

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035993

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.10

(21) Номер заявки
201791910

(22) Дата подачи заявки
2016.02.26

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

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

(31) 62/121,350

(32) 2015.02.26

(33) US

(43) 2017.12.29

(86) PCT/US2016/019688

(87) WO 2016/138339 2016.09.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРИАЛ, ИНК. (US)

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

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

(56) US-A1-2013095126
US-A1-2013345221
US-A1-2013324538
US-A1-2011245274
US-A1-2013137735
US-A1-2010254959
WO-A1-2014039475
WO-A1-2011075591
US-A1-2013131016
CN-A-103720652
CN-A-103705455
CN-A-103705454
CN-A-103705453
CN-A-103705452
CN-B-103230364
CN-A-101548945

AMIT ALEXANDER ET AL.:
"Poly(ethylene glycol)-poly(lactic-co-glycolic acid)
based thermosensitive injectable hydrogels
for biomedical applications", JOURNAL OF
CONTROLLED RELEASE, vol. 172, no. 3,
1 December 2013 (2013-12-01), pages 715-729,
XP055281551, NL ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/
j.jconrel.2013.10.006 page 718, right-hand column,
last paragraph - page 720, left-hand column, line 36

CN-A-103768014
WO-A1-03017976

HATEFI A. ET AL.: "Biodegradable injectable
in situ forming drug delivery systems", JOURNAL
OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER,
AMSTERDAM, NL, vol. 80, no. 1-3, 23 April
2002 (2002-04-23), pages 9-28, XP004348621, ISSN:
0168-3659, DOI: 10.1016/S0168-3659(02)00008-1
abstract page 18, right-hand column, paragraph 2 -page
20, right-hand column, paragraph 2

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

B1

035993

035993 B1

Область техники, к которой относится изобретение

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

Предшествующий уровень техники

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

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

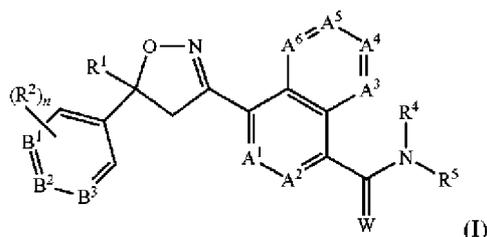
Блохи являются проблемой, потому что они не только отрицательно воздействуют на здоровье животного или человека, но также вызывают большой психологический стресс. Более того, блохи также передают животным и людям патогенные агенты, такие как ленточный червь (*Dipylidium caninum*).

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 инфеcтациям. Например, крупный рогатый скот может стать жертвой большого числа паразитов. Доминирующим паразитом крупного рогатого скота в некоторых регионах являются паразитиформные клещи рода *Rhipicephalus*, особенно относящиеся к виду *microplus* (клещ кольчатый), *decoloratus* и *annulatus*. Паразитиформные клещи, такие как *Rhipicephalus microplus* (ранее обозначаемые как *Boophilus microplus*), с трудом поддаются контролю, так как они откладывают яйца на пастбищах для сельскохозяйственных животных. Данный вид паразитиформных клещей считается клещом с одним хозяином и в незрелых и взрослых стадиях находится на одном животном до тех пор, пока самка не 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 эндопаразитических инфекций, включая, например, гельминтоз, вызванных паразитическими червями, классифицированными как цестоды (ленточные черви), нематоды (круглые черви) и трематоды (плоские черви или сосальщики). Эти паразиты негативно влияют на питание животного и наносят большой экономический урон при выращивании свиней, овец, лошадей и крупного рогатого скота, а также негативно влияют на домашних животных и домашнюю птицу. Другие паразиты, которые встречаются в желудочно-кишечном тракте животных и людей, включают *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* и паразитов, которые обнаруживаются в кровеносных сосудах или других тканях и органах, включая филлярийных червей и дополнительные кишечные стадии *Strongyloides*, *Toxocara* и *Trichinella*.

Недавно было показано, что изоксазол- и изоксазолинсодержащие соединения эффективны против паразитов, которые поражают животных. Например, в патенте США 7964204 (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, US 7951828 & US 7662972, 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 8410153; 7947171; 8618126; 8466115; 8383659; 8853186; 7951828 и 7662972 (все полностью включены в настоящий текст посредством ссылки) описаны различные другие паразитицидные изоксазолиновые соединения. Другие опубликованные заявки на патент, в которых описаны различные другие паразитицидные изоксазолиновые соединения и содержащие их препараты, включают WO 2007/079162 A1, WO 2008/154528 A1, WO 2009/002809 A2, WO 2011/149749 A1, WO 2013/078070, WO 2014/439475 A1, US 8466115, WO 2012/120399, WO 2014/039484, WO 2014/189837 (Zoetis) и WO 2012/20135 A1 (Novartis). В WO 2012/089623 описаны изоксазолиновые препараты для наружного местного применения, содержащие гликофурил. В WO 2013/039948 A1 описаны ветеринарные композиции для наружного применения, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество, а в WO 2013/119442 A1 описаны пероральные ветеринарные композиции, такие как мягкие жевательные композиции, которые содержат по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество. Все перечисленные выше публикации полностью включены в настоящий текст посредством ссылки.

Помимо дозированных форм для наружного и перорального применения иногда возможно ввести действующие вещества в состав препаратов длительного действия, в зависимости от, например, физико-химических свойств индивидуального действующего вещества; такие свойства включают, например, растворимость, биодоступность и т.д. Например, в патентах США 6733767 и 8362086 (оба полностью включены в настоящий текст посредством ссылки) описаны инъекционные препараты длительного действия, содержащие биоактивные вещества, такие как, например, авермектин или милбемицин, и биологически приемлемый полимер.

