, содержащие их, можно применять для защиты растущих растений и урожая от атаки или заражения животными-вредителями, в особенности насекомыми, клещами или паукообразными, посредством контакта растения/урожая с пестицидно эффективным количеством соединений, имеющих формулу I. Термин «урожай» относится к еще не собранному (растущему) и уже собранному урожаю.

Соединения по настоящему изобретению и композиции, содержащие их, особенно важны для борьбы с несколькими насекомыми на различных культурных растениях, таких как злаковые, корнеплоды, масличные культуры, овощи, специи, декоративные растения, например, семена твердой пшеницы и другой пшеницы, ячмень, овес, рожь, кукуруза (кормовая кукуруза и сахарная кукуруза / сладкая и полевая кукуруза), соя, масличные культуры, крестоцветные, хлопок, подсолнечник, бананы, рис, масличный рапс, масличная репа, сахарная свекла, кормовая свекла, баклажаны, картофель, трава, газон, торф, кормовые травы, томаты, лук-порей, тыква и гигантская тыква, капуста, салат айсберг, перец, огурцы, дыни, растения рода Brassica, арбузы, горошек, чеснок, лук, морковь, виноград, клубнеплоды, такие как картофель, сахарный тростник, табак, виноград, петунии, герань/пеларгонии, анютины глазки и недотроги.

Соединения по настоящему изобретению применяют в чистом виде или в форме композиций для обработки насекомых или растений, материалов для размножения растений, таких как семена, почвы, поверхностей или пространств, которые необходимо защитить от атаки насекомых посредством инсектицидно эффективного количества

действующих веществ. Применение можно осуществлять как до, так и после заражения насекомыми растений, материалов для размножения растений, таких как семена, почвы, поверхностей, материалов или пространств.

Настоящее изобретение включает также способ борьбы с животными-вредителями, который включает контакт животных-вредителей, их места обитания, места размножения, их пищи, культурных растений, семян, почвы, площади, материала или среды, в которой животные-вредители растут или могут расти, или материалов, растений, семян, почвы, поверхностей или пространств, которые необходимо защитить от атаки или заражения животными, пестицидно эффективным количеством смеси по меньшей мере одного действующего вещества, имеющего формулу (Id). Кроме того, с животными-вредителями можно бороться путем контакта целевого вредителя, его пищи, места обитания, места размножения или его локуса пестицидно эффективным количеством соединений, имеющий формулу I. Обработку можно проводить до или после заражения вредителями локуса, растущих растений или собранного урожая.

В одном варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению можно также применять превентивно в местах, в которых ожидается появление вредителей.

Соединения, имеющие формулу (Id), можно также применять для защиты растущих растений от атаки или заражения вредителями путем контакта растения с пестицидно эффективным количеством соединений, имеющих формулу (Id). Термин "контакт" включает как прямой контакт (нанесение соединений/композиций непосредственно на вредителя и/или на растение – обычно на листву, стебель или корни растения), так и непрямой контакт (нанесение соединений/композиций на локус вредителя и/или растения).

Термин "локус" означает место обитания, место размножения, растение, семена, почву, площадь, материал или среду, в которой вредитель или паразит растет или может расти, исключая тело самого животного.

Термин "материал для размножения растений" означает любые части растения, которые способны к размножению. В целом, материал для размножения растений включает продукт созревшего семязачатка голосеменных и покрытосеменных растений, который образуется после оплодотворения и некоторого роста в материнском растении и включает семена, плоды, ложные плоды, соплодия, а также ризомы (корневища), луковицы, корнеплоды, клубни и черенки.

Термин "материал для размножения растений" означает все генеративные части растений, такие как семена, и вегетативный материал растения, такой как черенки и клубни (например, картофель), которые можно применять для размножения растения. Он

включает семена, корни, плоды, корнеплоды, клубни, ризомы, проростки, побеги и другие части растений. К этому же термину относятся саженцы и молодые растения, которые переносят после проращивания или после выхода из почвы. Эти материалы для размножения растений можно обрабатывать профилактически соединением для защиты растения, во время или после посадки или пересадки.

Термин "культурные растения" следует понимать как включающий растения, которые были модифицированы посредством скрещивания, мутагенеза или генетической инженерии. Генетически модифицированными растениями являются растения, генетический материал которых был модифицирован с применением технологий рекомбинантной ДНК таким образом, которого невозможно достичь в естественных условиях посредством скрещивания, мутаций или естественной рекомбинации. В типичном случае, один или больше генов интегрируют в генетический материал генетически модифицированного растения для улучшения определенных свойств растения. Такие генетические модификации включают также (но не ограничиваются только ими) целенаправленные посттрансляционные модификации белка(-ов) (олиго- или полипептидов), например путем гликозилирования или добавления полимеров, таких как пренилированные, ацетилированные или фарнезилированные фрагменты или ПЭГ-фрагменты (например, как описано в *Biotechnol Prog.* 2001 Jul-Aug;17(4):720-8., *Protein Eng Des Sel.* 2004 Jan;17(1):57-66, *Nat Protoc.* 2007;2(5):1225-35., *Curr Opin Chem Biol.* 2006 Oct;10(5):487-91. Epub 2006 Aug 28., *Biomaterials.* 2001 Mar;22(5):405-17, *Bioconjug Chem.* 2005 Jan-Feb;16(1):113-21).

Термин "культурные растения" следует понимать также как включающий растения, которым была придана устойчивость к специфическим классам гербицидов, таким как ингибиторы гидроксифенилпируват диоксигеназы (HPPD); ингибиторы ацетолактатсинтазы (ALS), такие как сульфонилмочевины (см., например, US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) или имидазолиноны (см., например, US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); ингибиторы енолпирувилшикимат-3-фосфатсинтазы (EPSPS), такие как глифосат (см., например, WO 92/00377); ингибиторы глутаминсинтазы (ГС), такие как глюфосинат (см., например, EP-A-0242236, EP-A-242246) или оксинильные гербициды (см., например, US 5,559,024), в результате общеизвестных методов селекции или генетической инженерии. Нескольким культурным растениям была придана устойчивость к гербицидам общеизвестными методами селекции

(мутагенез), например сурепица Clearfield® (канола) устойчива к имидазолинонам, например имазамоксу. Методы генетической инженерии применялись для придания культурным растениям, таким как соя, хлопок, кукуруза, свекла и рапс, устойчивости к гербицидам, таким как глифосат и глюфосинат, некоторые из которых коммерчески доступны под торговыми названиями RoundupReady® (глифосат) и LibertyLink® (глюфосинат).

Термин "культурные растения" следует понимать также как включающий растения, которые благодаря технологиям рекомбинантной ДНК способны синтезировать один или больше инсектицидных белков, в особенности известных из рода бактерий *Bacillus*, в особенности *Bacillus thuringiensis*, таких как  $\delta$ -эндотоксины, например CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) или Cry9c; растительных инсектицидных белков (VIP), например VIP1, VIP2, VIP3 или VIP3A; инсектицидных белков бактерий, колонизирующих нематод, например виды рода *Photorhabdus* или виды рода *Xenorhabdus*; токсины, вырабатываемые животными, такие как токсины скорпионов, токсины паукообразных, токсины ос, или другие насекомоспецифичные нейротоксины; токсины, вырабатываемые грибами, такие как токсины стрептомицетов, растительные лектины, такие как лектины горошка или ячменя; агглютинины; ингибиторы протеиназ, такие как ингибиторы трипсина, ингибиторы серинпротеазы, ингибиторы палатина, цистатина или папаина; белки, инактивирующие рибосому (RIP), такие как рицин, RIP кукурузы, абрин, луффин, сапорин или бриодин; энзимы метаболизма стероидов, такие как 3-гидроксистероид оксидаза, экидстероид-IDP-гликозил-трансфераза, холестерин оксидазы, ингибиторы экидзона или ГМГ-КоА-редуктаза; блокаторы ионных каналов, такие как блокаторы натриевых или кальциевых каналов; эстераза ювенильного гормона; рецепторы диуретического гормона (рецепторы гелиокинина); стильбенсинтаза, бибензилсинтаза, хитиназы или глюканазы. В контексте настоящего изобретения эти инсектицидные белки или токсины понимаются также как претоксины, гибридные белки, процессированные или иным образом модифицированные белки. Гибридные белки характеризуются новой комбинацией белковых доменов (см., например, WO 02/015701). Другие примеры таких токсинов или генетически модифицированных растений, способных синтезировать такие токсины, описаны, например, в EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/018810 и WO 03/052073. Способы получения таких генетически модифицированных растений в целом известны специалисту в данной области и описаны, например, в перечисленных выше публикациях. Такие инсектицидные белки, содержащиеся в генетически модифицированных растениях, обеспечивают растениям, вырабатывающим такие белки, защиту от опасных вредителей из определенных таксонов

членистоногих, в частности от жуков (Coleoptera), мух (Diptera) и бабочек и моли (Lepidoptera), а также от паразитирующих на растениях нематод (Nematoda).

Термин "культурные растения" следует понимать также как включающий растения, которые, благодаря методам рекомбинантной ДНК, способны синтезировать один или больше белков для повышения устойчивости или сопротивляемости таких растений бактериальным, вирусным или грибковым патогенам. Примерами таких белков являются так называемые «связанные с патогенезом белки» (PR-белки, см., например, EP-A 0 392 225), гены устойчивости растений к болезням (например, культивары картофеля, которые экспрессируют гены устойчивости к оомицетам вида *Phytophthora infestans*, выделенные из дикого мексиканского картофеля *Solanum tuberosum*), или T4-лизоцим (например, культивары картофеля, способные синтезировать эти белки, с повышенной устойчивостью против бактерий, таких как *Erwinia amylovora*). Способы получения таких генетически модифицированных растений в целом известны специалисту в данной области и описаны, например, в перечисленных выше публикациях

Термин "культурные растения" следует понимать также как включающий растения, которые, благодаря методам рекомбинантной ДНК, способны синтезировать один или больше белков для повышения продуктивности (например, урожайности биомассы, выхода зерна, содержания крахмала, содержания масла или содержания белка), устойчивости к засухе, засоленности или другим факторам окружающей среды, ограничивающим рост, или устойчивости к вредителям и грибковым, бактериальным или вирусным патогенам для таких растений.

Термин "культурные растения" следует понимать также как включающий растения, которые, благодаря методам рекомбинантной ДНК, содержат модифицированное количество веществ или новые вещества, в частности улучшающие питание людей или животных, например – масличные культуры, которые вырабатывают полезные для здоровья длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты или ненасыщенные омега-9 жирные кислоты (например, рапс Nexera®).

Термин "культурные растения" следует понимать также как включающий растения, которые, благодаря методам рекомбинантной ДНК, содержат модифицированное количество веществ или новые вещества, в частности повышающие выработку определенного вида сырья, например – картофель, которые вырабатывает повышенное количество амилопектина (например, картофель Amflora®).

В целом, "пестицидно эффективное количество" означает количество действующего вещества, необходимое для достижения заметного воздействия на рост, включая эффекты некроза, смерти, замедления, предотвращения и удаления, разрушения

или иного уменьшения появления и активности целевого организма. Пестицидно эффективное количество может варьироваться для различных соединений/композиций по настоящему изобретению. Пестицидно эффективное количество композиций варьируется также в зависимости от превалирующих условий, таких как целевой пестицидный эффект и его длительность, погодные условия, целевой организм, локус, способ применения и т.п.

В случае обработки почвы или нанесения на место обитания или гнездо паразитов, количество действующего вещества находится в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 500 грамм на 100 м<sup>2</sup>, предпочтительно от примерно 0,001 до примерно 20 грамм на 100 м<sup>2</sup>.

Обычные нормы расхода при защите материалов составляют, например, от примерно 0,01 грамм до примерно 1000 грамм действующего вещества на м<sup>2</sup> обрабатываемого материала, предпочтительно от примерно 0,1 грамм до примерно 50 грамм на м<sup>2</sup>.

