

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0721629-7 A2**

(22) Data de Depósito: 03/05/2007

(43) Data da Publicação: 22/01/2013
(RPI 2194)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 493/10

A01N 43/90

A61K 31/365

A61P 33/00

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO
COMPOSTOS DE MACROLÍDEO DE C-13
ALCOXIÉTER E COMPOSTOS DE FENILPIRAZOL

(73) **Titular(es):** Merial Limited

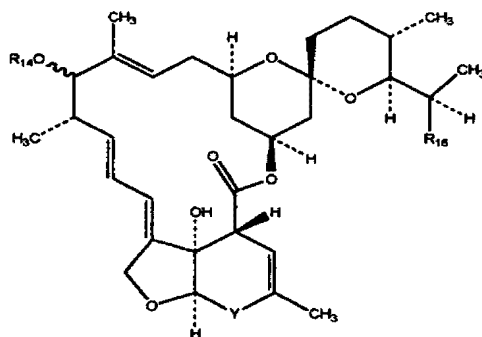
(72) **Inventor(es):** Albert Boeckh, Mark D. Soll, Natalya Shub

(74) **Procurador(es):** Di Blasi, Parente, Vaz e Dias & Al.

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007010611 de
03/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/136791 de
13/11/2008

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO
COMPOSTOS MACROLÍDEOS COM ÉTER DE ALQUILA EM C-13 E
COMPOSTOS DE FENILPIRAZOL. É proporcionado um novo
derivado de ivermectina e composições para o tratamento ou profilaxia
de infestações por parasitas em mamíferos ou pássaros a qual
compreende: (A) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um
composto de 1-N-fenilpirazola; (B) uma quantidade
farmacologicamente eficaz de um derivado de ivermectina da fórmula
(II); (II) onde R₁₄ representa - (CH₂)_s-O-Z, onde: s é 1 ou 2; Y
representa -CH(OR₁₅)-, -C(=O)- ou -C(=NOR₁₅); R₁₅ representa
hidrogênio, alquila ou fenila; e R₁₆ representa -CR₃ ou -CH₂CH₃; Z
é alquila, alquênica, alquínica, acila, alquil alquiloxi, arila, alcanoilóxi,
alquiloiloxycarbonila, alquenoila, alquinoila ou aroila.



(II)

Relatório Descrito da Patente de Invenção Para "**COMPOSIÇÕES
COMPREENDENDO COMPOSTOS MACROLÍDEOS COM ÉTER DE ALQUILA EM
C-13 E COMPOSTOS DE FENILPIRAZOL**"

PEDIDOS RELACIONADOS

5 O presente pedido se refere ao Pedido U.S. Número de
Série 11/317.932, depositado em 22/12/2005 e Pedido U.S.
Número de Série 10/279.356, depositado em 24 de Outubro de
2002, agora cedido, o qual é uma continuação em parte do
Pedido U.S. Número de Série 10/155.397, depositado em 24 de
10 Maio de 2002, agora Patente U.S. No. 6.962.713, a qual é
uma divisão do Pedido U.S. Número de Série 09/376.736,
depositado em 17 de Agosto de 1999, agora Patente U.S. No.
6.426.333, a qual é uma continuação-em-parte do Pedido U.S.
Número de Série 09/271.470, depositado em 17 de Março de
15 1999, agora Patente U.S. No. 6,482,425, a qual é uma
continuação em parte do Pedido Internacional No.
PCT/FR97/01548, depositado em 15 de Setembro de 1997,
designando os E.U. e que reivindica prioridade ao Pedido
Francês No. 96/11446, depositado em 19 de Setembro de 1996.

20 Qualquer um dos pedidos precedentes e todos os
documentos aqui citados ou durante sua execução
("documentos citados no pedido") e todos os documentos
citados ou mencionados nos documentos citados no pedido e
todos os documentos citados ou mencionados aqui

("documentos aqui citados") e todos os documentos citados ou mencionados em documentos aqui citados, junto com quaisquer instruções do fabricante, descrições, especificações de produto e folhas de dados de produtos para quaisquer produtos mencionados aqui ou em qualquer documento incorporado por referência aqui, são incorporados aqui por referência e podem ser empregados na prática da invenção.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção se refere a composições compreendendo uma N-fenilpirazola e um novo derivado de ivermectina para o combate de parasitas em pássaros e mamíferos. A presente invenção também proporciona um método aprimorado para erradicar, controlar e prevenir a infestação de parasitas em pássaros e mamíferos. A presente
15 invenção também proporciona novos derivados de ivermectina.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Animais, tais como mamíferos e pássaros, são frequentemente suscetíveis a infestações por parasitas.
20 Estes parasitas podem ser ectoparasitas, tais como insetos e endoparasitas, tais como filariae e vermes.

Animais domésticos, tais como cães e gatos, são frequentemente infestados com um ou mais dos seguintes ectoparasitas:

- Pulga de cão e gato (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. e semelhantes),
- carrapatos (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyoma* sp. e semelhantes)
- 5 - ácaros (*Demodex* sp., *Demodex* sp., *Otodectes* sp. e semelhantes),
- piolhos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Lignonathus* sp. e semelhantes),
- mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp. e
- 10 semelhantes) e
- moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dermatobia* sp., *Coclyomia* sp. e semelhantes).

Pulgas são um problema particular porque não apenas afetam adversamente a saúde do animal ou ser humano, mas

15 também causam um enorme estresse psicológico. Além disso, pulgas são também vetores de agentes patogênicos em animais, tal como cestóide de cão (*Dipylidium caninum*) e de seres humanos.

Similarmente, carrapatos também são prejudiciais para

20 a saúde física e psicológica do animal ou ser humano. Contudo, o problema mais grave associado aos carrapatos é que eles são o vetor de agentes patogênicos, agentes os quais causam doenças em seres humanos e animais. As principais doenças causadas por carrapatos incluem

borrelioses (doença de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesioses (ou piroplasmose causada por *Babesia sp.*) e rickettsioses (também conhecida como febre maculosa). Carrapatos também liberam toxinas as quais
5 causam inflamação ou paralisia no hospedeiro. Ocasionalmente, essas toxinas são fatais para o hospedeiro.

Além disso, ácaros e piolhos são particularmente difíceis de combater, uma vez que existem muito poucas substâncias ativas que atuam sobre esses parasitas e eles
10 requerem tratamento frequente.

Da mesma forma, animais de fazenda também são suscetíveis a infestações por parasitas. Por exemplo, gado é afetado por um grande número de parasitas. Um parasita o muito prevalente entre animais de fazenda é um piolho do
15 gênero *Boophilus*, especialmente aqueles das espécies *microplus* (carrapato do gado), *decoloratus* e *anulatus*. Piolhos, tal como *Boophilus microplus*, são particularmente difíceis de controlar porque eles vivem no pasto, onde os animais de fazenda pastam. Outros parasitas importantes de
20 gado e ovelha são listados a seguir, na ordem decrescente de importância:

- miíases, tais como *Dermatobia hominis* (conhecido como Berne no Brasil) e *Cochlyomyia hominivorax* (mosca varejeira de corpo verde); miíases de ovelha, tais como

Lucilia sericata, *Lucilia cuprina* (conhecido como mosca varejeira listrada na Austrália, Nova Zelândia e África do Sul). Essas são moscas cujas larvas constituem o parasita para o animal;

5 - moscas em geral, isto é, aquelas que adultas se constituem em um parasita, tal como *Haematobia irritans* (mosca-dos-chifres);

 - piolhos, tal como *Linognathus vitulorum*, etc.; e

 - ácaros, tais como *Demodex scabiei* e *Psoroptes ovis*.

10 A lista acima não é exaustiva e outros ectoparasitas são bem conhecidos na técnica como sendo prejudiciais para animais e seres humanos. Esses incluem, por exemplo, larvas dípteros migratórias.