Несмотря на известные композиции, содержащие изоксазолиновые действующие вещества в отдельности или в комбинации с другими действующими веществами, описанные в приведенных выше документах, существует потребность в ветеринарных композициях и способах с улучшенной эффективностью, биодоступностью и спектром действия для защиты животных от эндопаразитов и/или эктопаразитов. Более конкретно, существует потребность в разработке инъекционного препарата длительного действия, содержащего изоксазолиновое соединение, которое имеет хорошую биодоступность и характеризуется меньшим раздражением в месте инъекции, в то же время сохраняя эффективность против паразитов (например, блохи и клещи) в течение длительного времени (например, от трех до шести месяцев, или дольше).

Включение посредством ссылки

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

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

Краткое описание изобретения

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

растворителем и не считаются фармацевтически приемлемым полимером.

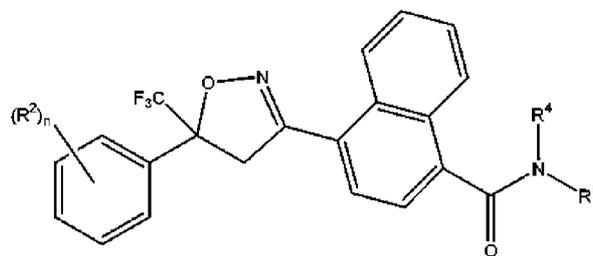
Согласно настоящему изобретению было обнаружено, что препараты по настоящему изобретению в целом показывают желаемую биодоступность и длительность действия, в то же время вызывая минимальное раздражение в месте инъекции. Описанные композиции имеют также желаемый профиль безопасности в отношении теплокровных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

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

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

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

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъеклируемые препараты длительного действия, содержащие противопаразитарно эффективные количества по меньшей мере одного изоксазолина, имеющего приведенную ниже формулу (Ib), в комбинации с фармацевтически или ветеринарно-приемлемым жидким носителем, где переменные R^2 , R^4 , R^5 и n имеют указанные в настоящем тексте значения



(Ib)

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

В других вариантах осуществления инъеклируемые препараты длительного действия содержат по меньшей мере один макроциклический лактон, включая (но не ограничиваясь только ими) авермектины или милбемицины. В некоторых вариантах осуществления авермектины или милбемицины представляют собой эприномектин, ивермектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим или моксидектин.

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

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

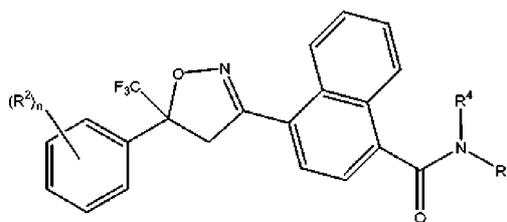
В настоящем изобретении описаны также способы и применение для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, включающие введение животному, нуждающемуся в этом, препарата длительного действия, содержащего противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового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

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты длительного действия для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения и эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного действующего вещества системного действия, полоксамер и сорастворитель, где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

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

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

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, который имеет формулу (Ib)



(Ib)

или его фармацевтически приемлемой соли,

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

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

R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или больше заместителями R^7 ;

R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил (например, $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$); и n равно 0, 1 или 2;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий при комнатной температуре (20-25°C) полоксамер; и

с) по меньшей мере один полярный органический сорастворитель, который смешивается с водой,

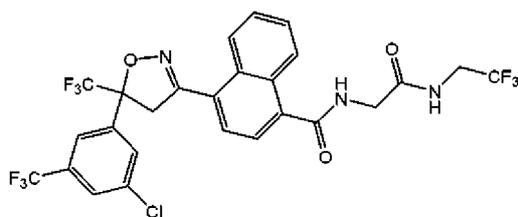
где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

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

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

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

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



(Ia)

или его фармацевтически приемлемой соли,

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

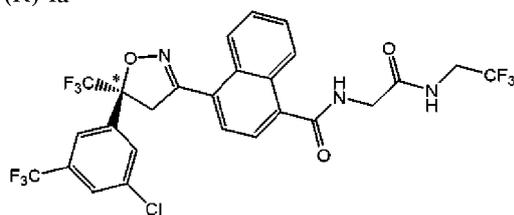
с) по меньшей мере один сорастворитель;

где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

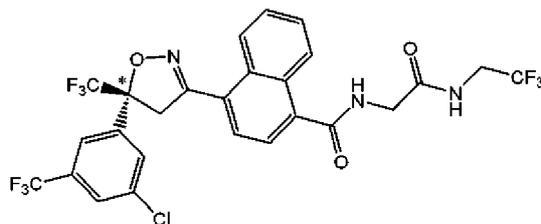
Соединения, имеющие формулу (Ia), могут существовать в виде стереоизомеров, когда присутствует хиральный центр, и эти индивидуальные стереоизомеры охватываются структурными формулами, изображенными в настоящем тексте. Поэтому в другом варианте осуществления инъекционные препараты длительного действия по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, имеющего формулу (Ia), который обогащен одним энантиомером, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления соединения, имеющие формулу (Ia), присутствующие в композициях по настоящему изобретению, обогащены одним энантиомером ((S)- или (R)-конфигурации) в соотношении вес/вес по меньшей мере 1,5, по меньшей мере 2, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 10. В другом варианте осуществления соединения, имеющие формулу (Ia), присутствующие в композициях по настоящему изобретению, представляют собой практически чистые энантиомеры.

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

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



(S)-Ia



(R)-Ia

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

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

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

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

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

Настоящее изобретение включает рацемические смеси, например равные количества энантиомеров изоксазолиновых соединений, имеющих формулы (Ia). Настоящее изобретение включает соединения, имеющие формулу (Ia), формулу (Ib), которые обогащены одним энантиомером, в сравнении с рацемической смесью. Также включены в настоящее изобретение практически чистые энантиомеры соединений, имеющих формулу (Ia), формулу (Ib).

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

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

Следует понимать, что помимо соединений, имеющих формулу (Ia), другие изоксазолиновые соединения, имеющие формулу (Ib), тоже будут иметь по меньшей мере два возможных энантиомера как результат присутствия четвертичного атома углерода в изоксазолиновом кольце. Кроме того, некоторые соединения могут содержать другие хиральные центры в одном или больше заместителях.