Инсектицидные композиции для применения в целях импрегнирования материалов обычно содержат от примерно 0,001 до примерно 95 вес.%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 45 вес.%, и более предпочтительно от примерно 1 до примерно 25 вес.% по меньшей мере одного репеллента и/или инсектицида.

Для обработки растущих растений, норма расхода действующих веществ по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от примерно 0,1 грамм до примерно 4000 грамм на гектар, предпочтительно от примерно 25 грамм до примерно 600 грамм на гектар, более предпочтительно от примерно 50 грамм до примерно 500 грамм на гектар.

Соединения, имеющие формулу (Id), эффективны и при контакте (при нанесении на почву, стекло, стену, надкроватную сетку, ковер, части растений или части животных), и при проглатывании (приманки или части растений).

Соединения по настоящему изобретению можно также применять против несельскохозяйственных вредителей, таких как муравьи, термиты, осы, мухи, москиты, сверчки или тараканы. При использовании против указанных несельскохозяйственных вредителей, соединения, имеющие формулу (Id), предпочтительно применяют в виде приманочных композиций. Приманка может представлять собой жидкую, твердую или полутвердую композицию (например, гель). Твердым приманкам можно придавать различную форму, подходящую для соответствующего применения, например форму гранул, блоков, палочек, дисков. Жидкие приманки можно помещать в различные приспособления для надлежащего применения, например в открытые контейнеры, приспособления для распыливания, приспособления для капельного нанесения или в

приспособления для испарения. Гели могут иметь водную или масляную основу, и их свойства можно регулировать в плане липкости, устойчивости к влаге или стабильности во времени.

Приманка, применяемая в композиции, представляет собой продукт, достаточно привлекательный, чтобы его поедали такие насекомые, как муравьи, термиты, осы, мухи, комары, сверчки и т.д., или тараканы. Привлекательностью можно управлять с помощью пищевых аттрактантов или половых феромонов. Пищевые аттрактанты выбирают (не ограничиваясь только ими) из животных или растительных белков (мясо, рыба или кровь, части насекомых, яичный желток), из жиров и масел животного и/или растительного происхождения, или моно-, олиго- или полисахаридов, в частности из сахарозы, лактозы, фруктозы, декстрозы, глюкозы, крахмала, пектина или даже патоки или меда. Свежие или подгнившие части плодов, зерновых, растений, животных, насекомых или их отдельные части также могут служить пищевым аттрактантом. Половые феромоны более специфичны для насекомых. Частные варианты феромонов описаны в литературе и известны специалистам в данной области.

При использовании в приманочных композициях, типичное содержание действующего вещества составляет от примерно 0,001 вес.% до примерно 15 вес.%, предпочтительно от примерно 0,001 вес.% до примерно 5 вес.% действующего вещества.

Готовые формы препаратов соединений, имеющих формулу (Id), представляющие собой аэрозоли (например, во флаконах для распыскивания), масляные спреи или составы для пульверизаторов, хорошо подходят непрофессиональному пользователю для борьбы с вредителями, такими как мухи, блохи, клещи, комары или тараканы. Рецептуры аэрозолей предпочтительно состоят из действующего вещества, растворителей, таких как низшие спирты (например, метанол, этанол, пропанол, бутанол), кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон), парафиновые углеводороды (например, керосины), имеющие диапазон температур кипения примерно от 50 до 250°C, диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, ароматические углеводороды, такие как толуол, ксилол, вода, а также вспомогательных соединений, таких как эмульгаторы, такие как сорбитол моноолеат, олеил этоксилат, содержащий 3-7 моль этиленоксида (например, Labrafil® M 1944 CS), этоксилат жирного спирта, парфюмерные масла, такие как эфирные масла, эфиры среднецепочечных жирных кислот с низшими спиртами, ароматические карбонильные соединения, при необходимости – стабилизаторы, такие как бензоат натрия, амфотерные поверхностно-активные вещества, низшие эпоксиды, триэтил ортоформат, и, при необходимости, пропелленты, такие как пропан, бутан, азот, сжатый воздух, диметиловый эфир, диоксид углерода, оксид азота или смеси перечисленных

газов.

Масляные спреевые композиции отличаются от аэрозольных рецептур тем, что в них не используются пропелленты. При использовании в спреевых композициях, содержание действующего вещества составляет от примерно 0,001 до примерно 80 вес.%, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 50 вес.%, и наиболее предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 15 вес.%.

Соединения, имеющие формулу (Id), или их соли, и их соответствующие композиции можно также применять в противомоскитных фумигирующих спиралях, дымовых картриджах, пластинах для испарения или испарителях длительного действия, а также в противомольных бумажных препаратах, подушечках от моли или других испаряющих системах без нагревателя.

Способы борьбы с инфекционными заболеваниями, переносимыми насекомыми (например, малярия, лихорадка Денге и желтая лихорадка, лимфатический филяриоз и лейшманиоз), с помощью соединений, имеющих формулу (Id), или их солей и их соответствующих композиций, включает также обработку поверхностей в домах, распыление в воздух и импрегнирование занавесок, палаток, одежды, надкроватных сеток, ловушек для мух цеце и т.п.. Инсектицидные композиции для нанесения на ткани, волокна, плетеные вещи, нетканые материалы, сетчатые материалы, пленку или парусину, предпочтительно содержат смесь, включающую инсектицид, опционально репеллент и по меньшей мере одно связующее вещество. Подходящие репелленты представляют собой, например, N,N-диэтил-мета-толуамид (ДЭТА), N,N-диэтилфенилацетамид (DEPA), 1-(3-циклогексан-1-ил-карбонил)-2-метилпиперидин, лактон (2-гидроксиметилциклогексил)уксусной кислоты, 2-этил-1,3-гександиол, индалон, метилнеодеканамид (MNDA), пиретроид, не использующийся для борьбы с насекомыми, такой как {(+/-)-3-аллил-2-метил-4-оксоциклопент-2-(+)-енил-(+)-транс-хризантемат (эсбиотрин), репеллент, полученный из растительных экстрактов или идентичный им, такой как лимонен, эвгенол, (+)-эукамалол (1), (-)-1-эпи-эукамалол, или неочищенные растительные экстракты, такие как экстракты растений *Eucalyptus maculata*, *Vitex rotundifolia*, *Cymbopogon martinii*, *Cymbopogon citratus* (лемонграсс), *Cymbopogon nardus* (цитронелла). Подходящие связующие вещества выбраны, например, из полимеров и сополимеров виниловых эфиров алифатических кислот (таких как винилацетат и винилверсатат), акриловых и метакриловых эфиров спиртов, таких как бутилакрилат, 2-этилгексилакрилат и метилакрилат, моно- и ди-ненасыщенных углеводородов, таких как стирол, и алифатических диенов, таких как бутадиев. Пропитку штор и надкроватных сеток проводят обычно погружением текстильного материала в эмульсии или дисперсии

инсектицида или посредством опрыскивания сеток.

Соединения, имеющие формулу (Id), и их композиции можно также применять для защиты деревянных материалов, таких как деревья, заборы, деревянные опоры и т.п., и зданий, таких как дома, дачи, заводы, а также строительных материалов, мебели, кожаных изделий, волокон, изделий из винила, электрических проводов и кабелей и т.п., от муравьев и/или термитов, и для предотвращения ущерба от муравьев и термитов для урожая или людей (например, в тех случаях, когда вредители вторгаются в дома и общественные здания). Соединения, имеющие формулу (Id), наносят не только на поверхность окружающей почвы или на почву под полами, для защиты деревянных материалов, но также их можно наносить на конструкционные материалы, например на поверхность бетона в подпольном пространстве, подпорки беседок, балки и бревна, фанеру, мебель и т.д., на деревянные изделия, такие как ДСП и доски и т.д., и виниловые изделия, такие как изоляция электрических проводов, виниловые листы, теплоизолирующие материалы, такие как вспененный полистирол и т.д. В случае применения против муравьев, наносящих ущерб урожаю или людям, средство для борьбы с муравьями по настоящему изобретению наносят на урожай или окружающую почву, или непосредственно наносят на гнездо муравьев и т.п.

#### IV. Обработка семян

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединения, имеющие формулу (Id), можно применять также для обработки семян для их защиты от насекомых-вредителей, в частности от живущих в почве насекомых-вредителей, а также для защиты формирующихся корней и побегов растений от живущих в почве насекомых-вредителей и насекомых, повреждающих листву.

Соединения, имеющие формулу (Id), особенно хорошо подходят для защиты семян от живущих в почве насекомых-вредителей и для защиты формирующихся корней и побегов растений от живущих в почве насекомых-вредителей и насекомых, повреждающих листву. Предпочтительной является защита корней и побегов растений. Более предпочтительной является защита побегов растений от сосущих насекомых и насекомых, проделывающих отверстия, при этом наиболее предпочтительна защита от растительной тли.

Таким образом, настоящее изобретение включает способ защиты семян от насекомых, в частности от живущих в почве насекомых, и побегов и корней проростков от насекомых, в частности от живущих в почве насекомых и от насекомых, повреждающих листву, где указанный метод включает контакт семян перед посевом и/или после проращивания с соединением, имеющим общую формулу (Id), или его солью. Особенно

предпочтительным является способ, в котором защищают корни и побеги растения, более предпочтительным – способ, в котором побеги растения защищают от сосущих насекомых и насекомых, проделывающих отверстия, и наиболее предпочтительным – способ, в котором побеги растения защищают от растительной тли.

Термин «семена» охватывает семена и проростки растений всех типов, включая (но не ограничиваясь только ими) истинные семена, части семян, отростки, клубнелуковицы, клубни, плоды, корнеплоды, зерна, черенки, побеги и т.п., и в предпочтительном варианте осуществления означает истинные семена.

Обработка истинных семян включает все подходящие технологии обработки семян, известные в данной области, такие как опрыскивание семян, нанесение покрытия на семена, опудривание семян, погружение семян в раствор и пеллетирование семян.

Настоящее изобретение охватывает также семена, на которые нанесено действующее вещество по настоящему изобретению, и/или которые содержат действующее вещество по настоящему изобретению.

Термин «семена, на которые нанесено действующее вещество по настоящему изобретению, и/или которые содержат действующее вещество по настоящему изобретению» в целом означает, что действующее вещество находится по большей части на поверхности материала для размножения растения во время нанесения, хотя большая или меньшая часть действующего вещества может проникать в материал для размножения растения, в зависимости от способа обработки. Когда указанный материал для размножения высаживают в почву, он может адсорбировать действующее вещество.

Подходящие семена включают (но не ограничиваются только ими) семена злаковых, корнеплоды, масличные семена, семена овощей, пряных растений, декоративных растений, например, семена твердых сортов пшеницы и других сортов пшеницы, ячменя, овса, ржи, кукурузы (кормовой и сахарной кукурузы / сладкой и полевой кукурузы), сои, масличных культур, крестоцветных растений, хлопка, подсолнечника, бананов, риса, масличного рапса, масличной репы, сахарной свеклы, кормовой свеклы, баклажанов, картофеля, газонной травы, кормовых трав, томатов, лука-поррея, тыквы, капусты, салата айсберг, перца, огурцов, дынь, разных видов капусты, бобов, горошка, чеснока, лука, моркови, клубнеплодных растений, таких как картофель, сахарного тростника, табака, винограда, петуний, герани/пеларгонии, анютиных глазок и бальзамина.