 Animais e seres humanos também sofrem de infecções
15 endoparasíticas incluindo, por exemplo, helmintíase, a qual é mais frequentemente causada por um grupo de vermes parasíticos descritos como nematóides ou vermes cilíndricos. Esses parasitas causam graves perdas econômicas em porcos, ovelhas, cavalos e gados, bem como
20 afetam animais domésticos e aves. Outros parasitas os quais ocorrem no trato gastrintestinal de animais e serem humanos incluem *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichiris*, *Enterobius* e parasitas encontrados no sangue ou outros

tecidos e órgãos, tais como vermes *filariais* e os estágios intestinais extra de *Strogylodes*, *Toxocara* e *Trichinella*.

Existem muitos inseticidas na técnica para tratamento de parasitas. Esses inseticidas variam quanto à sua eficácia com relação a um parasita em particular, bem como seu custo. Contudo, os resultados desses inseticidas nem sempre são satisfatórios em virtude, por exemplo, do desenvolvimento de resistência pelo parasita ao agente terapêutico conforme é o caso, por exemplo, com carbamatos, compostos *organofosforados* e piretróides. Além disso, no momento, não há método verdadeiramente eficaz para controle de carrapatos e helmintos e muito menos uma forma eficaz de controle do grupo de parasitas indicado acima. Assim, há uma necessidade na técnica por um tratamento com formulação antiparasítica e proteção mais eficaz ao animal, por exemplo, mamíferos, peixes e pássaros, contra uma ampla faixa de parasitas. Além disso, há uma necessidade na técnica por uma formulação antiparasítica a qual seja fácil de usar em qualquer tipo de animal doméstico, a despeito de seu tamanho e a natureza de sua pelagem e a qual não precise ser dispersa sobre o corpo todo do mamífero, peixe ou pássaro.

Uma nova família de inseticidas baseados em 1-N-fenilpirazola é descrita nas Patentes EP-A-295.217 e EP-A-

352.944. Os compostos das famílias definidos nessas patentes são extremamente ativos e um desses compostos, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenil]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ pirazola, ou fipronil, é particularmente eficaz, não apenas contra parasitas de safra, mas também contra ectoparasitas de mamíferos e pássaros. O fipronil é particularmente, mas não exclusivamente, eficaz contra pulgas e carrapatos.

Compostos endectocidas, os quais exibem um grau de atividade contra uma ampla faixa de endoparasitas, são conhecidos na técnica. Esses compostos possuem um anel de lactona macrocíclica e são conhecidos na técnica como sendo particularmente eficazes contra ectoparasitas, incluindo piolhos, moscas varejeiras, moscas, mosquitos, ácaros, larvas dípteros migratórias e carrapatos, bem como endoparasitas, tais como nematóides e vermes cilíndricos. Compostos desse grupo incluem avermectinas, milbemicina e derivados desses compostos, por exemplo, ivermectina ou emamectina. Tais substâncias são descritas, por exemplo, nas Patentes U.S. 3.950.360; 4.199.569; 4.879.749; e 5.268.710.

Embora se saiba na técnica que algumas vezes é possível combinar vários parasiticidas de forma a ampliar o espectro antiparasítico, não é possível prever, a priori, quais combinações funcionarão para um animal ou estado

doentio em particular. Por essa razão, os resultados de várias combinações nem sempre obtém sucesso e há uma necessidade na técnica por formulações mais eficazes as quais podem ser facilmente administradas ao animal. A
5 eficácia de formulações contendo agentes parasíticos ou anti-helmínticos derivados de 1-N-fenilpirazola e lactona macrocíclica, tais como avermectinas, ivermectinas e milbemicina, contra um endoparasita ou um ectoparasita em um hospedeiro específico é especialmente difícil de prever
10 em virtude das interações hospedeiro-parasita numerosas e complexas.

O pedido de patente AU-A-16 427/95 menciona, muito amplamente, a combinação de derivados de 1-N-pirazola substituída com uma avermectina, ivermectina ou moxidectina
15 em uma discussão envolvendo, dentre um número muito grande de inseticidas ou parasiticidas de vários tipos, incluindo fipronil. Contudo, esse pedido de patente não fornece orientação específica para o técnico habilitado sobre como formular um derivado de 1-N-pirazola com um composto do
20 tipo avermectina ou milbemicina, muito menos como formular uma composição *spot-on* compreendendo esses compostos. Além disso, o pedido não indica quais parasitas específicos são suscetíveis a qual combinação específica.

Vários métodos de formulação de composições

antiparasíticas são conhecidos na técnica. Esses incluem formulações orais, iscas, suplementos dietéticos, pós, xampus, pastas, solução concentrada, suspensão, microemulsão, emulsão, etc. Formulações para aplicações tópicas localizadas de composições antiparasíticas também são conhecidas na técnica.

Soluções prontas para uso compreendendo 1-N-fenilpirazola, tal como fipronil, são conhecidas na técnica e são descritas na Patente U.S. 6.395.765, aqui incorporada por referência.

Soluções "pour-on" compreendendo 1-N-fenilpirazolas, tal como fipronil, são conhecidas na técnica e são descritas na Patente U.S. 6.010.710, aqui incorporada por referência.

Formulações "spot-on" são técnicas bem conhecidas para distribuição tópica de um agente antiparasítico a uma área limitada do hospedeiro. Formulações "spot-on" compreendendo uma 1-N-fenilpirazola e uma lactona macrocíclica são descritas na Patente U.S. 6.426.333.

Formulações em pasta também são meios eficazes de distribuição de um agente antiparasítico a uma área sobre o hospedeiro. Formulações em pasta são descritas na Patente U.S. 6.787.342.

Embora composições contendo 1-N-fenilpirazola e uma

lactona macrocíclica sejam geralmente conhecidas na técnica, os derivados de ivermectina descritos para uso aqui são novos compostos. Além disso, seria benéfico se composições para combate de parasitas pudessem ter uma ação
5 mais rápida e efeitos mais duradouros de forma a reduzir o número de aplicações necessárias para combater parasitas. Além disso, é bem sabido que parasitas têm uma tendência a desenvolver resistência contra agentes terapêuticos conhecidos e seria benéfico desenvolver novas composições
10 para combater parasitas.

Para fins do presente pedido, a menos que de outro modo estabelecido na especificação, os termos a seguir têm as definições citadas abaixo:

(1) Alquila se refere às cadeias de carbono retas e
15 ramificadas; referências a grupos alquila individuais são específicas a cadeias retas (por exemplo, butila = n-butila). Em uma modalidade de alquila, o número de átomos de carbono é 1-20, em outra modalidade de alquila, o número de átomos de carbono é 1-8 átomos de carbono e, em ainda
20 outra modalidade de alquila, o número de átomos de carbono é 1-4.. Outras faixas do número de carbono também são consideradas, dependendo da localização da porção alquila na molécula;

(2) Alquenila se refere às cadeias de carbono retas e

ramificadas, as quais têm pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Em uma modalidade de alquênica, o número de ligações duplas é 1-3, em outra modalidade de alquênica, o número de ligações duplas é um. Em uma modalidade de alquênica, o número de átomos de carbono é 2-20, em outra modalidade de alquênica, o número de átomos de carbono é 2-8 e, em ainda outra modalidade de alquênica, o número de átomos de carbono é 2-4. Outras faixas do número de ligações duplas carbono-carbono e números de carbono são também consideradas, dependendo da localização da porção alquênica na molécula;

(3) Alquínica se refere às cadeias de carbono retas ou ramificadas, as quais têm pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Em uma modalidade de alquínica, o número de ligações triplas é 1-3; em outra modalidade de alquínica, o número de ligações triplas é um. Em uma modalidade de alquínica, o número de átomos de carbono é 2-20, em outra modalidade de alquínica, o número de átomos de carbono é 2-8 e, em ainda outra modalidade de alquínica, o número de átomos de carbono é 2-4. Outras faixas de ligações triplas carbono-carbono e números de carbono são também considerados, dependendo da localização da porção alquínica na molécula;

(4) Arila se refere a uma estrutura de anel aromático

C₆-C₁₀. Em uma modalidade de arila, a porção é fenila, naftila, tetrahidronaftila, fenilciclopropila e indanila; em outra modalidade de arila, a porção é fenila.