В одном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит соединение, имеющее формулу (Ia), которое существенно обогащено одним энантиомером. Под термином "сущест-

венно обогащено" подразумевается, что соотношение вес/вес составляет по меньшей мере примерно 1,5 к 1 или выше, в пользу целевого энантиомера. В другом варианте осуществления инъектируемые композиции длительного действия по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (Ia), которое существенно обогащено (S)-энантиомером.

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

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 5 до примерно 30% (вес./об.) изоксазолинового действующего вещества. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от примерно 5 до примерно 20% (вес./об.) изоксазолинового действующего вещества. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 15 до примерно 30% (вес./об.) изоксазолинового соединения.

В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 5 до примерно 40% (вес./об.) или от примерно 5 до примерно 35% (вес./об.) соразтворителя или смеси соразтворителей.

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

а) примерно 15-30% (вес./об.) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных выше в вариантах осуществления (например, соединения формулы Ia-Ib);

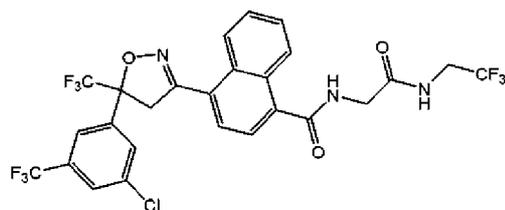
б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер, который является жидким при комнатной температуре (20-25°C);

с) примерно от 5 до 40% (вес./об.) соразтворителя или смеси соразтворителей, который представляет собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;

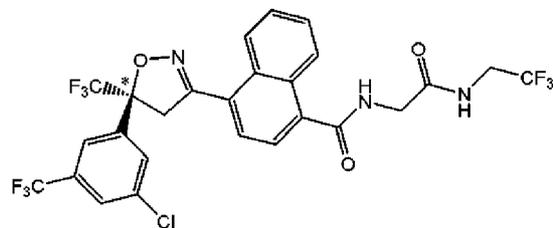
где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанной инъектируемой композиции длительного действия, представляет собой полуксамер, и где полуксамер присутствует в композиции в количестве, дополняющем общий состав композиции до 100%.

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

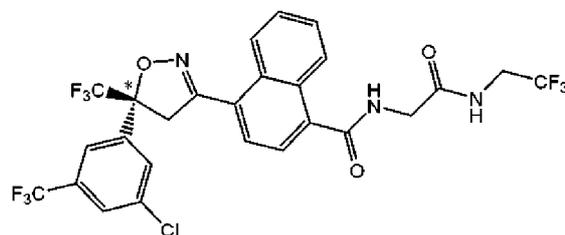
а) примерно 10-30% (вес./об.) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных выше в вариантах осуществления (например, соединения, имеющие формулы Ia), такое как соединение, имеющее формулу



(Ia)



(S)-(Ia)



(R)-(Ia)

или его фармацевтически приемлемой соли,

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полоксамер;

с) примерно от 5 до примерно 40% (вес./об.) соразтворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола, изопропанола, жидкого полиэтиленгликоля (например, PEG-400), или смеси любых из перечисленных компонентов;

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

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

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

b) полоксамер;

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

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

Определения

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

Термин "животное" применяется в настоящем тексте для включения всех млекопитающих, птиц и рыб, а также включает всех позвоночных животных. Животные включают (но не ограничиваются только ими) кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, коров, оленей, коз, лошадей, лам, свиней, овец и яков.

Они также включают отдельное животное на всех стадиях развития, включая эмбриональную и внутриутробную стадии. В некоторых вариантах осуществления "животное" означает животных, не являющихся людьми.

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

Термин "алкил" относится к насыщенным линейным, разветвленным, циклическим, первичным, вторичным или третичным углеводородам, включая углеводороды, содержащие от 1 до 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы включают C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 или C_1 - C_4 алкильные группы. Примеры C_1 - C_{10} -алкилов включают (но не ограничиваются только ими) метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, гептил, октил, 2-этилгексил, нонил и децил и их изомеры. 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", которые охватываются термином "алкил", 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, ацилосигруппы, аминогруппы, алкил- или диалкиламиногруппы, амидо, ариламиногруппы, алкоксигруппы, арилоксигруппы, нитро, циано, азидо, тиола, имино, сульфокислоты, сульфата, сульфонила, сульфанила, сульфонила, 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 and Sons, Third Edition, 1999, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

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

Термин "алкенил" относится к линейным и разветвленным углеродным цепям, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления алкенильные группы могут включать C_2 - C_{20} -алкенильные группы. В других вариантах осуществления "алкенил" включает C_2 - C_{12} , C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 или C_2 - C_4 -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_2 - C_{10} -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 C_1 - C_6 -алкокси включают (но не ограничиваются только ими) метокси, этокси, C_2H_5 - CH_2O -, $(CH_3)_2CHO$ -, н-бутокси, C_2H_5 - $CH(CH_3)O$ -, $(CH_3)_2CH-CH_2O$ -, $(CH_3)_3CO$ -, н-пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, н-гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокси, 1,2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-этилбутокси, 2-этилбутокси, 1,1,2-триметилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-этил-1-метилпропокси, 1-этил-2-метилпропокси и т.п.

Термин "алкилтио" относится к группе алкил-S-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термины "галогеналкилтио", "циклоалкилтио" и т.п. относятся к группам галогеналкил-S- и циклоалкил-S-, где галогеналкил и циклоалкил имеют указанные выше значения.