Кроме того, действующие вещества по настоящему изобретению можно также применять для обработки семян растений, которые устойчивы к воздействию гербицидов или фунгицидов, благодаря селекции, включая методы генной инженерии. Например,

действующие вещества по настоящему изобретению можно применять для обработки семян растений, которые устойчивы к воздействию гербицидов из группы, состоящей из сульфонилмочевин, имидазолинонов, глюфосинат-аммония или глифосат-изопропиламмония, и аналогичных действующих веществ (см., например, EP-A-0242236, EP-A-242246) (WO 92/00377) (EP-A-0257993, Патент США № 5,013,659), или для обработки трансгенных растений, например хлопка, способных вырабатывать токсины *Bacillus thuringiensis* (Bt токсины), которые делают растение устойчивым к определенным видам вредителей (EP-A-0142924, EP-A-0193259).

Кроме того, действующие вещества по настоящему изобретению можно также применять для обработки семян растений, которые имеют модифицированные характеристики по сравнению с существующими растениями, которые могут быть получены, например, традиционными методами селекции и/или посредством генерирования мутаций, или рекомбинантными методами. Например, был описан ряд случаев рекомбинантных модификаций у сельскохозяйственных растений, генерируемых в целях модификации крахмала, синтезируемого в растениях (например, WO 92/11376, WO 92/14827, WO 91/19806), или трансгенных сельскохозяйственных растений, имеющих модифицированный состав жирных кислот (WO 91/13972).

Обработку семян действующим соединением по настоящему изобретению обычно проводят опрыскиванием или опудриванием семян перед высеванием растений и до прорастания растений.

Композиции, которые в особенности могут применяться для обработки семян, включают:

A Растворимые концентраты (SL, LS)

D Эмульсии (EW, EO, ES)

E Суспензии (SC, OD, FS)

F Диспергируемые в воде гранулы и водорастворимые гранулы (WG, SG)

G Диспергируемые в воде порошки и водорастворимые порошки (WP, SP, WS)

H Гелевые препараты (GF)

I Тонкие порошки (DP, DS)

Общепотребимые композиции для обработки семян включают, например, текучие концентраты FS, растворы LS, порошки для сухой обработки DS, диспергируемые в воде порошки для обработки в виде суспензии WS, водорастворимые порошки SS, эмульсии ES и EC, и гелевые композиции GF. Перечисленные композиции можно наносить на семена в разбавленном или неразбавленном виде. Нанесение на семена проводят перед посевом, непосредственно на семена или после проращивания семян.

В предпочтительном варианте осуществления, для обработки семян применяют FS композицию. В типичном случае, FS композиция может содержать примерно 1-800 г/л действующего вещества, примерно 1-200 г/л поверхностно-активного вещества, примерно от 0 до 200 г/л антифриза, примерно от 0 до 400 г/л связующего вещества, примерно от 0 до 200 г/л пигмента и до примерно 1 литра растворителя, предпочтительно воды.

Особенно предпочтительные FS композиции соединений, имеющих формулу I, для обработки семян обычно содержит от примерно 0,1 до примерно 80 вес.% (1 - 800 г/л) действующего вещества, от примерно 0,1 до примерно 20 вес.% (1 - 200 г/л) по меньшей мере одного поверхностно-активного вещества, например, от примерно 0,05 до примерно 5 вес.% воды, и от примерно 0,5 до примерно 15 вес.% диспергирующего средства, до примерно 20 вес.%, например, от примерно 5 до примерно 20% антифриза, от примерно 0 до примерно 15 вес.%, например, от примерно 1 до примерно 15 вес.%, пигмента и/или красителя, от примерно 0 до примерно 40 вес.%, например, от примерно 1 до примерно 40 вес.% связующего вещества (клейкого агента), опционально до примерно 5 вес.%, например, от примерно 0,1 до примерно 5 вес.% загустителя, опционально от примерно 0,1 до примерно 2% пеногасителя, и опционально консервант, такой как биоцид, антиоксидант и т.п., например, в количестве от примерно 0,01 до примерно 1 вес.%, и наполнитель/носитель в количестве до 100 вес.%.

Композиции для обработки семян могут также дополнительно содержать связующие вещества и, опционально, красители. Связующие вещества можно добавлять для улучшения адгезии действующих веществ к семенам после обработки. Подходящие связующие вещества включают (но не ограничиваются только ими) гомо- и сополимеры из алкиленоксидов, таких как этиленоксид или пропиленоксид, поливинилацетата, поливиниловых спиртов, поливинилпирролидонов, и их сополимеров, сополимеры этилен/винилацетат, акриловые гомо- и сополимеры, полиэтиленамины, полиэтиленамиды и полиэтиленимины, полисахариды, такие как целлюлоза, тилоза и крахмал, полиолефиновые гомо- и сополимеры, такие как сополимеры олефин/малеиновый ангидрид, полиуретаны, полистирольные гомо- и сополимеры.

Опционально, в композицию можно также включать красители. Подходящие красители для композиций для обработки семян включают (но не ограничиваются только ими) родамин В, пигменты C.I. Pigment Red 112, C.I. Solvent Red 1, pigment blue 15:4, pigment blue 15:3, pigment blue 15:2, pigment blue 15:1, pigment blue 80, pigment yellow 1, pigment yellow 13, pigment red 112, pigment red 48:2, pigment red 48:1, pigment red 57:1, pigment red 53:1, pigment orange 43, pigment orange 34, pigment orange 5, pigment green 36, pigment green 7, pigment white 6, pigment brown 25, basic violet 10, basic violet 49, acid red

51, acid red 52, acid red 14, acid blue 9, acid yellow 23, basic red 10, basic red 108.

В некоторые композиции по настоящему изобретению можно также добавлять гелеобразователь. Одним неограничивающим примером гелеобразователя является каррагинан (Satiagel®).

При обработке семян, норма расхода соединений, имеющих формулу (Id), в целом составляет от примерно 0,1 г до примерно 10 кг на 100 кг семян, предпочтительно от примерно 1 г до примерно 5 кг на 100 кг семян, более предпочтительно от примерно 1 г до примерно 1000 г на 100 кг семян, и в особенности от примерно 1 г до примерно 200 г на 100 кг семян.

Таким образом, настоящее изобретение касается также семян, содержащих соединение по настоящему изобретению, имеющее формулу (Id), или его сельскохозяйственно приемлемую соль. Количество соединения, имеющего формулу (Id), или его сельскохозяйственно приемлемой соли в целом варьируется от примерно 0,1 г до примерно 10 кг на 100 кг семян, предпочтительно от примерно 1 г до примерно 5 кг на 100 кг семян, и в особенности от примерно 1 г до примерно 1000 г на 100 кг семян. Норма расхода варьируется в зависимости от конкретного растения, как известно квалифицированным специалистам в данной области. Для определенных культур, таких как салат, норма расхода может быть выше, чем указано выше.

Настоящее изобретение подробнее описано ниже посредством неограничивающих примеров.

#### Примеры

Настоящее изобретение подробнее описано посредством неограничивающих примеров, которые дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но не являются и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

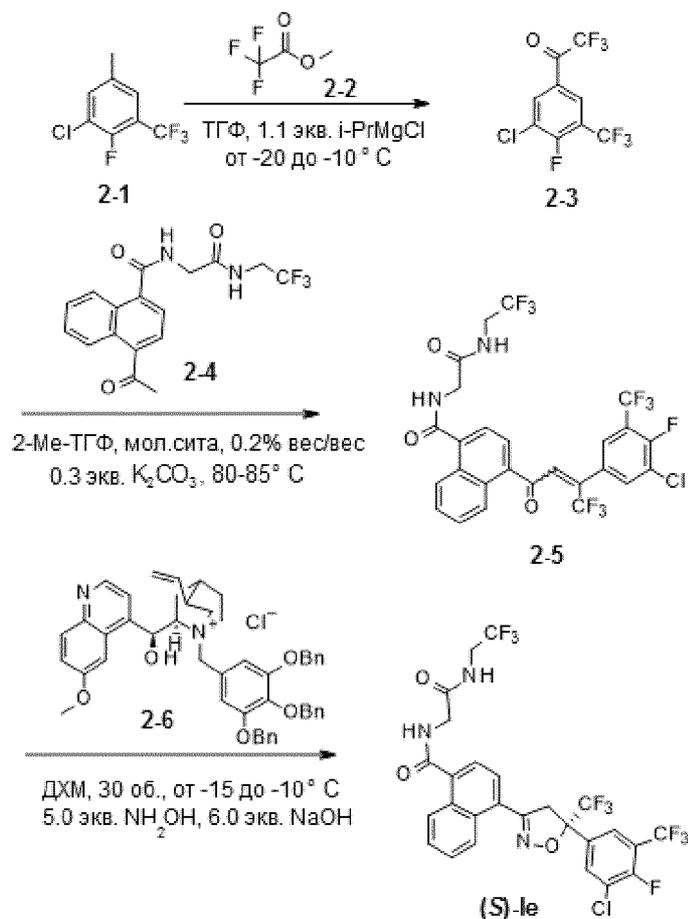
#### Примеры синтеза

##### Пример синтеза 1: Синтез (S)-Ie

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie по настоящему изобретению, получали согласно приведенной ниже Схеме 2. Соединение 2-1 описано в US 7,951,828 B1, включенном в настоящий текст посредством ссылки. Получение соединения 2-4 описано в US 8,217,180 B2 и US 8,546,618 B2, которые оба включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки. Хиральный катализатор межфазного переноса на основе цинхоновых алкалоидов, сходный с 2-6, получали по методикам, описанным, например, в US 9,126,995 B2, WO 2011/104089 и US 2014/0206633, все включены в настоящий текст посредством ссылки. Кроме того, в работе Matoba et al., Angew. Chem. 2010, 122, 5898-5902 описано применение данных катализаторов для получения энантиомерно чистых

изоксазолиновых соединений.

Схема 2



### Стадия 1

1-хлор-2-фтор-5-иод-3-(трифторметил)бензол (2-1, 100 г, 0,31 моль) и тетрагидрофуран (ТГФ, 200 мл, 2 объема) загружали в реактор объемом 500 мл в атмосфере азота. Смесь охлаждали до температуры от  $-15$  до  $-20^\circ\text{C}$ , и раствор  $i\text{-PrMgCl}$  в ТГФ (2М, 170 мл, 0,34 моль, 1,1 экв.) медленно добавляли в реактор (в течение 30 минут) при температуре от  $-20$  до  $-5^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали еще 0,5-1 час и проверяли протекание реакции методом ГХ-МС, который показал, что исходное соединение прореагировало полностью. Метил 2,2,2-трифторацетат добавляли в реакционную смесь в течение 0,5-1 час при температуре от  $-20$  до  $-5^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре от  $-20$  до  $-10^\circ\text{C}$  и проверяли степень конверсии в реакции. Когда реакция была окончена, добавляли водный раствор  $\text{HCl}$  (1М, 500 мл), и смесь перемешивали 1-2 часа при температуре от  $-5$  до  $5^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь гасили и экстрагировали циклогексаном два раза (500 мл, 200 мл), и объединенные органические слои упаривали в вакууме, получая интермедиат 2-3 в виде сырого продукта (62,0 г, чистота 98,4%, 77,7%).

## Стадия 2

2-Метилтетрагидрофуран (2-Ме-ТГФ, 25 мл, 5 об.), интермедиат 2-4 (5,0 г, 17 ммоль, 1 экв.), молекулярные сита (1,0 г, 20% вес/вес) и карбонат калия (0,7 г, 5,1 ммоль, 0,3 экв.) загружали в 3-горлую колбу объемом 100 мл. Полученную смесь нагревали до 75-85°C и по каплям добавляли в смесь соединение 2-3 при 75-85°C в течение 0,5-1 час. Смесь затем перемешивали еще 4 часа при той же температуре и следили за прогрессом реакции методом ВЭЖХ. Добавляли дополнительное количество  $K_2CO_3$  (0,2 г, 1,7 ммоль) и 2-3 (0,1 г, 0,34 ммоль, 0,2 экв.), и смесь перемешивали еще 16 час. Смесь охлаждали до 30-40°C и фильтровали. Фильтрат упаривали с получением коричневого твердого вещества. Продукт очищали методом хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде желтого твердого вещества (6,6 грамм, 79,7% чистота). Полученный продукт затем перекристаллизовывали из ацетонитрила, получая соединение 2-5 с выходом 44,9% (4,0 грамм) и чистотой 91,6%.