(5) Alquilóxi se refere a -O-alquila, em que alquila é conforme definido em (1); Alquilalquilóxi se refere a -alquil-O-alquila, em que alquila é conforme definido em (1);

(6) Alcanoíla ou acila se refere à fórmula (-C(=O)H) e -C(=O)-alquila, em que alquila é conforme definido em (1);

10 (7) Alcanoilóxi se refere a -O-C(=O)-alquila, em que alcanoíla é conforme definido em (6);

(8) Alcanoilamino se refere a -NH₂-C(=O)-alquila, em que alcanoíla é conforme definido em (6) e a porção amino (NH₂) pode ser substituída por alquila, conforme definido em (1);

15 (9) Aminocarbonila se refere a -NH₂-C(=O), em que a porção amino (NH₂) pode ser substituída por alquila, conforme definido em (1);

(10) Alquilocarbonila se refere a -C(=O)-O-alquila, em que alquilóxi é conforme definido em (5);

(11) Alquenoíla se refere a -C(=O)-alquenila, em que alquenila é conforme definido em (2);

(12) Alquinoíla se refere a -C(=O)-alquinila, em que alquinila é conforme definido em (3);

(13) Aroíla se refere a $-C(=O)-$ arila, em que arila é conforme definido acima;

(14) Ciclo, como um prefixo (por exemplo, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila), se refere a
5 uma estrutura de anel cíclica saturada ou insaturada tendo de três a oito átomos de carbono no anel, no escopo do qual se pretende separar e distinguir da definição de arila acima. Em uma modalidade de ciclo, a faixa de tamanhos de anel é de 4-7 átomos de carbono; em outra modalidade de
10 ciclo, a faixa de tamanhos de anel é de 3-4. Outras faixas de números de carbono são também consideradas, dependendo da localização da porção ciclo na molécula;

(15) Halogênio compreende os átomos de flúor, cloro, bromo e iodo. A designação de "halo" (por exemplo, conforme
15 ilustrado no termo haloalquila) se refere a todos os graus de substituições, de uma única substituição à substituição perhalo (por exemplo, conforme ilustrado com metila como clorometila ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), diclorometila ($-\text{CHCl}_2$) e triclorometila ($-\text{CCl}_3$));

20 (16) Heterociclo ou heterocíclico se refere a grupos totalmente saturados ou insaturados, incluindo grupos cíclicos aromáticos (isto é, "heteroarila"), por exemplo, sistemas de anel monocíclico de 4 a 7 elementos, bicíclico de 7 a 11 elementos ou tricíclico de 10 a 15 elementos, os

quais têm pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo um átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados de átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio e/ou átomos de enxofre, onde os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem, opcionalmente, ser oxidados e os heteroátomos de nitrogênio podem, opcionalmente, ser quaternizados. O grupo heterocíclico pode ser preso em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou sistema de anel.

Exemplificativamente, grupos heterocíclicos monocíclicos incluem pirrodinila, pirrolila, pirazolila, oxetanila, pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetrahidrofurila, tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetrahidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, sulfóxido de tiamorfolinila, tiamorfolinila sulfona, 1,3-dioxolano e tetrahydro-1,1-dioxotienila, triazolila, triazinila e semelhantes.

Exemplificativamente, grupos heterocíclicos bicíclicos

incluem indolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzodioxolila, benzotienila, quinuclidinila, quinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, cromonila, coumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridinila (tal como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,2-b]piridinila] ou furo[2,3-b]piridinila), dihidroisoindolila, dihidroquinazolinila (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinila), tetrahydroquinolinila e semelhantes.

Exemplificativamente, grupos heterocíclicos tricíclicos incluem carbazolila, benzindolila, fenantrolinila, acridinila, fenantridinila, xantenila e semelhantes.

A menos que de outro modo especificamente mencionado ou evidente através do contexto, "agente ativo" ou "ingrediente ativo" ou "agente terapêutico", conforme usado na presente especificação, significa um composto as macrolídeo de C-13 alquiloxiéter ou composto de fenilpirazola da invenção.

Também deve ser notado que, na presente divulgação e nas reivindicações e/ou parágrafos, os compostos de macrolídeo de C-13 alquiloxiéter da invenção e o termo "composto de fenilpirazola", conforme usado para descrever

a invenção, se destinam a incluir todas as formas cristalinas e estereoisoméricas (as quais incluem formas hidratadas, formas polimórficas e formas amorfas (com até 15% em peso da estrutura cristalina) dos mesmos.

5 Deve ser notado que, na presente divulgação e nas reivindicações, termos tais como "compreendem", "compreendido", "compreendendo" e semelhantes podem ter os significados atribuídos na lei de Patentes E.U.; por exemplo, eles podem significar "incluem", "incluído",
10 "incluindo" e semelhantes; e que termos tais como "consistindo essencialmente de" e "consiste essencialmente de" têm o significado atribuído aos mesmos na lei de Patentes E.U., por exemplo, eles significam elementos não explicitamente mencionados, mas excluem elementos que são
15 encontrados na técnica anterior ou que afetam uma característica básica ou nova da invenção.

Deve ser ainda notado que a invenção não se destina a abranger, dentro do escopo da invenção, qualquer produto, processo de fabricação do produto ou método de uso do
20 produto anteriormente divulgados, os quais vão de encontro com a descrição por escrito e requisitos permissivos do USPTO (35 U.S.C. 112, primeiro parágrafo) ou do EPO (Artigo 83 do EPC), de modo que o(s) requerente(s) se reserva(m) o direito e divulga(m) aqui um aviso legal quanto a qualquer

produto, método de fabricação do produto ou processo de uso do produto anteriormente descrito.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção proporciona composições para o tratamento
5 ou profilaxia de parasitas em mamíferos e pássaros e, em particular, gatos, cães, cavalos, galinhas, ovelha e gado, com o objetivo de proteger esses hospedeiros de todos os parasitas comumente encontrados em mamíferos e pássaros. A invenção também proporciona uma destruição eficaz e
10 duradoura de ectoparasitas, tais como pulgas, carrapatos, ácaros, por exemplo, ácaros que coçam, mosquitos, moscas e piolhos e endoparasitas, nematóides, tais como filarias, tênias, lombrigas e vermes cilíndricos do trato digestivo de animais e seres humanos.

15 Em particular, essa invenção proporciona novas composições para o tratamento ou profilaxia de infestações por parasitas em mamíferos ou pássaros as quais compreendem:

(A) uma quantidade efetiva de um derivado de 1-N-
20 fenilpirazola;

(B) uma quantidade efetiva de um derivado de ivermectina; e

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção também proporciona um método fácil para

tratamentos de infestações parasíticas ou para a profilaxia de infestações por parasita em mamíferos ou pássaros, o qual compreende aplicação tópica, ao referido mamífero ou pássaro, de uma quantidade efetiva da Formulação de acordo
5 com a presente invenção.

A invenção também proporciona composições compreendendo uma combinação de um derivado de 1-N-fenilpirazola e um derivado de ivermectina, as quais exibem atividade sinérgica contra os parasitas quando comparado
10 com formulações as quais contêm apenas uma classe de agente terapêutico.

A invenção também proporciona um novo composto derivado de ivermectina, um método de fabricação do referido composto e composições compreendendo o composto.

15 A eficácia muito alta do método e da composição/formulações de acordo com a invenção proporciona não apenas uma alta eficácia instantânea, mas também uma eficácia de duração muito longa após o tratamento do mamífero ou pássaro. As composições/formulações também
20 proporcionam uma alternativa a outras formulações antiparasíticas comerciais, tais como FRONTLINE® (fipronil) e K-9 ADVANTIX® (imidacloprida/permetrina) contra as quais os parasitas desenvolveram resistência.

Para fins da presente invenção, o termo

"farmacêutica"/"farmaceuticamente" é entendido como abrangendo o tratamento de animais, seres humanos e pássaros.

Essas e outras modalidades são divulgadas ou são
5 óbvias a partir de e abrangidas pela Descrição Detalhada a seguir. Conforme será evidente, características preferidas e características de um aspecto da invenção são aplicáveis a muitos outros aspectos da invenção.