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

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

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

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

Термин "арил" относится к одновалентной карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, имеющей один цикл или несколько конденсированных циклов. В некоторых вариантах осуществления арильные группы включают C_6 - C_{10} -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, цианогруппа, нитрогруппа, гидроксигруппа, меркаптогруппа, аминогруппа, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкоксигруппа, алкенилоксигруппа, алкинилоксигруппа, галогеналкоксигруппа, галогеналкенилоксигруппа, галогеналкинилоксигруппа, циклоалкоксигруппа, циклоалкенилоксигруппа, галогенциклоалкоксигруппа, галогенциклоалкенилоксигруппа, алкилтиогруппа, галогеналкилтиогруппа, циклоалкилтиогруппа, галогенциклоалкилтиогруппа, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, галогеналкилсульфинил, галогеналкенилсульфинил, галогеналкинилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, галогеналкил-сульфонил, галогеналкенилсульфонил, галогеналкинилсульфонил, алкиламиногруппа, алкениламиногруппа, алкиниламиногруппа, ди(алкил)аминогруппа, ди(алкенил)аминогруппа, ди(алкинил)аминогруппа или триалкилсилил.

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

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

Термины "гетероцикл", "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, пиазолил, оксетанил, пиазолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиазинил, 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, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромолил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-б]пиридинил) или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксохиназолинил), тетрагидрохиназолинил 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 $(-CH_2Cl)$, дихлорметил $(-CHCl_2)$, трихлорметил $(-CCl_3)$).

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* (зитомер).

Стереоизомеры и полиморфные формы.

Специалистам в данной области понятно, что некоторые соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут существовать и быть выделенными в виде оптически активных и рацемических форм. Соединения, имеющие один или более хиральных центров, такие как описанные выше со-

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

Кроме того, соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут существовать в виде гидратов или сольватов, в которых определенные стехиометрические количества воды или растворителя ассоциированы с молекулой в кристаллической форме. Композиции по настоящему изобретению могут включать гидраты и сольваты действующих веществ. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению могут включать до 15%, до 20% 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_1 - C_{20} алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно замещены галогенами или гидроксильными группами, или C_6 - C_{12} ароматические карбоновые кислоты. Примерами таких кислот являются угольная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, изопропионовая кислота, валериановая кислота, α -гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота и молочная кислота, хлоруксусная кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота и салициловая кислота. Примеры дикарбоновых кислот включают щавелевую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту и малеиновую кислоту. Примером трикарбоновой кислоты является лимонная кислота. Жирные кислоты включают все фармацевтически приемлемые насыщенные или ненасыщенные алифатические или ароматические карбоновые кислоты, содержащие от 4 до 24 атомов углерода. Примеры включают масляную кислоту, изомасляную кислоту, втор-бутановую кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту и фенилстеариновую кислоту. Другие кислоты включают глюконовую кислоту, глюконогептоновую 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 (NH_4^+), соли алкил- и диалкиламмония и соли с циклическими аминами, такие как соли морфолина и пиперидина.

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

Макроциклические лактоны включают (но не ограничиваются только ими) авермектины и аналоги авермектинов, такие как абамектин, димадектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин и ML-1,694,554, и милбемицины и аналоги милбемицинов, такие

как милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим, оксидектин 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 6426333; 6482425; 6962713 и 6998131 (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 M.H. Fischer и H. Mrozik, William C. Campbell, опубликованную Springer Verlag, или Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Относительно дорамектина можно проконсультироваться в "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Относительно милбемицинов, можно сделать ссылку, среди прочего, на Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins и Milbemectins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis Of Milbemectins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, патенты США №№ 4134973 и EP 0677054.

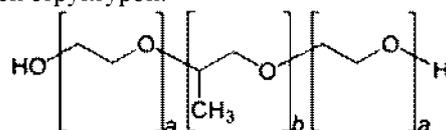
Макроциклические лактоны представляют собой природные соединения или их полусинтетические производные. Структуры авермектинов и милбемицинов близкородственны, например, у них есть общий сложный 16-членный макроциклический лактоновый цикл. Природные авермектины описаны в патенте США № 4310519, а 22,23-дигидроавермектиновые соединения описаны в патенте США № 4199569 (оба включены в настоящий текст посредством ссылки). Также следует упомянуть, среди прочих, патенты США №№ 4468390, 5824653, EP 0007812 A1, патент Великобритании 1390336, EP 0002916 и патент Новой Зеландии № 237086. Природные милбемицины описаны в патенте США № 3950360, а также в разных ссылках, процитированных в "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектин описан в "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263-286, (2003). Полусинтетические производные вышеперечисленных классов соединений хорошо известны в данной области и описаны, например, в патентах США №№ 5077308, 4859657, 4963582, 4855317, 4871719, 4874749, 4427663, 4310519, 4199569, 5055596, 4973711, 4978677, 4920148 и EP 0667054.

В целом, дополнительное действующее вещество включено в препараты длительного действия по настоящему изобретению в количестве от примерно 0,1 мкг до примерно 1000 мг. Более часто дополнительное действующее вещество может входить в состав в количестве от примерно 10 мкг до примерно 500 мг, от примерно 1 до примерно 300 мг, от примерно 10 до примерно 200 мг или от примерно 10 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 до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,1 до примерно 20 мг/кг или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг веса животного. В других вариантах осуществления дополнительное действующее вещество может присутствовать в дозировке от примерно 5 до примерно 200 мкг/кг, или от примерно 0,1 до примерно 1 мг/кг веса животного. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, дополнительное действующее вещество присутствует в дозировке от примерно 0,5 до примерно 50 мг/кг.

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

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



где а представляет собой целое число от 2 до 130, и b представляет собой целое число от 15 до 67 (см. US 3740421). Полоксамеры доступны из коммерческих источников, таких как BASF и Croda. Примером поллоксамера является P-124, который является твердым при комнатной температуре. В одном варианте осуществления поллоксамер P-124 имеет значение a=12 и b=20. Другие поллоксамеры 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 P-407 (a=101 и b=56).