## Стадия 3

Дихлорметан (ДХМ, 150 мл, 30 об.) и 2-5 (5,0 г, 7,95 ммоль, 1,0 экв.) загружали в 3-горлую колбу объемом 500 мл. Смесь перемешивали 10-30 минут до полного растворения соединения и затем охлаждали до температуры от -10 до 15°C. Добавляли в раствор хиральный катализатор межфазного переноса 2-6 (0,18 г, 0,024 ммоль, 0,03 экв.) и затем добавляли по каплям раствор  $NH_2OH$  (50% вес/вес)/ $NaOH/H_2O$  (20 мл, 5 об.) при температуре от -10 до 15°C в течение 0,5-1 час. Полученную смесь перемешивали 16 часов при температуре от -10 до 15°C и отбирали образцы на ВЭЖХ-анализ для проверки окончания реакции, при этом анализ показал менее 3% исходного соединения. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором  $KH_2PO_4$  (20 мл, 4 об.) два раза. Полученный органический слой еще два раза промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и затем упаривали в вакууме при 30-40°C, затем добавляли толуол (20 мл, 4 об.) и упаривали досуха.

К 4,9 г выделенного неочищенного продукта добавляли 15 мл толуола в 3-горлой колбе, и смесь нагревали до 60-70°C для растворения осадка. Полученный раствор медленно охлаждали до 45-50° в течение 1 часа и добавляли семена (0,025 г, 0,05% вес/вес). Смесь с семенами перемешивали 1 час при 45-50° С и затем охлаждали до 37-42°C в течение 1 часа и перемешивали еще 6 часов. В это время наблюдали кристаллизацию продукта из раствора. Смесь охлаждали до 30-35°C в течение 1 часа и перемешивали еще 3 часа. Осадок отфильтровывали и промывали на фильтре толуолом (10 мл, 2 об.). Осадок с фильтра затем сушили в термошкафу при 40-45° в вакууме 6 часов, получая 2.3 грамм (45,1% выход) (S)-Ie с чистотой 99,4% и хиральной чистотой 99,3%.

Применяя такой же подход, но другой хиральный катализатор межфазного переноса (например, изомер 2-6), можно получить соединение (R)-Ie. Альтернативно, можно получить рацемическое соединение, имеющее формулу (Ie), без применения хирального катализатора межфазного переноса. Последняя стадия в этих процессах описана в приведенных ниже примерах.

Пример синтеза 2: рацемическое соединение (Ie)

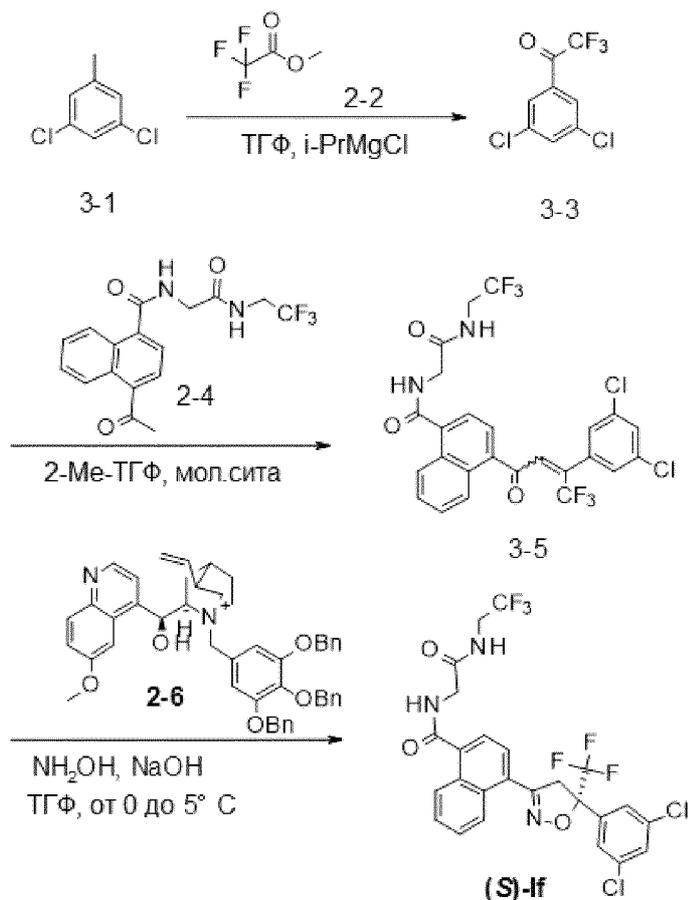
Стадия 3

В 5-литровый реактор загружали 2 литра (10 объемов) ДХМ и 200,0 грамм (0,32 моль, 1,0 экв.), и смесь перемешивали 10-30 минут для растворения твердого осадка. Раствор охлаждали до 0-5°C и прикапывали NH<sub>2</sub>OH (50% вес/вес)/NaOH/H<sub>2</sub>O (104,9 г/76,3 г/1,0 л) при 0-25°C в течение 30-60 минут. Полученную смесь перемешивали при 10-25°C 3 часа и затем отбирали образец для контроля конверсии методом ВЭЖХ, который показал, что исходное соединение присутствует в количестве менее 3,5%. Смесь оставляли отстаиваться, дихлорметановый слой промывали насыщенным раствором KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (0,8 л, 4 об.) два раза. Результирующий органический слой далее дважды промывали насыщенным раствором хлорида натрия (0,8 л, 4 об.). Объединенные органические слои упаривали в вакууме при 30-40°C досуха, получая сырой продукт в виде желтого твердого вещества (196,0 г, чистота: 94%, хиральная чистота: 49,7%). Сырой продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, используя смесь ДХМ:этанол (от 100:1 до 20:1), получая 138,0 грамм чистого продукта (чистота: 99,5%, хиральная чистота: 49,7%). Полученный продукт затем сушили для удаления толуола, получая 125,0 грамм светло-желтого твердого вещества (выход 61,2%, чистота: 99,5%, хиральная чистота: 49,7%).

Пример синтеза 3: Получение соединения (S)-If

Соединение, имеющее формулу (S)-If, получали способом, аналогичным описанному выше для (S)-Ie, где ключевым отличием являлось использование 1-иод-3,5-дихлорбензола в качестве исходного соединения вместо 1-хлор-2-фтор-5-иод-3-(трифторметил)бензола. Способ получения (S)-If показан на Схеме 3 ниже, и приведена подробная методика проведения Стадии 3.

Схема 3



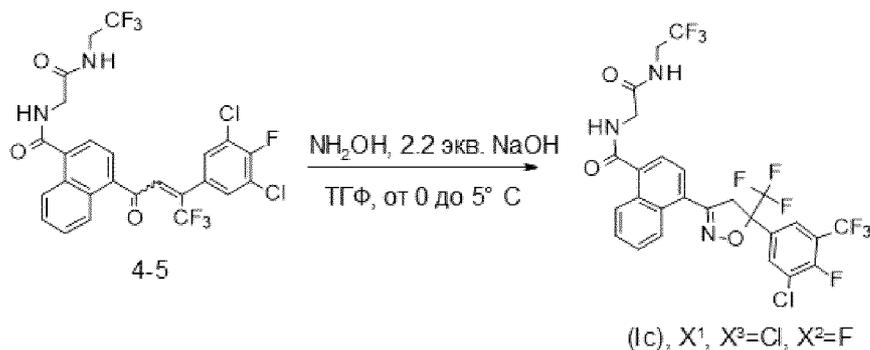
## Стадия 3

Дихлорметан (150 мл, 30 об.) и интермедиат 3-5 (5,0 г, 8,66 ммоль, 1,0 экв.) загружали в 3-горлую колбу объемом 500 мл и перемешивали 10-30 минут для растворения твердого осадка. Затем раствор охлаждали до 0-5°С и добавляли хиральный катализатор межфазного переноса 2-6 (0,20 г, 0,026 ммоль, 0,03 экв.). В результирующий раствор по каплям добавляли раствор NH<sub>2</sub>OH (50% вес/вес)/NaOH/H<sub>2</sub>O (20 мл, 5 об.) при 0 - 5°С в течение 0,5-1 час. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 0-5°С и затем отбирали образец для контроля конверсии в реакции методом ВЭЖХ, который показал наличие менее 1% исходного вещества. Оставляли смесь расслаиваться, и дихлорметановый слой промывали насыщенным раствором KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> (20 мл, 4 об.) два раза. Органический слой затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл, 4 об.) два раза. Объединенные органические слои упаривали в вакууме при 30-40°С, с последующим добавлением толуола (20 мл, 4 об., дважды) и упариванием досуха. Толуол (15 мл, 3 об.) и полученный сырой продукт (5,0 г) загружали в 3-горлую колбу объемом 50 мл, и смесь нагревали до 60-70°С для растворения твердого осадка. Полученную смесь медленно охлаждали до 45-50°С в течение 2 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали толуолом (10 мл, 2 об.), и фильтрат сушили в термощкафу в вакууме при 40-

50°C в течение 6 часов, получая продукт (2,5 г, выход: 49,0%, чистота 99,4%, хиральная чистота: 99,3%).

Пример синтеза 4: Получение соединения (Ic), где  $X^1$  и  $X^2 = Cl$ , и  $X^3 = F$ .

Соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1$  и  $X^2 = Cl$ , и  $X^3 = F$ , получали по методике, аналогичной описанной выше на Схемах 2 и 3, где ключевым отличием было применение 1,3-дихлор-2-фтор-5-иодбензола в качестве исходного соединения вместо 1-хлор-2-фтор-5-иод-3-(трифторметил)бензола. Стадия 3 данного процесса подробно описана ниже.



Соединение 4-5 (5 г, 8,4 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (30 мл, 6 об.) загружали в 3-горлую колбу объемом 100 мл. Растворяли твердый осадок и добавляли в смесь NaOH (1,5 г, 50%, 18,5 ммоль, 2,2 экв.) и гидроксиламин сульфат (0,6 г, 4,62 ммоль, 0,55 экв.) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали 90 минут и отбирали пробу на анализ методом ВЭЖХ, который показал наличие менее 1,0% исходного соединения. В полученную смесь добавляли  $KH_2PO_4$  (1,3 г, 10,9 ммоль, 1,3 экв.) и смесь нагревали до 20-25°C. Оставляли расслаиваться и отделяли органический слой. ТГФ удаляли отгонкой, с последующим добавлением ацетонитрила (20 мл, 4 об.) дважды, и затем упаривали досуха. Добавляли ацетонитрил (20 мл, 4 об.) для растворения осадка, и раствор медленно охлаждали до 25-30°C и перемешивали при этой температуре 180 минут. Осадок отфильтровывали и промывали на фильтре ацетонитрилом (10 мл, 2 об.). Твердый остаток сушили в вакууме при 30-35°C в течение 6 часов, получая продукт (2,1 г, 98,9% чистота, выход 41,2%).

Примеры ветеринарных инъекционных препаратов длительного действия

Описанные далее инъекционные композиции длительного действия получали смешиванием следующих ингредиентов:

Пример препарата 5:

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

Этанол 9% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество.

Пример препарата 6

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

ПЭГ 400 85% (вес/вес)

Пример препарата 7

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

ПЭГ 400 74% (вес/вес)

Пример препарата 8

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

ПЭГ 400 66% (вес/вес)

Этанол 8% (вес/вес)

Пример препарата 9

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

ПЭГ 400 66% (вес/вес)

Изопропанол 8% (вес/вес)

Пример препарата 10

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

ПЭГ 400 64% (вес/вес)

Саргуол 90 10% (вес/вес)

Пример препарата 11

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

РЕГ 66% (вес/вес)

Бензиловый спирт 8% (вес/вес)

Пример препарата 12

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

ПЭГ 400 79% (вес/вес)

Этанол 8% (вес/вес)

Пример препарата 13:

Соединение, имеющее формулу Ic, где  $X^1, X^3 = Cl$ ,  $X^2 = F$  30 % (вес/об)

Этанол 9% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество.