Na presente divulgação, "compreende," "compreendendo,"
10 "contendo" e "tendo" e semelhantes, podem ter o significado atribuído aos mesmos na lei de Patentes E.U. e podem significar "incluem," "incluindo" e semelhantes; "consistindo essencialmente de" ou "consiste essencialmente de", do mesmo modo, tem o significado atribuído na lei de
15 Patentes E.U. e o termo é de sentido aberto, permitindo a presença de mais de um daquilo que foi mencionado, na medida em que as características básicas ou novas as quais são mencionadas não sejam alteradas pela presença de mais de um daquilo que é mencionado, mas exclui modalidades da
20 técnica anterior.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Várias características preferidas e modalidades da presente invenção serão agora descritas em maiores detalhes por meio de exemplos não limitativos e com referência às

Figuras em anexo, as quais:

A **Figura 1** compara a eficácia contra carrapatos em cães após administração de uma composição contendo fipronil versus uma composição contendo fipronil e um derivado de ivermectina.

A **Figura 2** compara o número de cães livres de pulgas após administração de uma composição contendo fipronil versus uma composição contendo fipronil e um derivado de ivermectina.

10 A **Figura 3** compara a eficácia contra pulgas em cães após administração de uma composição contendo fipronil versus uma composição contendo fipronil e um derivado de ivermectina.

15 A **Figura 4** compara o número de cães livres de pulgas após administração de uma composição contendo fipronil versus uma composição contendo fipronil e um derivado de ivermectina.

20 A **Figura 5** compara a eficácia contra pulgas em gatos após administração de uma composição contendo fipronil versus uma composição contendo fipronil e um derivado de ivermectina.

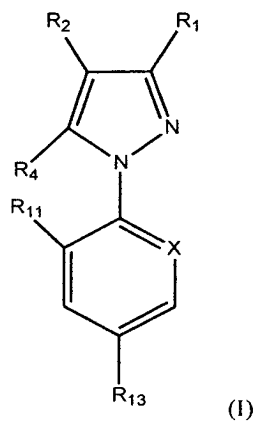
A **Figura 6** compara o número de gatos livres pulgas após administração de uma composição contendo fipronil versus uma composição contendo fipronil e um

derivado de ivermectina.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Esta invenção proporciona uma composição para o tratamento ou profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos, a qual compreende:

(A) uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



em que:

10 R_1 é um halogênio, CN ou alquila;

R_2 é $S(O)_n R_3$, 4,5-dicianoimidazol-2-ila ou haloalquila;

R_3 é alquila ou haloalquila;

15 R_4 representa um hidrogênio, halogênio, $NR_5 R_6$, $S(O)_m R_7$, $C(O)R_7$, $C(O)OR_7$, alquila, haloalquila, um radical OR_8 ou um radical $-N=C(R_9)(R_{10})$;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio, alquila, haloalquila, $C(O)$ alquila, $S(O)_r CF_3$,

alquiloxycarbonila; ou

R₅ e R₆ juntos podem formar um radical alquilenodivalente, o qual é opcionalmente interrompido por um ou dois heteroátomos divalentes;

5 R₇ representa uma alquila ou haloalquila;

R₈ representa uma alquila, haloalquila ou hidrogênio;

R₉ representa uma alquila ou hidrogênio;

10 R₁₀ representa, opcionalmente, uma arila substituída ou, opcionalmente, um grupo heteroarila substituído;

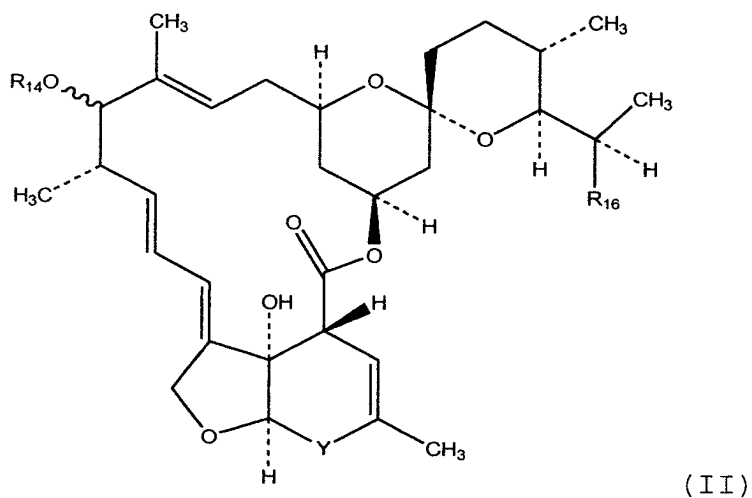
R₁₁ e R₁₂ representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO₂;

15 R₁₃ representa um halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, S(O)_qCF₃ ou SF₅;

m, n, q e r representam, independentemente uns dos outros, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

20 X representa um átomo de nitrogênio trivalente ou um radical C-R₁₂, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático;

(B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um derivado de ivermectina da fórmula (II):



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

5 s é 1 ou 2;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio, alquila ou fenila; e

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

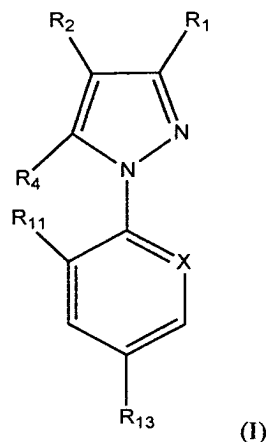
Z é alquila, alquenila, alquinila, acila,
10 alquilalquilóxi, arila, alcanoilóxi, alquilocarbonila,
alquenoíla, alquinoíla ou aroíla

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em outra modalidade da invenção para o composto da fórmula (II), a composição para o tratamento ou
15 profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos compreende:

(A) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo

menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 um halogênio, CN ou C_1-C_8 alquila;

5 R_2 $S(O)_nR_3$ ou C_1-C_8 haloalquila;

R_3 C_1-C_8 alquila ou C_1-C_8 haloalquila;

R_4 representa um hidrogênio, halogênio, NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, $C(O)OR_7$, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila, um radical OR_8 ;

10 R_5 e R_6 independentemente, representam hidrogênio, C_1-C_8 alquila, $C(O)$ alquila; ou

R_7 representa uma C_1-C_8 alquila ou C_1-C_8 haloalquila;

15 R_8 representa uma C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila ou hidrogênio;

R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

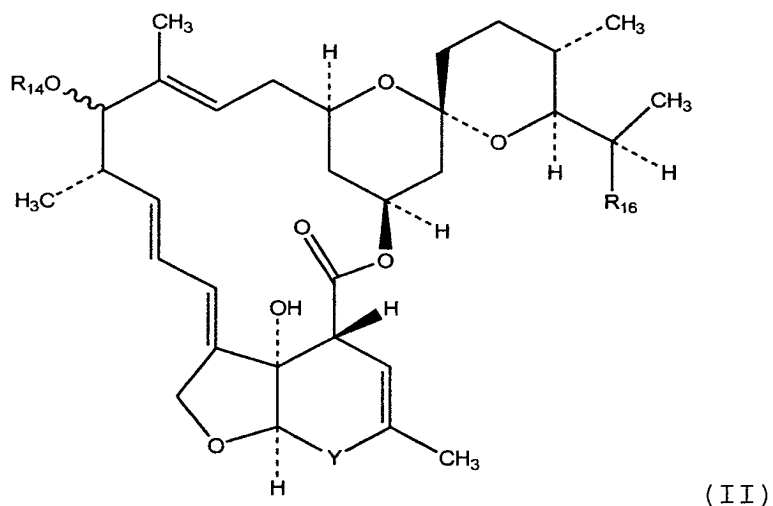
R_{13} representa um halogênio, C_1-C_8 haloalquila, C_1-

C_8 haloalquilóxi, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

m, n, q e r representam, independentemente um do outro, um inteiro igual a 0, 1 ou 2;

X representa um átomo nitrogênio trivalente ou um radical C- R_{12} , as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático;

(B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um derivado de ivermectina da fórmula (II):



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

s é 1 ou 2;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

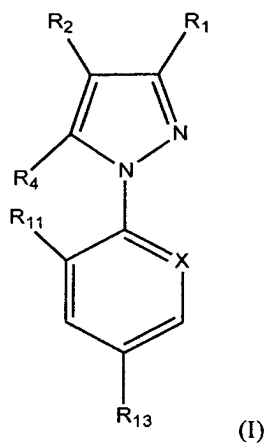
Z é C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 acila ou C_1-C_8

alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em outra modalidade da invenção para o composto da fórmula (II), a composição para o tratamento ou 5 profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos compreende:

(A) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



10 em que:

R_1 é um halogênio, CN ou C_1-C_4 alquila;

R_2 é $S(O)_nR_3$ ou C_1-C_4 haloalquila;

R_3 é C_1-C_4 alquila ou C_1-C_4 haloalquila;

R_4 representa um hidrogênio, flúor, cloro, bromo, 15 NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, $C(O)OR_7$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, radical OR_8 ;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio, C_1-C_4 alquila, $C(O)$ alquila; ou

R_7 representa uma C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 haloalquila;

R_8 representa uma C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 haloalquila ou hidrogênio;

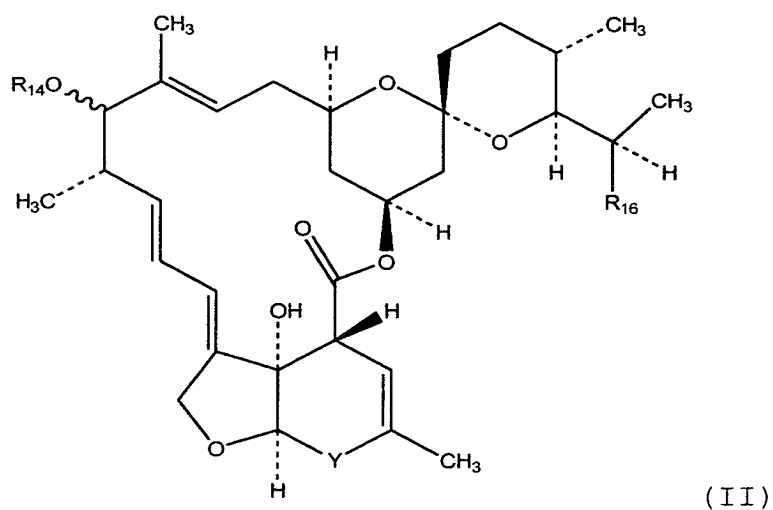
5 R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

R_{13} representa um halogênio, C_1 - C_4 haloalquila, C_1 - C_4 haloalquilóxi, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

10 m , n , q e r representam, independentemente uns dos outros, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

X representa um átomo de nitrogênio trivalente ou um radical $C-R_{12}$, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático;

15 (B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um derivado de ivermectina da fórmula (II):



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

s é 1;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

5 R_{15} representa um hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

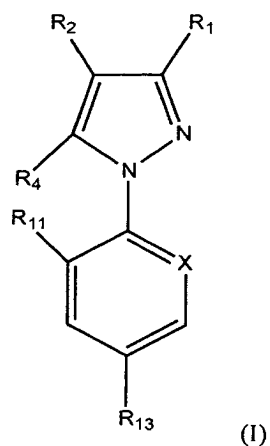
R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 acila ou C_1-C_4 alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmaceuticamente aceitável.

10 Em uma modalidade da invenção para a fórmula (II), a composição para o tratamento e profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos compreende:

(A) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo
15 menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 é CN;

R_2 é $S(O)_nR_3$;

R_3 é CF_3 ;

R_4 representa NR_5R_6 ;

R_5 e R_6 independentemente, representa hidrogênio;

5 R_{11} e R_{12} representa Cl ;

R_{13} representa CF_3 ;

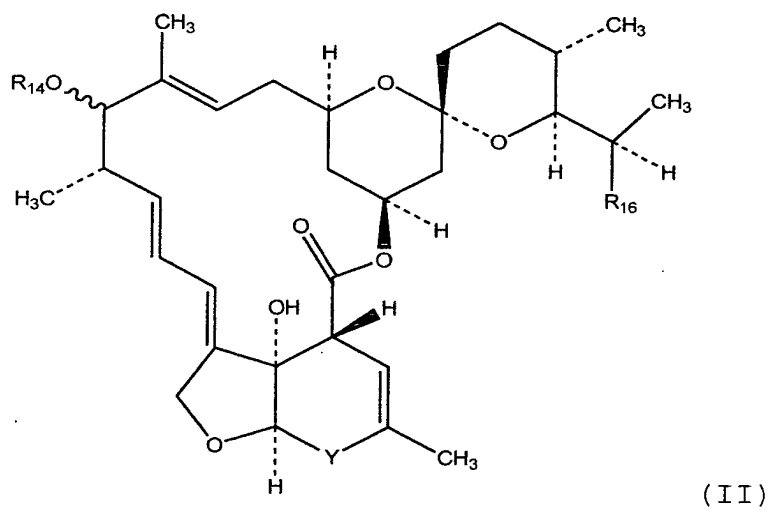
n é 1;

X representa $C-R_{12}$

(este composto também é conhecido como fipronil);

10 e

(B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um derivado de ivermectina da fórmula (II):



em que:

15 R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

s é 1;

Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1 - C_8 alquila; e

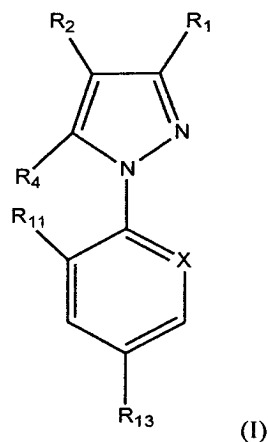
R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 acila ou C_1 - C_4
5 alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em outra modalidade da invenção para a fórmula
(IIa), a composição para o tratamento ou profilaxia de
infestação por parasita em pássaros ou mamíferos
10 compreende:

(A) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo
menos um composto da fórmula (I):



em que:

15 R_1 é um halogênio, CN ou alquila;

R_2 é $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_3$, 4,5-dicianoimidazol-2-ila ou
haloalquila;

R_3 é alquila ou haloalquila;

R_4 representa um hidrogênio, halogênio, NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, $C(O)OR_7$, alquila, haloalquila, um radical OR_8 ou radical $-N=C(R_9)(R_{10})$;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio, alquila, haloalquila, $C(O)$ alquila, $S(O)_rCF_3$, alquiloxicarbonila; ou

R_5 e R_6 juntos podem formar um radical alquilenos divalente, o qual é opcionalmente interrompido por um ou dois heteroátomos divalentes;

R_7 representa uma alquila ou haloalquila;

R_8 representa uma alquila, haloalquila ou hidrogênio;

R_9 representa uma alquila ou hidrogênio;

R_{10} representa, opcionalmente, uma arila substituída ou, opcionalmente, um grupo heteroarila substituído;

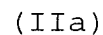
R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

R_{13} representa um halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

m , n , q e r representam, independentemente uns dos outros, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

X representa um átomo nitrogênio trivalente ou um radical $C-R_{12}$, as três outras valências do átomo de carbono

2



10

fenil; e

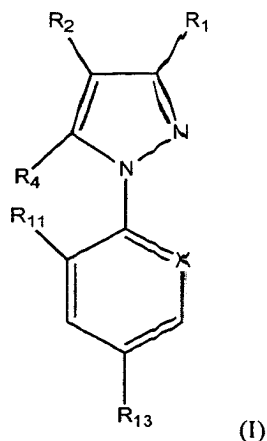
R₁₆ representa -CH₃ ou -CH₂CH₃;

Z é alquila, alquenila, alquinila, acila,
alquilalquilóxi, arila, alcanoilóxi, alquiloxicarbonila,
15 alquenoíla, alquinoíla ou aroíla; e

Em outra modalidade da invenção para o composto

da fórmula (IIa), a composição para o tratamento ou profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos compreende:

(A) uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 é um halogênio, CN ou C_1-C_8 alquila;

R_2 é $S(O)_nR_3$ ou C_1-C_8 haloalquila;

10 R_3 é C_1-C_8 alquila ou C_1-C_8 haloalquila;

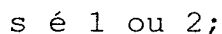
R_4 representa um hidrogênio, halogênio, NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, $C(O)OR_7$, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila, radical OR_8 ;