Фармацевтически приемлемые полимеры, отличные от полоксамеров, специально исключены из описанных в настоящем тексте инновационных препаратов длительного действия. В контексте настоящей заявки на патент жидкие полиэтиленгликоли, которые работают в контексте настоящего изобретения как соразтворители, не считаются или не рассматриваются как фармацевтически приемлемые полимеры, поэтому их включение в состав разрешается. Таким образом, в состав препаратов длительного действия по настоящему изобретению могут входить жидкие полиэтиленгликоли. Примеры фармацевтически приемлемых полимеров, которые специально исключены из описанных в настоящем тексте инновационных препаратов длительного действия, включают полилактиды, полигликолиды, поликапролактоны, полиангидриды, полиамиды, полиуретаны, полиэфирамиды, полиортоэфиры, полидиоксаноны, полиацетали, поликетали, поликарбонаты, полиортокарбонаты, полифосфазены, полигидроксibuтираты, полигидроксивалераты, полиалкиленоксиды, полиалкиленсукцинаты, поли(яблочная кислота), поли(аминокислоты), поли(метилвиниловый эфир), поли(малеиновый ангидрид), хитин, хитозан и сополимеры, терполимеры или их комбинации или смеси, включающие сополимеры полилактидов, поликапролактонов, полигликолидов (например, поли(лактид-со-гликолид)).

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

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

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиции по настоящему изобретению включают несмешивающиеся с водой соразтворители. Неограничивающие примеры таких соразтворителей включают триацетин, липиды, триглицериды, включая среднецепочечные триглицериды, такие как C₈-C₁₀-триглицериды, такие как каприк/каприлик триглицериды, производные пропиленгликоля (например, пропиленгликоль монолаурат), каприлокапроил полиоксил-8 глицириды (Labrasol) (неионный диспергируемый в воде сурфактант), изопропил мирилат или смесь по меньшей мере двух из перечисленных соразтворителей.

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

В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению может включать нейтральные масла в качестве соразтворителя. Нейтральные масла представляют собой триглицериды фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C₈ до C₁₀. Два коммерчески доступных продукта известны как MIGLYOL®810 и MIGLYOL®812. В другом варианте осуществления нейтральное масло представляет собой триглицериды фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C₈ до C₁₀ в комбинации с линолевой кислотой (около 4-5%). Коммерчески доступный продукт известен как MIGLYOL®818. В другом варианте осуществления нейтральное масло представляет собой эфир глицерина и фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C₈ до C₁₀ в комбинации с янтарной кислотой. Коммерчески доступный продукт известен как MIGLYOL®829. В другом варианте осуществления нейтральное масло может представлять собой диэфир пропиленгликоля и фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C₈ до C₁₀ в комбинации с янтарной кислотой. Коммерчески доступный продукт известен как MIGLYOL®840 (пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат). В другом варианте осуществления соразтворитель может представлять собой смесь двух или больше нейтральных масел.

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 пример-

но 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 до примерно 500 мг, от примерно 30 до примерно 200 мг или от примерно 50 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 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 до примерно 500 мг.

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

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

Способы лечения.

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описаны способы лечения или предотвращения паразитарной инфекции или заражения у домашних животных, включающие введение животному инъекцируемого препарата длительного действия, содержащего эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества. Эктопаразиты, в отношении которых эффективны способы и композиции по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) блох, клещей, зудней, комаров, мух и вшей. В некоторых вариантах осуществления, когда препараты по настоящему изобретению включают одно или больше дополнительных действующих веществ, которые активны в отношении внутренних паразитов, описанные композиции и способы по настоящему изобретению могут также обладать активностью в отношении эндопаразитов, включая (но не ограничиваясь только ими) цестоды, нематоды, анкилостомы и круглые черви из пищеварительного тракта животных и человека.

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

В другом варианте осуществления лечения от эктопаразитов эктопаразиты принадлежат к родам *Stenocephalides*, *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 (*Stenocephalides felis*, *Stenocephalides* 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 *micropilus* (кольчатый клещ), *decoloratus* и *annulatus*; миазы, такие как *Dermatobia hominis* (известный в Бразилии как *Berne*) и *Cochliomyia hominivorax* (зеленая падальница); овечьи миазы, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известны в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке как *blowfly strike*), настоящие мухи, а именно такие, у которых взрослые особи представляют собой паразитов, такие как *Haematobia irritans* (малая коровья жигалка) и *Stomoxys calcitrans* (жигалка обыкновенная); вши, такие как *Linognathus vituli* и т.д.; и зудни, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes*

ovis. Приведенный выше список неполный, и другие эктопаразиты хорошо известны в данной области как вредные и опасные для животных и людей. Они включают, например, личинки мигрирующих двукрылых.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композицию можно также применять для лечения от эндопаразитов, таких как гельминты, выбранные из группы, состоящей из *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* и *Trichostrongylus*, среди прочих.

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

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

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

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

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

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

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

В целом, достаточной будет дозировка от примерно 0,001 до примерно 100 мг на 1 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 1 кг веса тела. Более типично, дозировка вводимого изоксазолинового действующего вещества составляет от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг или от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления дозировка вводимого изоксазолинового действующего вещества составляет от примерно 10 до примерно 30 мг/кг, от примерно 15 до примерно 30 мг/кг или от примерно 20 до примерно 30 мг/кг веса тела.

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

мерно 10 мг/кг веса тела. В других вариантах осуществления дозировка может составлять от примерно 1 до примерно 20 мг/кг веса тела или от примерно 1 до примерно 10 мг/кг. В другом варианте осуществления дозировка может составлять от примерно 5 до примерно 20 мг/кг или от примерно 10 до примерно 20 мг/кг веса тела.

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

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

В другом варианте осуществления препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере около 80% в течение 2 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере около 90% в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления композиции обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере около 95% в течение примерно 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере 90% или выше, в течение примерно 4 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере 95% или выше, в течение примерно 4 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере 90% или выше, в течение примерно 5 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты длительного действия по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей на собаках и кошках по меньшей мере 95% или выше, в течение примерно 5 месяцев или больше.