Пример препарата 14:

Соединение, имеющее формулу (Ic), где  $X^1=Cl$ ,  $X^2=F$ ,  $X^3=CF_3$  30 % (вес/об)

Этанол 9% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество.

Пример препарата 15

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic, где  $X^1, X^3 = Cl$ ,  $X^2 = F$  13% (вес/вес)

ПЭГ 400 79% (вес/вес)

Этанол 8% (вес/вес).

Пример препарата 16

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic, где  $X^1 = Cl$ ,  $X^2 = F$ ,  $X^3 = CF_3$  13% (вес/вес)

ПЭГ 400 79% (вес/вес)

Этанол 8% (вес/вес).

Пример препарата 17

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic, где  $X^1, X^3 = Cl$ ,  $X^2 = H$  13% (вес/вес)

ПЭГ 400 79% (вес/вес)

Этанол 8% (вес/вес).

Пример препарата 18

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic, где  $X^1, X^2, X^3 = Cl$  13% (вес/вес)

ПЭГ 400 79% (вес/вес)

Этанол 8% (вес/вес).

Пример препарата 19

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic,  $X^1 = Cl$ ,  $X^2 = F$ ,  $X^3 = CF_3$  10% (вес/об)

Этанол 8% (вес/вес)

ПЭГ 400 остальное количество.

Пример препарата 20

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic,  $X^1 = Cl$ ,  $X^2 = F$ ,  $X^3 = CF_3$  10% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество.

Пример препарата 21

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic,  $X^1 = Cl$ ,  $X^2 = F$ ,  $X^3 = CF_3$  5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество.

Пример препарата 22

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic,  $X^1 = Cl$ ,  $X^2 = F$ ,  $X^3 = CF_3$  10% (вес/об)

Этанол 3% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество.

Пример препарата 23

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic,  $X^1 = Cl$ ,  $X^2 = F$ ,  $X^3 = CF_3$  5% (вес/об)

Этанол 8% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество.

Пример препарата 24

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic,  $X^1 = Cl$ ,  $X^2 = F$ ,  $X^3 = CF_3$  2,5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество.

## Пример препарата 25

Соединение, имеющее формулу (S)-Ic,  $X^1 = Cl$ ,  $X^2 = F$ ,  $X^3 = CF_3$  2,5% (вес/об)

Этанол 8% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество.

## Пример препарата 26

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 20% (вес/об)

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) остальное количество

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

## Пример препарата 27

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 10% (вес/об)

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) остальное количество

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

## Пример препарата 28

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 5% (вес/об)

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) остальное количество

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

## Пример препарата 29

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 2,5% (вес/об)

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) остальное количество

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

## Пример препарата 30

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 20% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

## Пример препарата 31

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 10% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 32

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 33

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 2,5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 34

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 20% (вес/об)

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) остальное кол-во

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 35

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 10% (вес/об)

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) остальное кол-во

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 36

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 5% (вес/об)

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) остальное кол-во

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 37

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 2,5% (вес/об)

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) остальное кол-во

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 38

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 20% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 39

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 10% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 40

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 41

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 2,5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об)

Бензиловый спирт 8% (вес/об).

Пример препарата 42

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 20% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об).

Пример препарата 43

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 10% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об).

Пример препарата 44

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об).

Пример препарата 45

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 2,5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (например, Miglyol<sup>®</sup> 840) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об).

Пример препарата 46

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 20% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об).

Пример препарата 47

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 10% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об).

Пример препарата 48

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об).

Пример препарата 49

Соединение, имеющее формулу (S)-Ie 2,5% (вес/об)

ПЭГ 400 остальное количество

Среднецепочечные триглицериды (например, Miglyol<sup>®</sup> 812) 30% (вес/об)

Сорбитан моноолеат 0,5% (вес/об).

Пример 50: Вязкость препаратов длительного действия

Вязкость препаратов из примеров 19-25 измеряли для определения их применимости для инъекирования. Полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ 400) использовали в качестве образца сравнения. Для измерения применяли следующие условия:

Прибор: LVDV-E вискозиметр Брукфилда

Шпиндель: S31

Скорость: 60 оборотов в минуту (об/мин)

Температура: 25°C

Объем образца: 9,0 мл

Время измерения: 2 - 3 минуты

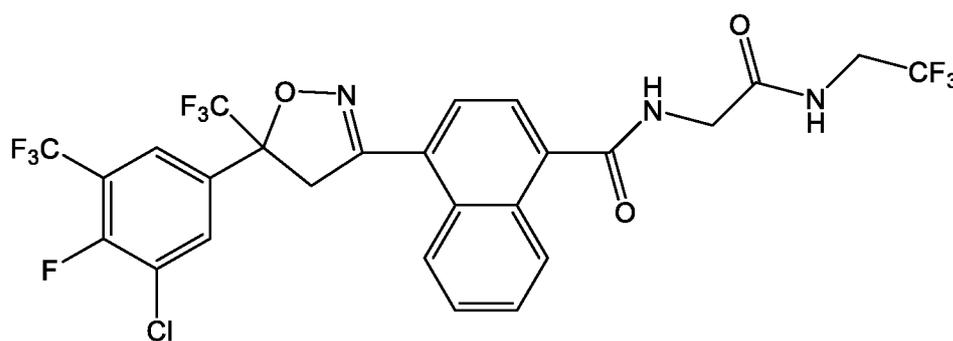
Препарат	Вязкость, сПз	Расчетная допустимая погрешность
Пример 19	75,5	±5,75
Пример 20	134,5	±6,344
Пример 21	109,5	±6,093
Пример 22	102,5	±6,023
Пример 23	60,0	±5,598
Пример 24	95,5	±5,953
Пример 25	55,5	±5,553
ПЭГ 400	93,0	±5,929

Вязкость каждой из композиций из Примеров 18 - 24 позволяет применять данные композиции для инъектирования.

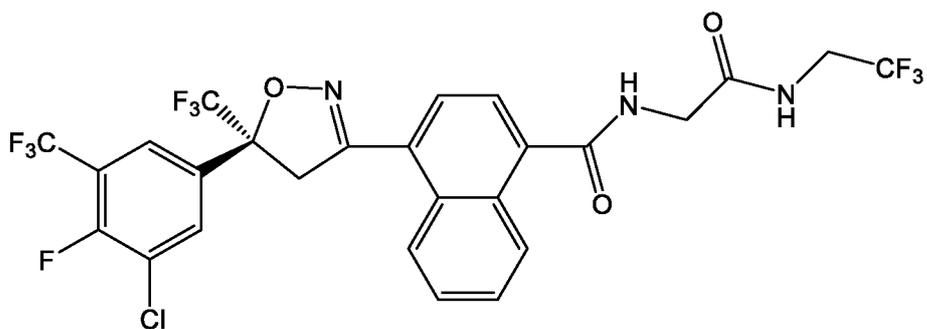
Примеры оценки эффективности:

Пример 51: Эффективность инъектируемого препарата против клещей *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.

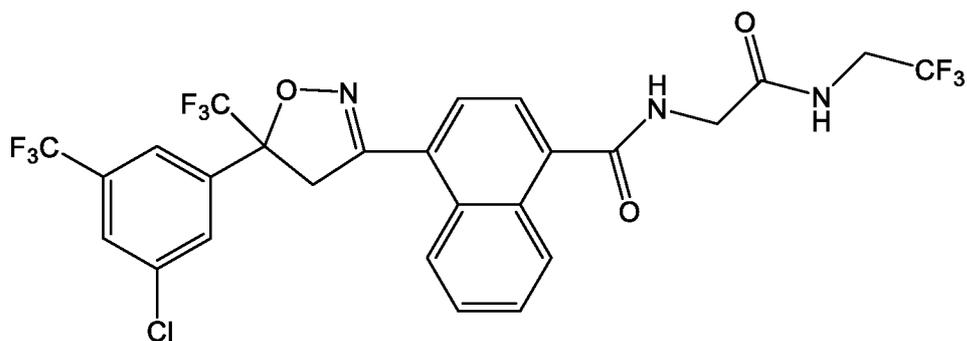
Эффективность инъектируемых композиций длительного действия по настоящему изобретению, содержащих соединения, имеющие формулу (Ie) и (S)-Ie, против клещей *Rhipicephalus microplus* на крупном рогатом скоте определяли в сравнении с контрольной группой, которой не вводили никаких препаратов. Эффективность композиций, содержащих соединения (Ie) и (S)-e, сравнивали также с инъектируемыми композициями, содержащими афоксоланер (формула Ia, 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазоллил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид) и сравнительные соединения, имеющие приведенные ниже формулы (If) и (S)-If.



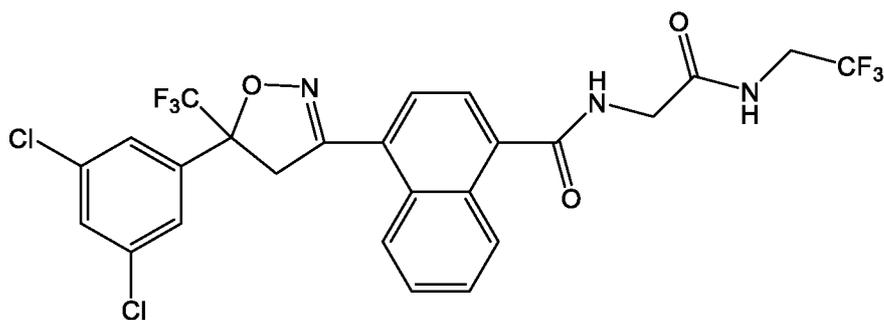
(Ie)



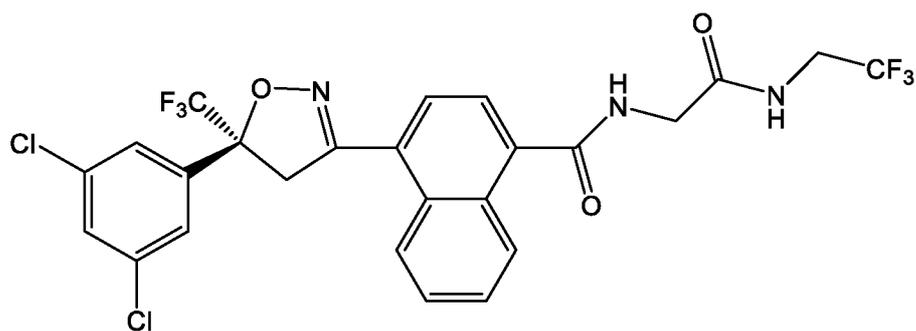
(S)-Ie



Афоксоланер, (Ia)



(Ib)



(S)-Ib

Каждое соединение вводили в состав инъеклируемой композиции в концентрации 10% (вес/об) в носителе, содержащем 8% (вес/об) этанола и полиэтиленгликоль 400 (остальное количество). Рацемические соединения афоксоланер и (Ib) вводили в дозировке 1,0 мг/кг веса тела, а (S)-энантиомеры ((S)-Ie и (S)-Ib) вводили в дозировке 0,5 мг/кг веса тела. В каждой группе было шесть здоровых голов крупного рогатого скота. Коровам в группе 1 не вводили никаких средств (необработанный контроль). Коровам в группах 2, 3,

4, 5 и 6 подкожно вводили в день 0 инъеклируемые композиции, содержащие соединения, имеющие формулу Ie, (S)-If, (S)-Ie, афоксоланер (Ia) и (If), соответственно. За несколько недель до обработки коров заражали три раза в неделю примерно 2500 личинками *Rhipicephalus microplus* для создания устойчивого заражения. Каждое животное заражали примерно 5000 личинками *R. microplus* в дни 7 и 21 и затем каждые 14 дней. Ежедневно собирали клещей, отпавших от каждого животного за предыдущие 24 часа, и подсчитывали, начиная со дня 1 и до окончания исследования. Когда эффект от обработки в группах 3, 5 и 6 значительно снижался, коров из этих групп далее не заражали.