15 R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio, C_1-C_8 alquila, $C(O)$ alquila; ou

R_7 representa uma C_1-C_8 alquila ou C_1-C_8 haloalquila;

R_8 representa uma C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila

(B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um derivado de ivermectina da fórmula (IIa):



Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1 - C_8 alquila; e

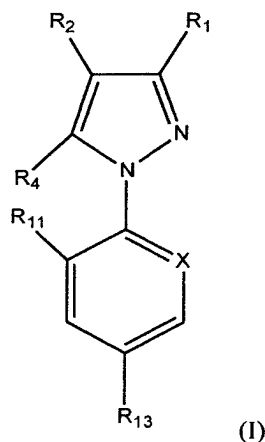
R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 acila ou C_1 - C_8
5 alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em outra modalidade da invenção para o composto
da fórmula (IIa), a composição para o tratamento ou
profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou
10 mamíferos compreende:

(A) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo
menos um composto da fórmula (I):



em que:

15 R_1 é um halogênio, CN ou C_1 - C_4 alquila;

R_2 é $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_3$ ou C_1 - C_4 haloalquila;

R_3 é C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 haloalquila;

R_4 representa um hidrogênio, flúor, cloro, bromo,

NR_5R_6 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquila, um radical OR_8 ;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, $\text{C}(\text{O})$ alquila; ou

5 R_7 representa uma $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquila;

R_8 representa uma $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquila ou hidrogênio;

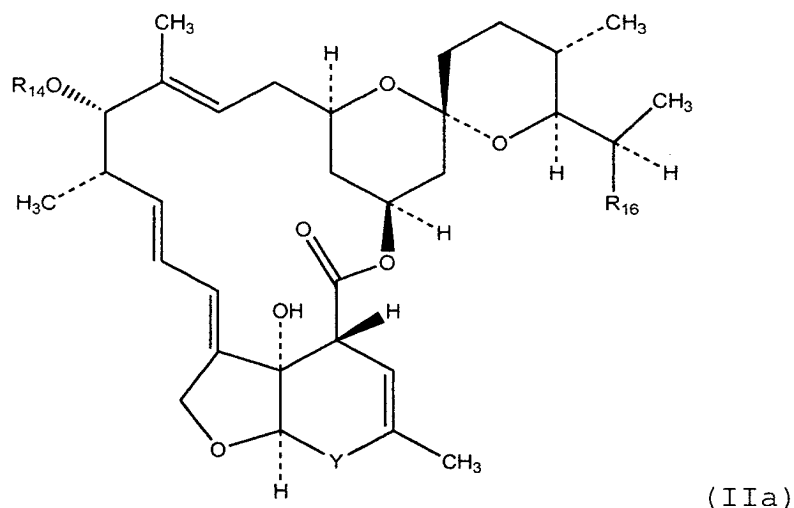
10 R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

R_{13} representa um halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquilóxi, $\text{S}(\text{O})_q\text{CF}_3$ ou SF_5 ;

m , n , q e r representam, independentemente uns dos outros, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

15 X representa um átomo nitrogênio trivalente ou um radical C-R_{12} , as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático;

(B) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um derivado de ivermectina da fórmula (IIa):



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

5

s é 1;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 acila ou C_1-C_4

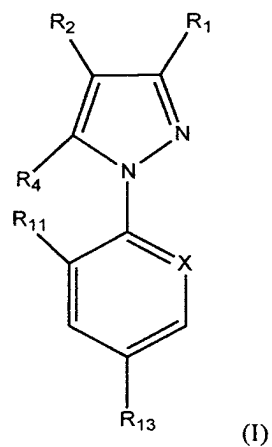
10 alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em uma modalidade da invenção para a fórmula (IIa), a composição para o tratamento e profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos

15 compreende:

(A) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 é CN;

R_2 é $S(O)_n R_3$;

5 R_3 é CF_3 ;

R_4 representa $NR_5 R_6$;

R_5 e R_6 representam, independentemente,
hidrogênio;

R_{11} e R_{12} representam Cl;

10 R_{13} representa CF_3 ;

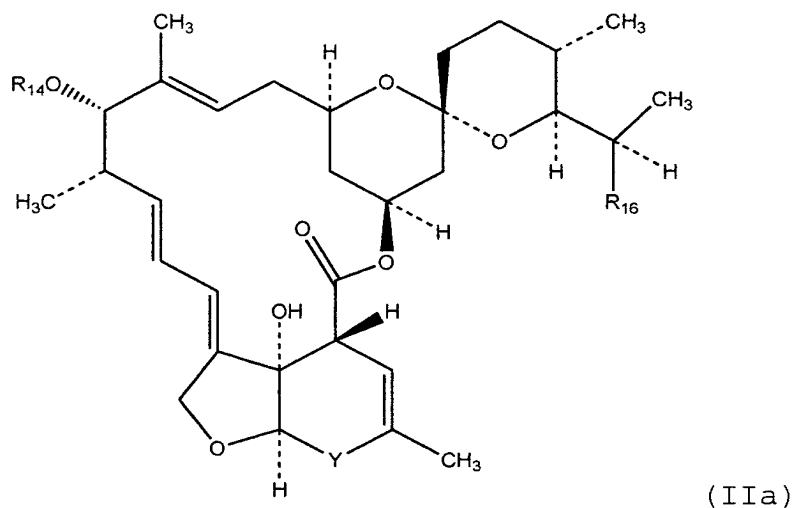
n é 1;

X representa C- R_{12}

(este composto também é conhecido como fipronil);

e

15 (B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um
derivado de ivermectina da fórmula (IIa):



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

s é 1;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

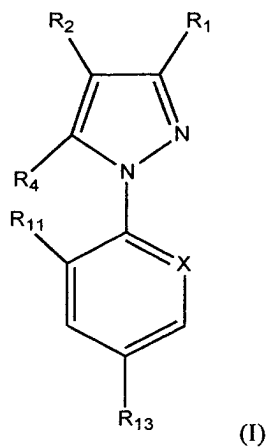
Z é C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 acila ou C_1-C_4

alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmacologicamente aceitável.

Em uma modalidade da invenção para a fórmula (IIa), a composição para o tratamento e profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos compreende:

(A) uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 é CN;

R_2 é $S(O)_n R_3$;

5 R_3 é CF_3 ;

R_4 representa $NR_5 R_6$;

R_5 e R_6 representam, independentemente,
hidrogênio;

R_{11} e R_{12} representam Cl;

10 R_{13} representa CF_3 ;

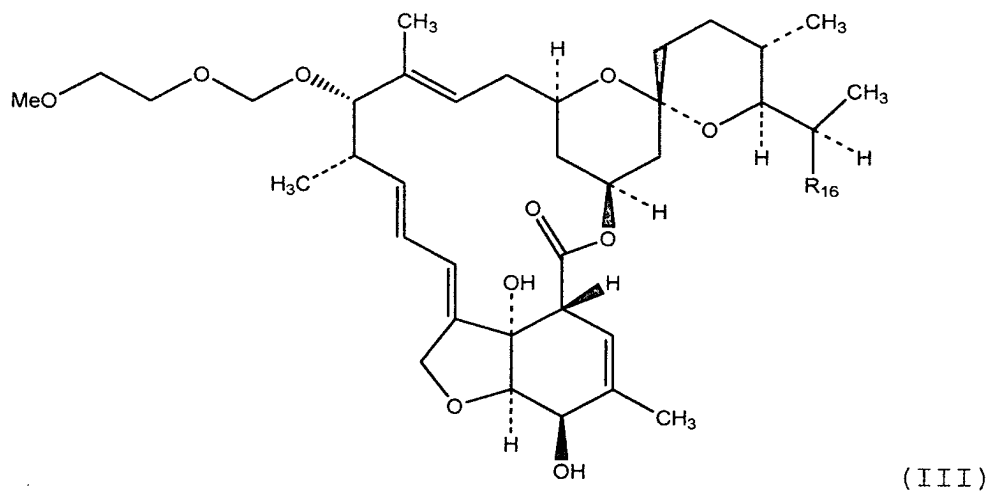
n é 1;

X representa C- R_{12}

(este composto também é conhecido como fipronil);

e

15 (B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um
derivado de ivermectina da fórmula (III):