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

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

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

Примеры

Настоящее изобретение далее описано с приведением неограничивающих примеров,

которые дополнительно иллюстрируют изобретение и не предназначены и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Примеры препаратов.

Перечисленные далее инъекционные препараты длительного действия готовили посредством смешивания ингредиентов.

Пример 1.

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

Этанол - 9% (вес./об.).

Полоксамер 124 - необх. кол-во.

Пример 2.

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

Полоксамер 124 - 85% (вес./вес.).

Пример 3.

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

Полоксамер 124 - 10% (вес./вес.).

PEG-400 - 64% (вес./вес.).

Пример 5.

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

Полоксамер 124 - 66% (вес./вес.).

Этанол - 8% (вес./вес.).

Пример 6.

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

PEG-400 - 27% (вес./вес.).

Полоксамер 181 - 39% (вес./вес.).

Этанол - 8% (вес./вес.).

Пример 7.

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

PEG-400 - 64% (вес./вес.).

Полоксамер 181 - 10% (вес./вес.).

Пример 9.

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

Полоксамер 124 - 63,4% (вес./вес.).

Саргуол 90 - 10,6% (вес./вес.).

Пример 10.

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

Полоксамер 124 - 66% (вес./вес.).

Бензиловый спирт - 8% (вес./вес.).

Пример 11.

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

Полоксамер 124 - 85% (вес./вес.).

Пример 12.

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

Полоксамер 181 - 10% (вес./вес.).

PEG-400 - 64% (вес./вес.).

Пример 13.

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

PEG-400 - 33% (вес./вес.).

Полоксамер 124 - 33% (вес./вес.).

Этанол - 8% (вес./вес.).

Пример 14.

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

PEG-400 - 39,5% (вес./вес.).

Полоксамер 124 - 39,5% (вес./вес.).

Этанол - 8% (вес./вес.).

Пример 15.

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

PEG-400 - 33% (вес./вес.).

Полоксамер 181 - 33% (вес./вес.).

Этанол - 8% (вес./вес.).

Пример 16.

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

PEG-400 - 39,5% (вес./вес.).

Полоксомер 181 - 39,5% (вес./вес.).

Этанол - 8% (вес./вес.).

Пример 17.

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

PEG-400 - 27% (вес./вес.).

Полоксомер 124 - 52% (вес./вес.).

Этанол - 8% (вес./вес.).

Пример 18.

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

PEG-400 - 52% (вес./вес.).

Полоксомер 124 - 14% (вес./вес.).

Этанол - 8% (вес./вес.).

Пример 19.

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

PEG-400 - 33% (вес./вес.).

Полоксомер 124 - 33% (вес./вес.).

Этанол - 8% (вес./вес.).

Примеры тестов на эффективность.

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

Пример 20.

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

Пример 21.

Тестировали эффективность инъектируемой композиции длительного действия по настоящему изобретению в отношении *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* на крупном рогатом скоте. Изучали две группы крупного рогатого скота: контрольную группу, не подвергавшуюся обработке, и тестовую группу, которой вводили инъектируемую композицию длительного действия по настоящему изобретению, содержащую 15% (вес./об.) соединения, имеющего формулу Ia, в носителе, представляющем собой смесь полоксомера 124 (QS), и 20% (вес./об.) этанола, с дозировкой 5 мг/кг веса тела. Коровам в тестовой группе в день 0 вводили инъектируемую композицию длительного действия. Каждое животное заражали 5000 личинок клещей в дни 7, 21 и затем каждые 14 дней. Взрослых клещей, отпадающих с каждого животного, собирали ежедневно, начиная с дня 1 и до конца исследования. Эффективность лечения определяли путем сбора и подсчета числа клещей, отпадающих с каждого животного, и сравнения с числом клещей, собранных в контрольной группе. Было обнаружено, что эффективность композиции длительного действия составляла почти 100% для заражений, осуществленных в день 7, 21, 35 и 49; 95% для заражений, осуществленных в день 63; и более 70% для заражений, осуществленных в день 91.

Раздражение в месте инъекции.

Пример 22.

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

Готовили композиции для следующих тестовых групп, описанные в табл. 1.

Таблица 1

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

Все концентрации приведены в % вес./вес.

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

0 - нет видимой реакции,

- 1 - уплотнение в месте инъекции, нет выраженного желвака (плотного),
 2 - небольшой (размером с горошину) желвак \leq примерно 0,5-2 см в диаметре,
 3 - средний (размером с виноградину) желвак $>$ примерно 2-3 см в диаметре,
 4 - большой (размером с грецкий орех) желвак $>$ 3 см в диаметре,
 5 - формирование абсцесса.

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

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

Таблица 2

Группа	День 1	День 3	День 7	День 10	День 14
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	2
4	0	0	0	2	0
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0

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

Таблица 3

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

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

Оценка эффективности и раздражения в месте инъекции.

Пример 23.

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

Готовили композиции для следующих тестовых групп, описанные в табл. 4.

Таблица 4

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

Раздражение в месте инъекции.

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

Таблица 5

Группа	Дни 0-3	День 7	День 14	День 28
1	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)
2	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)	0 (4 собаки)
3	0 (8 собак)	1 (8 собак)	2 (2 собаки) 3 (3 собаки) 3 (3 собаки)	0 (8 собак)
4	0 (8 собак)	1 (8 собак)	1 (6 собак) 3 (2 собаки)	0 (8 собак)
5	0 (8 собак)	0 (8 собак)	0 (5 собак) 2 (2 собаки) 2 (1 собака)	0 (8 собак)

Применяли следующие критерии для оценки раздражения в месте инъекции:

0 - нет видимой реакции,

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

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

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

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

5 - формирование абсцесса.