В таблицах 1А, 1В и 1С, приведенных ниже, показан выраженный в общей численности клещей процент эффективности инъеклируемых композиций, содержащих соединения ((Ie) и (S)-Ie) по настоящему изобретению, в отношении *R. microplus* для некоторых дней до дня 110 после обработки, в сравнении с необработанной контрольной группой и изоксазолиновыми соединениями сравнения. Как следует из данных, приведенных ниже в таблицах 1А, 1В и 1С, композиции, содержащие соединения (Ie) и (S)-Ie по настоящему изобретению, в дозировке 1,0 мг/кг и 0,5 мг/кг, соответственно, обеспечивают неожиданную эффективность против клещей *Rhipicephalus microplus* в течение продолжительного времени, по сравнению с композициями, содержащими афоксоланер, (If) или (S)-If. Кроме того, эффект от соединений (Ie) и (S)-Ie наступает быстрее, чем от композиций, содержащих другие изоксазолиновые соединения. Более высокая эффективность соединений (Ie) (рацемат) и (S)-Ie против клещей *R. microplus* является неожиданной и непредсказуемой.

Таблица 1А: Эффективность против *Rhipicephalus microplus*, выраженная в численности клещей

Группа	Средний % эффективности (по числу клещей)						
	День 5	День 10	День 20	День 30	День 40	День 49	День 55
Группа 2 (Ie)	69	100	100	100	100	100	100
Группа 3 ((S)-If)	39	27	33	86	100	36	0
Группа 4 ((S)-Ie)	66	93	100	100	100	100	100
Группа 5 афоксоланер	38	48	77	99	100	94	73
Группа 6 (If)	70	62	57	84	100	70	14

Таблица 1В: Эффективность против *Rhipicephalus microplus*, выраженная в численности клещей

Группа	Средний % эффективности (по числу клещей)						
	День 60	День 65	День 70	День 75	День 80	День 85	День 88
Группа 2 (Ie)	100	100	100	100	100	100	100
Группа 3 ((S)-If)	-	-	-	-	-	-	-
Группа 4 ((S)-Ie)	100	100	100	100	100	90	88
Группа 5 афоксоланер	71	48	3	0	-	-	-
Группа 6 (If)	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 1С: Эффективность против *Rhipicephalus microplus*, выраженная в численности клещей

Группа	Средний % эффективности (по числу клещей)			
	День 95	День 100	День 105	День 110
Группа 2 (Ie)	100	100	93	82
Группа 3 ((S)-If)	-	-	-	-
Группа 4 ((S)-Ie)	92	88	76	65
Группа 5 афоксоланер	-	-	-	-
Группа 6 (If)	-	-	-	-

Пример 52: Эффективность инъеклируемых композиций длительного действия против *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая) на крупном рогатом скоте

Оценивали эффективность инъеклируемой композиции длительного действия, содержащей соединение, имеющее формулу (S)-Ie, против жигалки коровьей малой на крупном рогатом скоте. Отбирали для исследования две группы по 15 коров и случайным образом распределяли в одну из двух групп. Коров в группе 1 не подвергали никакой обработке, а коровам в группе 2 вводили композицию длительного действия по настоящему изобретению, содержащую 10% (вес/об) соединения, имеющего формулу (S)-Ie, в носителе, содержащем 8% (вес/об) этанола в ПЭГ 400 (остальное количество). Композицию вводили коровам в группе 2 в дозировке 0,25 мл/50 кг веса тела. Каждое животное естественным образом заражали малой коровьей жигалкой и подсчитывали число мух в дни -2, 3, 7, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 37, 43, 45 и 48. В таблицах 2А и 2В ниже приведено число малых коровьих жигалок и % уменьшения их числа в группе, подвергавшейся обработке, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2А

Группа	Среднее арифметическое число малых коровьих жигалок и % уменьшения							
	День 3	День 7	День 10	День 13	День 16	День 20	День 23	День 27
Группа 1 (контроль)	254,3	136,0	78,3	60,0	104,7	83,0	53,3	59,3
Группа 2 ((S)-Ie)	26,7	35,0	16,0	22,0	44,7	36,0	3,7	22,7
% уменьшения	89,5	74,3	79,6	63,3	57,3	56,6	42,5	61,8

Таблица 2В

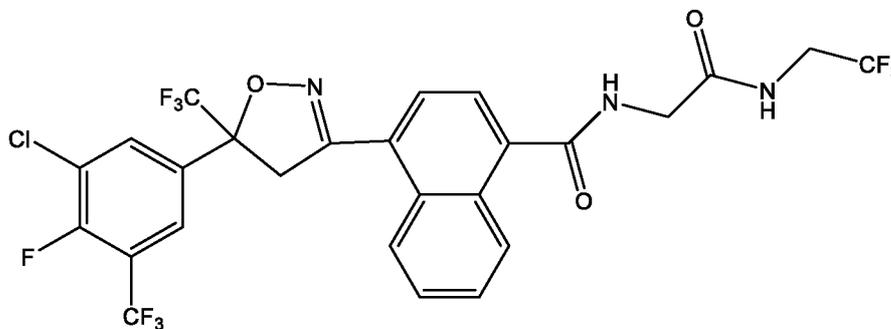
Группа	Среднее арифметическое число малых коровьих жигалок и % уменьшения					
	День 30	День 34	День 37	День 43	День 45	День 48
Группа 1 (контроль)	71,0	47,7	73,3	43,0	66,7	44,0
Группа 2 ((S)-Ie)	23,0	26,3	28,0	26,0	43,0	30,3
% уменьшения	67,6	44,8	61,8	39,5	35,5	31,1

\* \* \*

Несмотря на подробное описание различных вариантов осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что настоящее изобретение, описанное выше, не ограничивается частными деталями, приведенными в описании, поскольку возможны многие очевидные вариации без выхода за рамки сути и объема настоящего изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ветеринарная паразитицидная композиция, содержащая эффективное количество изоксазолинового действующего вещества, которое представляет собой соединение формулы (Ie):



(Ie)

или его фармацевтически или сельскохозяйственно приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель,

где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой единственный растворитель или смесь растворителей, выбранных из группы, включающей этанол, 1-пропанол, изопропанол, эфиры гликолей, жидкий ПЭГ, триглицерид, пропиленгликоль, глицерин, сложные эфиры глицерина, бензил бензоат, этилацетат, циклические карбонаты, 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметил изосорбид (DMI), диметилацетамид (DMA), диметилформаид (DMФА), капролактам, глицерин формаль, ацетон, диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этиллактат, бензил бензоат или их смесь.

2. Ветеринарная паразитицидная композиция по п. 1, где фармацевтически приемлемый носитель включает один или несколько растворителей, выбранных из группы, состоящей из жидкого ПЭГ, триглицерида, циклических карбонатов, глицерин формаль, и пропиленгликоля или их смеси.

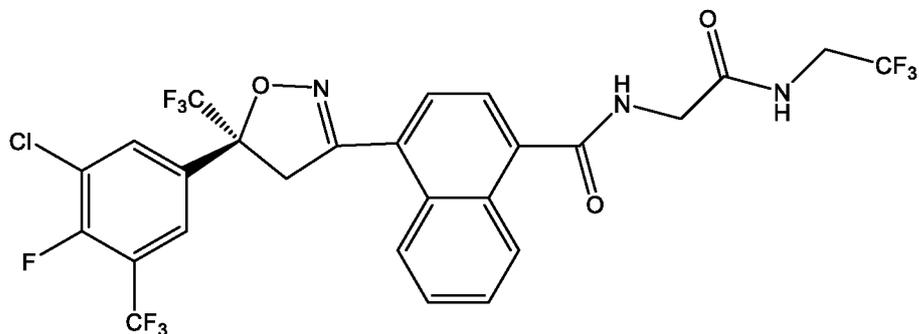
3. Ветеринарная паразитицидная композиция по п. 1 или п. 2, где жидкий ПЭГ выбран из группы, состоящей из ПЭГ 200, ПЭГ 300, и ПЭГ 400 или их смеси.

4. Ветеринарная паразитицидная композиция по любому из пп. 1-3, где триглицерид представляет собой триглицерид фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C<sub>8</sub> до C<sub>10</sub>.

5. Ветеринарная паразитицидная композиция по любому из пп. 1-3, где циклический карбонат выбран из группы, состоящей из этиленкарбоната и пропиленкарбоната или их смеси.

6. Ветеринарная паразитицидная композиция по п. 1, где изоксазолиновое действующее вещество обогащено энантиомером.

7. Ветеринарная паразитицидная композиция по любому из пп. 1 - 6, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (S)-Ie:



(S)-Ie.

8. Ветеринарная паразитицидная композиция по любому из пп. 1-7, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь растворителей.

9. Ветеринарная паразитицидная композиция по п. 8, где смесь растворителей включает глицерин формаль.

10. Ветеринарная паразитицидная композиция по п. 9, где смесь растворителей включает глицерин формаль и один или несколько растворителей, выбранных из группы, состоящей из жидкого ПЭГ, пропиленгликоля и глицерина.

11. Ветеринарная паразитицидная композиция по п. 10, где смесь растворителей включает глицерин формаль и один или несколько растворителей, выбранных из группы, состоящей из жидкого ПЭГ и пропиленгликоля.

12. Ветеринарная паразитицидная композиция по любому из пп. 1-7, где фармацевтически приемлемый носитель включает циклический карбонат.

13. Ветеринарная паразитицидная композиция по п. 12, где циклический карбонат представляет собой пропиленкарбонат.

14. Способ лечения и/или предотвращения заражения животного паразитами, включающий введение животному композиции по любому из пп. 1-13.

15. Применение композиции по любому из пп. 1-13 для лечения и/или профилактики заражения паразитами или инфекции паразитов у животного или на покровах животного.

16. Применение композиции по любому из пп. 1-13 для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики заражения паразитами или инфекции паразитов у животного или на покровах животного.

17. Способ по любому из пп. 14-16, где животное представляет собой собаку, кошку, мелкий рогатый скот или крупный рогатый скот.

18. Способ по любому из пп. 14-17, где паразиты представляют собой блох или клещей.