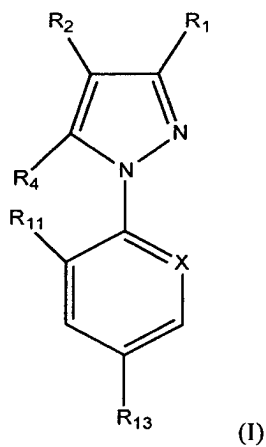
em que:

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$; e

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 Em outra modalidade da invenção para a fórmula (IIb), a composição para o tratamento ou profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos compreende:

(A) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 é um halogênio, CN ou alquila;

R_2 é $S(O)_nR_3$, 4,5-dicianoimidazol-2-ila ou haloalquila;

R_3 é alquila ou haloalquila;

5 R_4 representa um hidrogênio, halogênio, NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, $C(O)OR_7$, alquila, haloalquila, um radical OR_8 ou um radical $-N=C(R_9)(R_{10})$;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio, alquila, haloalquila, $C(O)$ alquila, $S(O)_rCF_3$,
10 alquiloxicarbonila; ou

R_5 e R_6 juntos podem formar um radical alquilenos divalente, o qual é opcionalmente interrompido por um ou dois heteroátomos divalentes;

R_7 representa uma alquila ou haloalquila;

15 R_8 representa uma alquila, haloalquila ou hidrogênio;

R_9 representa uma alquila ou hidrogênio;

R_{10} representa, opcionalmente, uma arila substituída ou, opcionalmente, um grupo heteroarila
20 substituído;

R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

R_{13} representa um halogênio, haloalquila, haloalquilóxi, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

2

5



em que:

10

em que,

s é 1 ou 2;

Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

R₁₅ representa um hidrogênio, C₁-C₄ alquila ou

15

R₁₆ representa -CH₃ ou -CH₂CH₃;

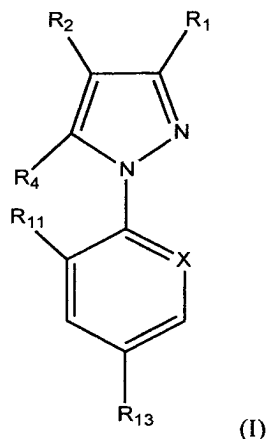
Z é alquila, alquenila , alquinila , acila,

alquilalquilóxi, arila, alcanoilóxi, alquilocarbonila,
alquenoíla, alquinoíla ou aroíla; e

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em outra modalidade da invenção para o composto
da fórmula (IIb), a composição para o tratamento ou
profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou
mamíferos compreende:

(A) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo
menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 é um halogênio, CN ou C_1-C_8 alquila;

R_2 é $S(O)_nR_3$ ou C_1-C_8 haloalquila;

R_3 é C_1-C_8 alquila ou C_1-C_8 haloalquila;

R_4 representa um hidrogênio, halogênio, NR_5R_6 ,
 $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, $C(O)OR_7$, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila, um
radical OR_8 ;

R_5 e R_6 representam, independentemente,

hidrogênio, C_1-C_8 alquila, $C(O)$ alquila; ou

R_7 representa uma C_1-C_8 alquila ou C_1-C_8 haloalquila;

R_8 representa uma C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila
5 ou hidrogênio;

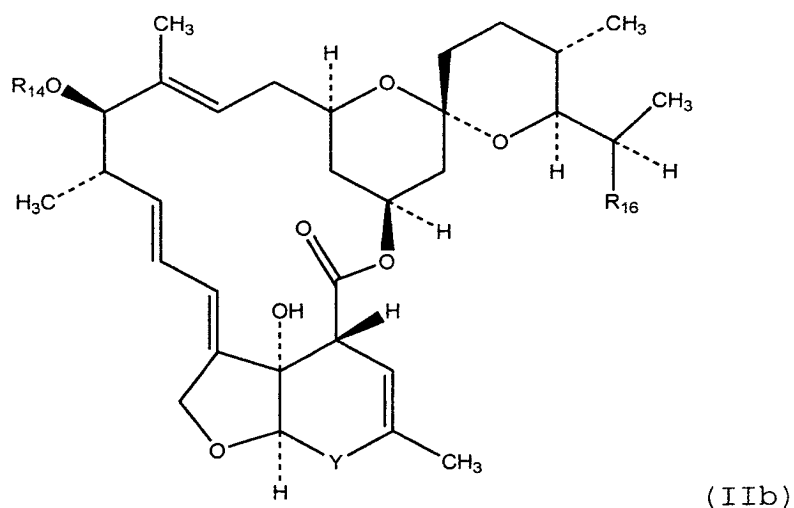
R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

R_{13} representa um halogênio, C_1-C_8 haloalquila, C_1-C_8 haloalquilóxi, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

10 m , n , q e r representam, independentemente uns dos outros, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

X representa um átomo nitrogênio trivalente ou um radical $C-R_{12}$, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático;

15 (B) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um derivado de ivermectina da fórmula (IIb):



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

s é 1 ou 2;

5 Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

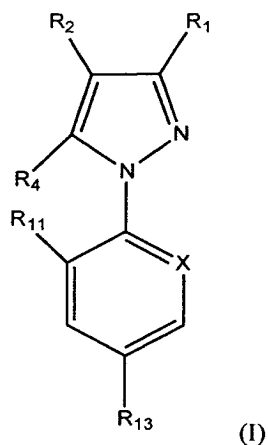
R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 acila ou C_1-C_8 alquilalquilóxi,

10 (C) um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em outra modalidade da invenção para o composto da fórmula (IIb), a composição para o tratamento ou profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos compreende:

15 (A) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 é um halogênio, CN ou C_1-C_4 alquila;

R_2 é $S(O)_nR_3$ ou C_1-C_4 haloalquila;

R_3 é C_1-C_4 alquila ou C_1-C_4 haloalquila;

R_4 representa um hidrogênio, flúor, cloro, bromo,

5 NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, $C(O)OR_7$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, um radical OR_8 ;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio, C_1-C_4 alquila, $C(O)$ alquila; ou

R_7 representa uma C_1-C_4 alquila ou C_1-C_4 haloalquila;

R_8 representa uma C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila ou hidrogênio;

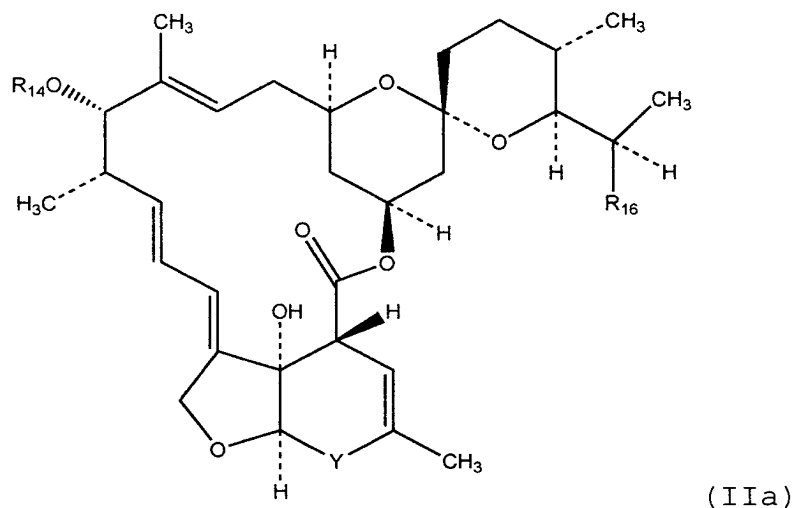
R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

15 R_{13} representa um halogênio, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalquilóxi, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

m , n , q e r representam, independentemente uns dos outros, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

X representa um átomo nitrogênio trivalente ou um radical $C-R_{12}$, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático;

(B) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um derivado de ivermectina da fórmula (IIa):



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

s é 1;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

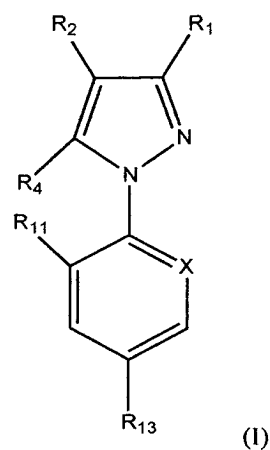
Z é C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 acila ou C_1-C_4

alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmacologicamente aceitável.