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

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

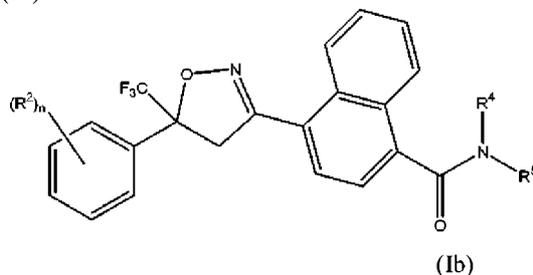
Собак из тестовых групп 3, 4 и 5 заражали 50 клещами *Rhipicephalus sanguineus* в день 182. Ручной подсчет проводили в день 184, а удаление и подсчет клещей в день 185. Собак заражали 100 блохами *Ctenocephalides felis* в день 192. Блох удаляли и подсчитывали в день 193.

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

Настоящее изобретение дополнительно описано в следующих пронумерованных пунктах.

1. Инъецируемый препарат длительного действия для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у животного, где паразит представляет собой блоху или клеща, содержащий:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества формулы (Ib)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

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

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

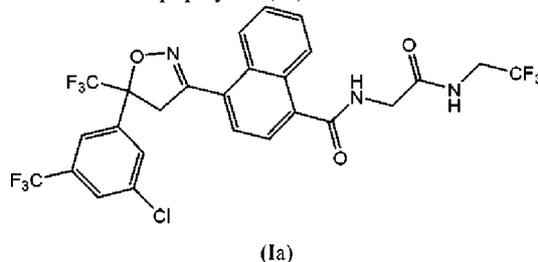
R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или больше заместителями R^7 ;

R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил; и n равно 0, 1 или 2;

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий при комнатной температуре (20-25°C) полуксамер; и

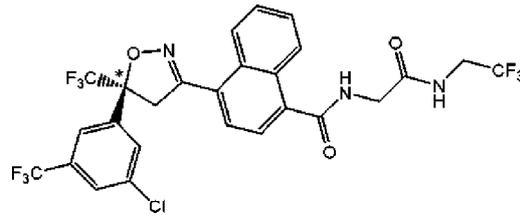
с) по меньшей мере один полярный органический соразтворитель, который смешивается с водой; где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

2. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, в котором изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Инъецируемый препарат длительного действия по п.2, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (S)-(Ia)



(S)-(Ia)

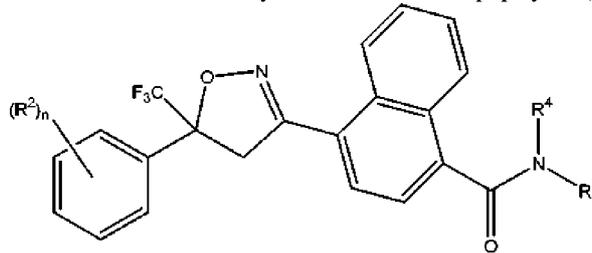
или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, где указанный поллоксамер представляет собой поллоксамер 124 или поллоксамер P-181.

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

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

а) 5-30% (вес./об.) изоксазолинового действующего вещества формулы (Ib)



(Ib)

или его фармацевтически приемлемой соли, где

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

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

R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или больше заместителями R^7 ;

R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил; и

n равно 0, 1 или 2;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой поллоксамер, который является жидким при комнатной температуре (20-25°C); и

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанном инъецируемом препарате длительного действия, представляет собой поллоксамер, и где поллоксамер содержится в составе препарата в количестве, дополняющем общий состав препарата до 100%, причем этот препарат лечит или предотвращает блошиное или клещевое заражение в течение 3-6 месяцев.

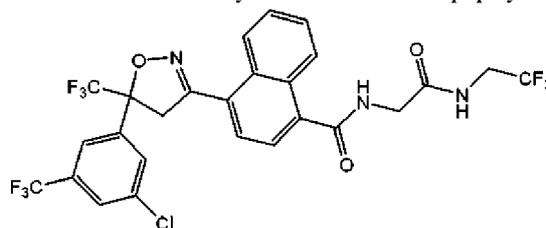
7. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, который лечит или предотвращает блошиное или клещевое заражение в течение 5-6 месяцев.

8. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, который лечит или предотвращает блошиное или клещевое заражение в течение 6 месяцев.

9. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, который лечит или предотвращает блошиное или клещевое заражение в течение 7 месяцев или больше.

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

а) 5-30% (вес./об.) изоксазолинового действующего вещества формулы (Ia)



(Ia)

или его фармацевтически приемлемой соли;

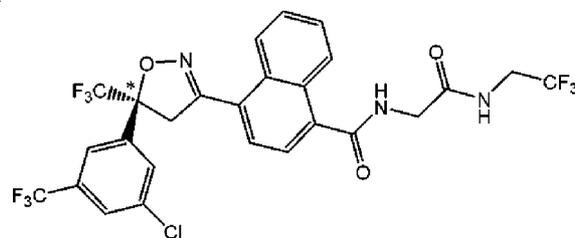
б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой поллоксамер, который явля-

ется жидким при комнатной температуре (20-25°C); и

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанном инъекционном препарате длительного действия, представляет собой полоксамер, и где полоксамер содержится в составе препарата в количестве, дополняющем общий состав препарата до 100%, причем этот препарат лечит или предотвращает блошиное или клещевое заражение в течение 3-6 месяцев.

11. Инъекционный препарат длительного действия по п.10, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой



(S)-Ia

или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Инъекционный препарат длительного действия по любому из пп.1-11, который дополнительно содержит макроциклический лактон.

13. Инъекционный препарат длительного действия по п.12, где макроциклический лактон представляет собой абамектин, димадектин, дорамектин, эмабектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, моксидектин или немадектин.

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

15. Способ по п.14, где указанное животное представляет собой собаку, кошку, овцу или крупный рогатый скот.

16. Способ по п.14, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок от 5 до 6 месяцев.