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MER 16-295PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/019239	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 24 February 2017 (24-02-2017)	(Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> ) 24 February 2016 (24-02-2016)
Applicant  MERIAL, INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 14 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed  
 a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b.  This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c.  With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3.  **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
 as suggested by the applicant  
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b.  none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2017/019239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. A01N43/80 C07D261/04 A01P7/04 A01P7/02 A01P3/00  
 A61K9/00 A61K47/00 A61K31/422  
 ADD.  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 A01N A61K C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2016/164487 A1 (MERIAL INC [US]) 13 October 2016 (2016-10-13) CAS-RN 2021230-37-3, 2021230-36-2 compounds (IIf),(S)-IIf claims 1,15,17,38 page 189, last paragraph page 190, line 5 - page 192, line 21 page 51, lines 1-8 page 52, line 20 - page 53, line 24 -----	1-41
X,P	WO 2016/138339 A1 (MERIAL INC [US]) 1 September 2016 (2016-09-01) claims 1,15,16,22,32 examples 3,6,7,12,13-19,22,23 page 60, last paragraph - page 61, paragraph 2 page 59, last paragraph - page 60, paragraph 2 ----- -/--	1-41

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search <b>8 May 2017</b>	Date of mailing of the international search report <b>24/05/2017</b>
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>Marie, Gérald</b>
--	--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/019239

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	JP 2016 145160 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 12 August 2016 (2016-08-12) abstract claims 1-4 paragraphs [0037] - [0042], [0065] - [0072]	1-41
X	----- WO 2011/157733 A2 (NOVARTIS AG [CH]; PERRET JEAN-LUC [CH]; BLASER DAVID [CH]; NANCHEN STE) 22 December 2011 (2011-12-22) claims 1-23 page 26, paragraph 1 page 30, paragraph 2 - page 31, paragraph 2 examples F8-F11, F13	1-15, 17-27, 30-41
X	----- WO 2007/079162 A1 (DU PONT [US]; LAHM GEORGE PHILIP [US]; SHOOP WESLEY LAWRENCE [US]; XU) 12 July 2007 (2007-07-12) cited in the application claims 1-28	1-10, 37-40
X	----- WO 2009/002809 A2 (DU PONT [US]; LAHM GEORGE PHILIP [US]; LONG JEFFREY KEITH [US]; XU MIN) 31 December 2008 (2008-12-31) cited in the application claims 1-30 page 132, line 20, paragraphs 2,3	1-15, 17-27, 30-41
X	----- WO 2013/119442 A1 (MERIAL LTD [US]) 15 August 2013 (2013-08-15) cited in the application claims 1-25	1-10, 37-40
X	----- WO 2014/189837 A1 (ZOETIS LLC [US]) 27 November 2014 (2014-11-27) cited in the application claims 1-15	41
X	----- WO 2013/039948 A1 (MERIAL LTD [US]; SOLL MARK D [US]; ROSENTEL JOSEPH K [US]; PATE JAMES) 21 March 2013 (2013-03-21) cited in the application Formulations 20, 21, 23-26 claims 1-21	11,41
X	----- WO 2014/039475 A1 (ZOETIS LLC [US]) 13 March 2014 (2014-03-13) cited in the application claim 12 page 20, lines 20-25	1-15, 17-27, 30-41
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/019239

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/075591 A1 (MERIAL LTD [US]; LE HIR DE FALOIS LOIC PATRICK [US]; LEE HYOUNG LK [US]) 23 June 2011 (2011-06-23) cited in the application claims 1-29 page 53, lines 19-27 page 54, last paragraph - page 55, paragraph 1 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2015/066277 A1 (MERIAL LTD [US]) 7 May 2015 (2015-05-07)  claims 1-19 page 107, lines 13-21 page 108, lines 21-33 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2012/120135 A1 (NOVARTIS AG [CH]; GAUVRY NOELLE [CH]; NANCHEN STEVE [CH]) 13 September 2012 (2012-09-13) cited in the application claims 1-18 page 24, paragraph 2 page 28, paragraph 6 page 29, last paragraph - page 30, paragraph 1 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2010/070068 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NANCHEN STEVE [CH]; GAUVRY NOELLE [FR]; GOEBEL THOMA) 24 June 2010 (2010-06-24) page 28, paragraph 2 page 32, paragraph 4 page 33, lines 17-25 claims 1-23 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2011/104089 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; SYNGENTA LTD [GB]; MULHOLLAND NICHOLA) 1 September 2011 (2011-09-01) cited in the application claim 19 page 56, line 32 - page 57, line 5 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2012/120399 A1 (PFIZER [US]; BILLEN DENIS [US]; CHUBB NATHAN ANTHONY LOGAN [US]; CURTI) 13 September 2012 (2012-09-13) cited in the application claims 1-23 page 67, lines 13-22 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2009/024541 A2 (INTERVET INT BV [NL]; HECKEROTH ANJA REGINA [DE]; LUTZ JUERGEN [DE]; M) 26 February 2009 (2009-02-26) cited in the application claims 1-32 paragraph [0219] -----	1-15, 17-27, 30-41
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/019239

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/149749 A1 (DU PONT [US]; CURRIE MARTIN JAMES [US]) 1 December 2011 (2011-12-01) cited in the application claims 1-7 page 49, paragraph 1-2 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	SUSANNE KILP ET AL: "Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration", PARASITES & VECTORS, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 7, no. 1, 85, 7 March 2014 (2014-03-07), pages 1-5, XP021179157, ISSN: 1756-3305, DOI: 10.1186/1756-3305-7-85 page 1, right-hand column, lines 6-11 abstract -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2015/048371 A1 (ZOETIS LLC [US]) 2 April 2015 (2015-04-02) claims 1-13 page 20, last paragraph - page 21, line 2 -----	41
X	WO 2012/017359 A1 (PFIZER [US]; CHUBB NATHAN A L [US]; CURTIS MICHAEL PAUL [US]; HOWSON W) 9 February 2012 (2012-02-09) claims 1-21 page 74, last paragraph - page 75, paragraph 1 page 75, lines 26-29 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2011/157748 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NANCHEN STEVE [CH]; GAUVRY NOELLE [CH]; GOEBEL THOMA) 22 December 2011 (2011-12-22) claims 1-18 page 29, lines 17-25 page 23, last paragraph - page 24, paragraph 1 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2012/107533 A1 (NOVARTIS AG [CH]; GAUVRY NOELLE [CH]; NANCHEN STEVE [CH]) 16 August 2012 (2012-08-16) claims 1-11 page 23, last paragraph - page 24, paragraph 1 page 29, last paragraph -----	1-15, 17-27, 30-41
X	WO 2013/078070 A1 (LILLY CO ELI [US]; ANACOR PHARMACEUTICALS INC [US]) 30 May 2013 (2013-05-30) claims 1-26 page 52, lines 19-25 -----	1-15, 17-27, 30-41
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2017/019239

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/154528 A2 (DU PONT [US]; LAHM GEORGE PHILIP [US]; WAGERLE TY [US]; XU MING [US]) 18 December 2008 (2008-12-18) cited in the application claims 1-8 page 114, last paragraph - page 115, paragraph 1 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	EP 2 172 448 A1 (NISSAN CHEMICAL IND LTD [JP]) 7 April 2010 (2010-04-07)  paragraph [0135] claims 1-14 -----	1-15, 17-27, 30-41
X	DATABASE WPI Week 200729 Thomson Scientific, London, GB; AN 2007-294920 XP002769912, -& JP 2007 016017 A (NISSAN CHEM IND LTD) 25 January 2007 (2007-01-25) abstract paragraph [0240] -----	1-15, 17-27, 30-41
X	EP 1 731 512 A1 (NISSAN CHEMICAL IND LTD [JP]) 13 December 2006 (2006-12-13)  paragraphs [0186] - [0192] claims 1-5,9-12 -----	1-15, 17-27, 30-41

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/019239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2016164487	A1	13-10-2016	US 2017020848 A1	26-01-2017
			UY 36610 A	31-10-2016
			WO 2016164487 A1	13-10-2016
-----				
WO 2016138339	A1	01-09-2016	US 2016256442 A1	08-09-2016
			UY 36570 A	31-10-2016
			WO 2016138339 A1	01-09-2016
-----				
JP 2016145160	A	12-08-2016	NONE	
-----				
WO 2011157733	A2	22-12-2011	CA 2800965 A1	22-12-2011
			CL 2012003516 A1	01-02-2013
			DK 178277 B1	26-10-2015
			EP 2582244 A2	24-04-2013
			US 2013095126 A1	18-04-2013
			WO 2011157733 A2	22-12-2011
-----				
WO 2007079162	A1	12-07-2007	AR 058896 A1	27-02-2008
			AT 496900 T	15-02-2011
			AU 2006332749 A1	12-07-2007
			BR PI0621171 A2	29-11-2011
			CA 2632694 A1	12-07-2007
			CN 101351456 A	21-01-2009
			CY 1111736 T1	07-10-2015
			DK 1973888 T3	16-05-2011
			EP 1973888 A1	01-10-2008
			ES 2358683 T3	12-05-2011
			HR P20110223 T1	30-06-2011
			IL 191512 A	30-07-2015
			JO 2668 B	17-06-2012
			JP 5242413 B2	24-07-2013
			JP 2009522282 A	11-06-2009
			KR 20080094015 A	22-10-2008
			KR 20120013453 A	14-02-2012
			LU 92512 I2	06-10-2014
			MA 30070 B1	01-12-2008
			MD 20080171 A	31-07-2009
			MY 149421 A	30-08-2013
			NZ 568026 A	29-10-2010
			PT 1973888 E	22-02-2011
			RS 51670 B	31-10-2011
			RS 20060699 A	07-08-2008
			SI 1973888 T1	30-06-2011
			TW I412322 B	21-10-2013
			US 2010234219 A1	16-09-2010
			US 2011263641 A1	27-10-2011
			US 2013029845 A1	31-01-2013
			US 2014038821 A1	06-02-2014
			US 2014249314 A1	04-09-2014
			UY 30069 A1	31-07-2007
			WO 2007079162 A1	12-07-2007
			ZA 200804384 B	26-08-2009
-----				
WO 2009002809	A2	31-12-2008	AR 067185 A1	30-09-2009
			AU 2008268614 A1	31-12-2008
			BR PI0810936 A2	23-12-2014
			CA 2684632 A1	31-12-2008
			CN 101765592 A	30-06-2010

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/019239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 2158188 A2	03-03-2010
		GT 200900321 A	25-03-2011
		IL 201671 A	28-05-2014
		JP 5467042 B2	09-04-2014
		JP 2010531883 A	30-09-2010
		KR 20100021533 A	24-02-2010
		MA 31444 B1	01-06-2010
		MY 156005 A	31-12-2015
		MY 158669 A	31-10-2016
		NZ 580396 A	29-07-2011
		RU 2010102224 A	10-08-2011
		TN 2009000488 A1	31-03-2011
		TW 200906810 A	16-02-2009
		UA 99822 C2	10-10-2012
		US 2010254959 A1	07-10-2010
		US 2013217736 A1	22-08-2013
		UY 31177 A1	30-01-2009
		WO 2009002809 A2	31-12-2008
-----			
WO 2013119442	A1	15-08-2013	AR 089910 A1
			AU 2013217633 A1
			AU 2017200362 A1
			CA 2863498 A1
			CL 2014002087 A1
			CL 2014003509 A1
			CN 104168900 A
			CO 7061080 A2
			CR 20140369 A
			DE 112013000869 T5
			DK 201670242 A1
			DO P2014000181 A
			EA 201400878 A1
			EP 2811998 A1
			EP 3061454 A1
			ES 2515015 A2
			GB 2514951 A
			HK 1199708 A1
			HR P20140841 A2
			KR 20140129145 A
			MA 35923 B1
			MD 20140093 A2
			NZ 628144 A
			PE 19072014 A1
			PH 12014501739 A1
			SE 1450995 A1
			SG 10201609030S A
			SG 11201404595T A
			TN 2014000336 A1
			TW 201336495 A
			US 2013203692 A1
			US 2015164864 A1
			US 2016143285 A1
			US 2016374994 A1
			UY 34617 A
			WO 2013119442 A1
-----			
WO 2014189837	A1	27-11-2014	AR 096346 A1
			EP 2999339 A1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/019239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		HK 1219623 A1	13-04-2017
		US 2016081986 A1	24-03-2016
		UY 35579 A	31-12-2014
		WO 2014189837 A1	27-11-2014
-----			
WO 2013039948	A1	21-03-2013	AR 087838 A1
			23-04-2014
			AU 2012308776 A1
			03-04-2014
			AU 2016202105 A1
			28-04-2016
			BR 112014005514 A2
			21-03-2017
			CA 2848317 A1
			21-03-2013
			CL 2014000601 A1
			10-10-2014
			CL 2015000630 A1
			17-07-2015
			CN 103957701 A
			30-07-2014
			CN 106474120 A
			08-03-2017
			CO 6910187 A2
			31-03-2014
			CR 20140117 A
			12-06-2014
			EA 201400340 A1
			29-08-2014
			EP 2755473 A1
			23-07-2014
			EP 3172964 A1
			31-05-2017
			IL 231358 A
			21-04-2016
			JP 2014527081 A
			09-10-2014
			KR 20140061530 A
			21-05-2014
			MA 35431 B1
			01-09-2014
			NZ 622466 A
			30-10-2015
			PE 22922014 A1
			10-01-2015
			SG 10201606670W A
			28-10-2016
			SG 11201400558Y A
			28-04-2014
			TW 201317219 A
			01-05-2013
			TW 201702235 A
			16-01-2017
			US 2013065846 A1
			14-03-2013
			US 2016051519 A1
			25-02-2016
			US 2017020849 A1
			26-01-2017
			WO 2013039948 A1
			21-03-2013
			ZA 201401672 B
			25-02-2015
-----			
WO 2014039475	A1	13-03-2014	AU 2013312882 A1
			26-02-2015
			CA 2882200 A1
			13-03-2014
			CN 104602529 A
			06-05-2015
			EP 2892347 A1
			15-07-2015
			JP 5978478 B2
			24-08-2016
			JP 2015529223 A
			05-10-2015
			KR 20150041648 A
			16-04-2015
			NZ 704627 A
			29-01-2016
			US 2015209355 A1
			30-07-2015
			WO 2014039475 A1
			13-03-2014
-----			
WO 2011075591	A1	23-06-2011	AP 3106 A
			31-01-2015
			AU 2010330843 A1
			19-07-2012
			CA 2784122 A1
			23-06-2011
			CN 102741247 A
			17-10-2012
			CO 6640203 A2
			22-03-2013
			CR 20120328 A
			16-08-2012
			DK 2513104 T3
			11-04-2016
			EA 201200904 A1
			30-01-2013
			EA 201401222 A1
			30-10-2015
			EP 2513104 A1
			24-10-2012
			EP 3078664 A1
			12-10-2016
			ES 2569486 T3
			11-05-2016