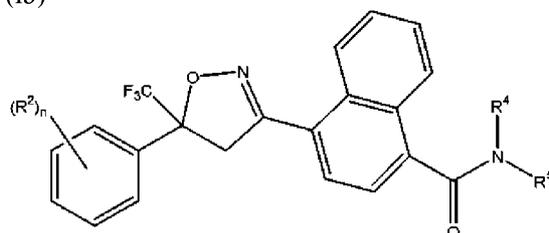
17. Способ по п.14, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок 6 месяцев.

Несмотря на подробное описание различных вариантов осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что описанное выше изобретение не ограничивается частными деталями, приведенными выше в описании, поскольку возможны многие его вариации без выхода за рамки сути и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инъекционный препарат длительного действия для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у животного, где паразит представляет собой блоху или клеща, содержащий:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества формулы (Ib)



(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

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

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

R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или больше заместителями

R^7 ;

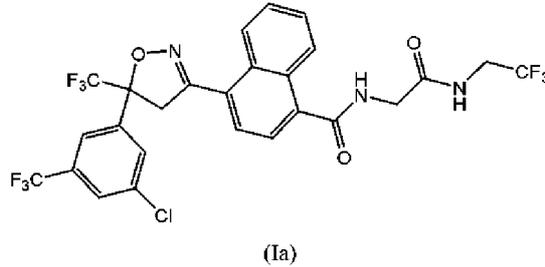
R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил; и

n равно 0, 1 или 2;

b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой жидкий при комнатной температуре (20-25°C) полуксамер; и

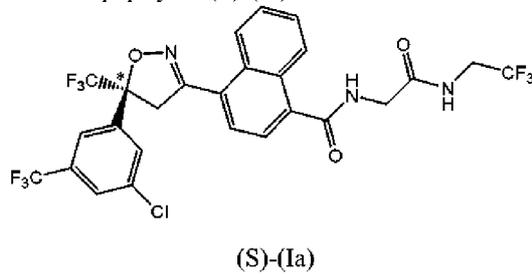
c) по меньшей мере один полярный органический соразворитель, который смешивается с водой, где отсутствуют другие фармацевтически приемлемые полимеры.

2. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, в котором изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Инъецируемый препарат длительного действия по п.2, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой соединение формулы (S)-(Ia)



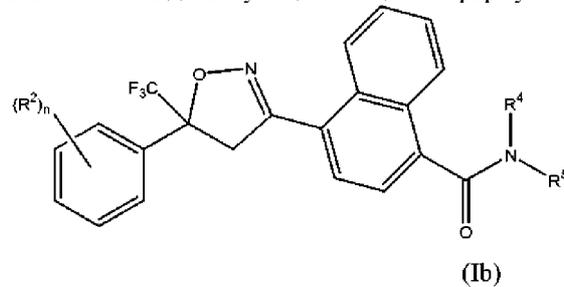
или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, где указанный полуксамер представляет собой полуксамер 124 или полуксамер P-181.

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

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

a) 5-30% (вес./об.) изоксазолинового действующего вещества формулы (Ib)



или его фармацевтически приемлемой соли, где

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

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

R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или больше заместителями R^7 ;

R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил; и n равно 0, 1 или 2;

b) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер, который является жидким при комнатной температуре (20-25°C); и

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанном инъецируемом препарате длительного действия, представляет собой полуксамер, и где полуксамер содержится в составе препарата в количестве, дополняющем общий состав препарата до 100%, причем этот препарат лечит или предотвращает блошиное или клещевое заражение в течение 3-6 месяцев.

7. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, который лечит или предотвращает блоши-

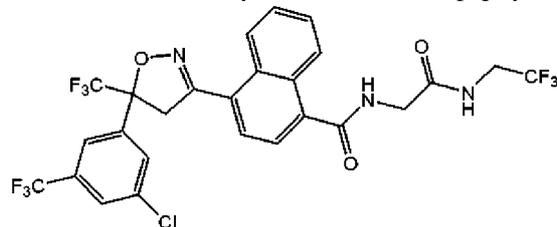
ное или клещевое заражение в течение 5-6 месяцев.

8. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, который лечит или предотвращает блошиное или клещевое заражение в течение 6 месяцев.

9. Инъецируемый препарат длительного действия по п.1, который лечит или предотвращает блошиное или клещевое заражение в течение 7 месяцев или больше.

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

а) 5-30% (вес./об.) изоксазолинового действующего вещества формулы (Ia)



(Ia)

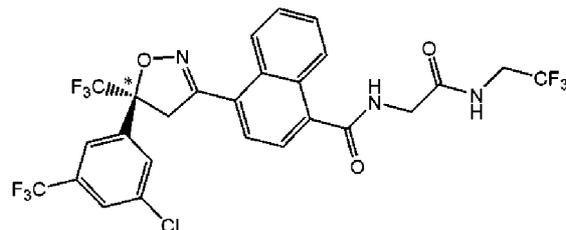
или его фармацевтически приемлемой соли;

б) фармацевтически приемлемый полимер, который представляет собой полуксамер, который является жидким при комнатной температуре (20-25°C); и

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

где единственный фармацевтически приемлемый полимер, присутствующий в указанном инъецируемом препарате длительного действия, представляет собой полуксамер, и где полуксамер содержится в составе препарата в количестве, дополняющем общий состав препарата до 100%, причем этот препарат лечит или предотвращает блошиное или клещевое заражение в течение 3-6 месяцев.

11. Инъецируемый препарат длительного действия по п.10, где изоксазолиновое действующее вещество представляет собой



(S)-Ia

или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Инъецируемый препарат длительного действия по любому из пп.1-11, который дополнительно содержит макроциклический лактон.

13. Инъецируемый препарат длительного действия по п.12, где макроциклический лактон представляет собой абамектин, димадектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, моксидектин или немадектин.

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

15. Способ по п.14, где указанное животное представляет собой собаку, кошку, овцу или крупный рогатый скот.

16. Способ по п.14, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок от 5 до 6 месяцев.

17. Способ по п.14, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок 6 месяцев.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2