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/019239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		HK 1172612 A1	18-11-2016	
		HR P20160677 T1	15-07-2016	
		IL 220281 A	24-09-2015	
		JP 5844275 B2	13-01-2016	
		JP 2013514978 A	02-05-2013	
		KR 20120104608 A	21-09-2012	
		MX 336189 B	11-01-2016	
		NZ 600922 A	25-10-2013	
		PT 2513104 E	03-06-2016	
		RU 2012130140 A	27-01-2014	
		SG 181679 A1	30-07-2012	
		SI 2513104 T1	29-07-2016	
		SM T201600181 B	31-08-2016	
		UA 108219 C2	10-04-2015	
		US 2011152312 A1	23-06-2011	
		US 2014315794 A1	23-10-2014	
		US 2015183785 A1	02-07-2015	
		US 2017022197 A1	26-01-2017	
		WO 2011075591 A1	23-06-2011	
		ZA 201204370 B	27-02-2013	
-----				
WO 2015066277	A1	07-05-2015	AU 2014342241 A1	02-06-2016
			CA 2929234 A1	07-05-2015
			CN 105873925 A	17-08-2016
			EA 201690910 A1	31-10-2016
			EP 3063144 A1	07-09-2016
			JP 2016537415 A	01-12-2016
			KR 20160079070 A	05-07-2016
			SG 11201603430X A	30-05-2016
			TW 201605830 A	16-02-2016
			US 2015126523 A1	07-05-2015
			UY 35810 A	29-05-2015
			WO 2015066277 A1	07-05-2015
-----				
WO 2012120135	A1	13-09-2012	AR 085657 A1	16-10-2013
			AU 2012224521 A1	05-09-2013
			CA 2829149 A1	13-09-2012
			CN 103502246 A	08-01-2014
			CO 6801794 A2	29-11-2013
			EP 2683713 A1	15-01-2014
			ES 2542409 T3	05-08-2015
			JP 2014507459 A	27-03-2014
			NZ 614662 A	26-06-2015
			RU 2013145304 A	20-04-2015
			US 2013345221 A1	26-12-2013
			WO 2012120135 A1	13-09-2012
			ZA 201306175 B	30-04-2014
-----				
WO 2010070068	A2	24-06-2010	AR 074790 A1	09-02-2011
			AU 2009327079 A1	24-06-2010
			BR PI0923009 A2	11-08-2015
			CA 2747354 A1	24-06-2010
			CN 102256971 A	23-11-2011
			CO 6341475 A2	21-11-2011
			DK 2379537 T3	17-12-2012
			EP 2379537 A2	26-10-2011
			ES 2395704 T3	14-02-2013
			JP 5608676 B2	15-10-2014

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/019239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2012512838 A	07-06-2012
		NZ 593135 A	26-04-2013
		PT 2379537 E	27-12-2012
		TW 201024289 A	01-07-2010
		US 2011245239 A1	06-10-2011
		US 2013131053 A1	23-05-2013
		US 2014120147 A1	01-05-2014
		WO 2010070068 A2	24-06-2010
		ZA 201103780 B	25-01-2012
-----			
WO 2011104089	A1	01-09-2011	AU 2011220041 A1
			BR 112012020983 A2
			CA 2790963 A1
			CL 2012002345 A1
			CN 102822168 A
			EA 201201179 A1
			EP 2539335 A1
			JP 2013520456 A
			KR 20120133401 A
			US 2014206633 A1
			UY 33249 A
			WO 2011104089 A1
			ZA 201206095 B
-----			
WO 2012120399	A1	13-09-2012	AR 085649 A1
			AU 2012226475 A1
			BR 112013023068 A2
			CA 2828397 A1
			CN 103517907 A
			CO 6761337 A2
			EP 2683723 A1
			ES 2585555 T3
			HR P20160601 T1
			HU E029810 T2
			JP 5806743 B2
			JP 2014508773 A
			KR 20140017590 A
			NZ 614547 A
			PT 2683723 T
			RU 2013139630 A
			SI 2683723 T1
			US 2012232026 A1
			UY 33943 A
			WO 2012120399 A1
-----			
WO 2009024541	A2	26-02-2009	AU 2008290581 A1
			AU 2013207639 B2
			CA 2694919 A1
			CN 101778566 A
			CN 103705509 A
			DK 2190289 T3
			EP 2190289 A2
			EP 2545777 A1
			ES 2417157 T3
			HK 1143037 A1
			JP 5411135 B2
			JP 6014006 B2
			JP 2010536733 A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/019239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2014097982 A	29-05-2014
		JP 2016147888 A	18-08-2016
		KR 20100057066 A	28-05-2010
		KR 20160032278 A	23-03-2016
		KR 20170041281 A	14-04-2017
		NO 2016018 I1	17-10-2016
		NZ 583045 A	29-06-2012
		NZ 599797 A	30-08-2013
		PT 2190289 E	22-08-2013
		RU 2010109901 A	27-09-2011
		RU 2013107094 A	27-08-2014
		TW 200924649 A	16-06-2009
		US 2011059988 A1	10-03-2011
		US 2015111936 A1	23-04-2015
		US 2016332975 A1	17-11-2016
		WO 2009024541 A2	26-02-2009
		ZA 201203080 B	27-12-2012
-----			
WO 2011149749	A1	01-12-2011	AR 081226 A1
			AU 2011258621 A1
			BR 112012030151 A2
			CA 2799963 A1
			CL 2012003272 A1
			CN 102947278 A
			DK 2576523 T3
			EP 2576523 A1
			ES 2566402 T3
			GT 201200316 A
			HK 1183875 A1
			HR P20160355 T1
			HU E028501 T2
			IL 223002 A
			JP 5933530 B2
			JP 2013528177 A
			KR 20130124458 A
			KR 20170015549 A
			MA 34247 B1
			MD 20120125 A2
			MY 156670 A
			NZ 603584 A
			RU 2012157267 A
			SI 2576523 T1
			UA 108881 C2
			US 2013137735 A1
			UY 33397 A
			WO 2011149749 A1
			ZA 201208760 B
-----			
WO 2015048371	A1	02-04-2015	AU 2014324837 A1
			CA 2924537 A1
			CN 105579029 A
			EP 3052080 A1
			JP 2016536272 A
			US 2016235720 A1
			WO 2015048371 A1
-----			
WO 2012017359	A1	09-02-2012	AR 082562 A1
			AU 2011287323 A1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/019239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		BR 112013002871 A2	04-04-2017
		CA 2807005 A1	09-02-2012
		CL 2013000352 A1	23-09-2013
		CN 103270036 A	28-08-2013
		CO 6680631 A2	31-05-2013
		EP 2601190 A1	12-06-2013
		HK 1184780 A1	10-06-2016
		JP 5409968 B2	05-02-2014
		JP 2013532719 A	19-08-2013
		KR 20130062333 A	12-06-2013
		NZ 606194 A	20-12-2013
		RU 2013104027 A	10-09-2014
		US 2012035122 A1	09-02-2012
		UY 33545 A	29-02-2012
		WO 2012017359 A1	09-02-2012
-----			
WO 2011157748	A1	22-12-2011	AR 081998 A1
			AU 2011267113 A1
			CA 2800967 A1
			CN 102947296 A
			EP 2582696 A1
			JP 2013530176 A
			US 2013096124 A1
			UY 33403 A
			WO 2011157748 A1
			ZA 201209024 B
-----			
WO 2012107533	A1	16-08-2012	AR 085354 A1
			AU 2012215440 A1
			BR 112013020520 A2
			CA 2826067 A1
			CN 103347880 A
			CO 6731114 A2
			EP 2673273 A1
			JP 2014505089 A
			NZ 613191 A
			RU 2013141413 A
			TW 201309683 A
			US 2013324538 A1
			US 2016024062 A1
			WO 2012107533 A1
			ZA 201305226 B
-----			
WO 2013078070	A1	30-05-2013	AR 088668 A1
			AU 2012327230 A1
			CN 104039149 A
			EP 2782448 A1
			JP 6117815 B2
			JP 2014534259 A
			TW 201333021 A
			US 2013131016 A1
			US 2015025038 A1
			US 2016000813 A1
			WO 2013078070 A1
-----			
WO 2008154528	A2	18-12-2008	AU 2008261793 A1
			CA 2684671 A1
			CN 101815706 A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/019239

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 2155701 A2	24-02-2010
		ES 2445651 T3	04-03-2014
		HK 1141531 A1	22-08-2014
		JP 5473906 B2	16-04-2014
		JP 2010529989 A	02-09-2010
		US 2010179195 A1	15-07-2010
		US 2014127165 A1	08-05-2014
		WO 2008154528 A2	18-12-2008
-----			
EP 2172448	A1	07-04-2010	EP 2172448 A1
			JP 5316808 B2
			US 2010144808 A1
			WO 2009005015 A1
-----			
JP 2007016017	A	25-01-2007	JP 5051340 B2
			JP 2007016017 A
-----			
EP 1731512	A1	13-12-2006	AU 2005219788 A1
			AU 2010212450 A1
			BR PI0508140 A
			CA 2558848 A1
			CN 1930136 A
			CN 101768129 A
			CN 102532048 A
			CN 102558082 A
			CY 1115818 T1
			DK 1731512 T3
			EA 200601639 A1
			EA 200900197 A1
			EP 1731512 A1
			ES 2526614 T3
			HR P20141241 T1
			IL 177949 A
			JP 4883296 B2
			JP 5321856 B2
			JP 2012006944 A
			KR 20070010145 A
			KR 20110132638 A
			LU 92672 I2
			NL 300721 I1
			PT 1731512 E
			SI 1731512 T1
			TW I355896 B
			US 2007066617 A1
			US 2009312330 A1
			US 2011251398 A1
			US 2012172615 A1
			US 2013296559 A1
			US 2015105398 A1
			US 2017065565 A1
			WO 2005085216 A1
-----			