Em uma modalidade da invenção para a fórmula (IIb), a composição para o tratamento e profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos compreende:

(A) uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 é CN;

R_2 é $S(O)_n R_3$;

5 R_3 é CF_3 ;

R_4 representa $NR_5 R_6$;

R_5 e R_6 representam, independentemente,
hidrogênio;

R_{11} e R_{12} representam Cl;

10 R_{13} representa CF_3 ;

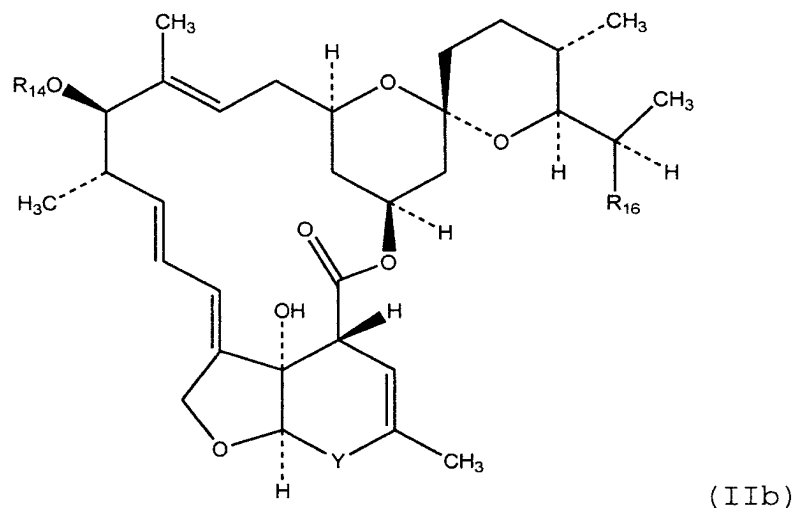
n é 1;

X representa C- R_{12}

(este composto também é conhecido como fipronil);

e

15 (B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um
derivado de ivermectina da fórmula (IIb):



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

s é 1;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

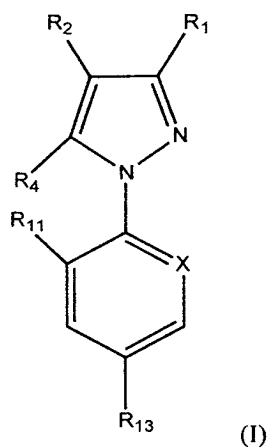
Z é C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 acila ou C_1-C_4

10 alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em uma modalidade da invenção para a fórmula (IIb), a composição para o tratamento e profilaxia de infestação por parasita em pássaros ou mamíferos
15 compreende:

(A) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



em que:

R_1 é CN;

R_2 é $S(O)_n R_3$;

5 R_3 é CF_3 ;

R_4 representa $NR_5 R_6$;

R_5 e R_6 representam, independentemente,
hidrogênio;

R_{11} e R_{12} representam Cl;

10 R_{13} representa CF_3 ;

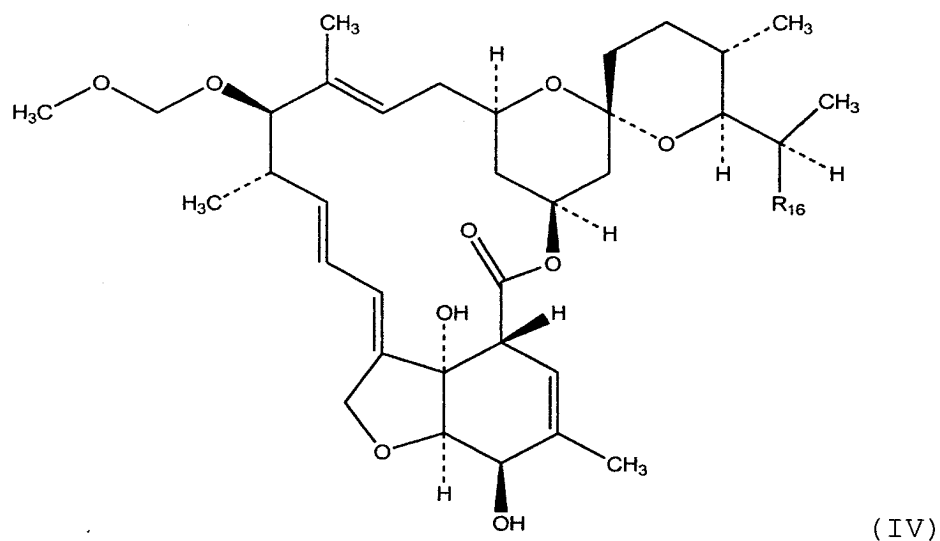
n é 1;

X representa C- R_{12}

(este composto também é conhecido como fipronil);

e

15 (B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um
derivado de ivermectina da fórmula (IV):



em que:

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$; e

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 Para cada uma das modalidades acima, o veículo farmacêuticamente aceitável é selecionado com base na forma da composição, a qual pode incluir formulações orais, iscas, suplementos dietéticos, pós, xampus, pastas, solução concentrada, suspensão, microemulsão e emulsão. Composições

10 consideradas para uso farmacêutico podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas. *Remington - The Science and Practice of Pharmacy* (21ª Edição) (2005), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of*

15 *Therapeutics* (11ª Edição) (2005) e *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (8ª Edição), editado

por Allen e colaboradores, Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Solventes orgânicos para o veículo farmacêuticamente aceitável, a menos que de outro modo especificado, incluem solventes orgânicos comumente aceitáveis conhecidos na técnica de formulação. Esses solventes podem ser encontrados, por exemplo, em Remington Pharmaceutical Science, 16ª Edição (1986). Estes solventes incluem, por exemplo, acetona, acetato de etila, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano ou monoetil éter de dietileno glicol (Transcutol). Estes solventes podem ser suplementados por vários excipientes de acordo com a natureza das fases desejadas, tal como triglicerídeo caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (Estasan ou Migliol 812), ácido oleico ou propileno glicol.

O veículo farmacêutico pode compreender também uma microemulsão. Microemulsões também são bem adequadas como o veículo líquido. Microemulsões são sistemas quaternários compreendendo uma fase aquosa, uma fase oleosa, um tensoativo e um co-tensoativo. Eles são líquidos translúcidos e isotrópicos.

Microemulsões são compostas de dispersões estáveis de microgotículas de uma fase aquosa na fase oleosa ou, inversamente, de microgotículas da fase oleosa

em uma fase aquosa. O tamanho dessas microgotículas é menor que 200 nm (1000 a 100.000 nm para emulsões). O filme interfacial é composto por uma alternância de moléculas tensoativas (TA) e co-tensoativas (Co-TA) as quais, através de diminuição da tensão interfacial, permitem que a microemulsão seja formada espontaneamente.

A fase oleosa, em particular, pode ser formada de óleos minerais ou vegetais de glicerídeos poliglicosilados insaturados ou de triglicerídeos ou, alternativamente, de misturas de tais compostos. A fase oleosa, de preferência, compreende triglicerídeos e, mais preferivelmente, triglicerídeos de cadeia média, por exemplo, triglicerídeo caprílico/cáprico C_8-C_{10} . A fase oleosa representará, em particular, de cerca de 2 a cerca de 15%, mais particularmente de cerca de 7 a cerca de 10%, de preferência de cerca de 8 a cerca de 9%, V/V da microemulsão.

A fase aquosa inclui, por exemplo, água ou derivados de glicol, tais como propileno glicol, glicol éteres, polietileno glicóis ou glicerol. Propileno glicol, monoetil éter de dietileno glicol e monometil éter de dipropileno glicol são especialmente preferidos. Geralmente, a fase aquosa representará uma proporção de cerca de 1 a cerca de 4% v/v da microemulsão.

Tensoativos para a microemulsão incluem monoetil éter de dietileno glicol, monometil éter de dipropileno glicol, C₈-C₁₀ glicerídeos poliglicosilados ou dioleato de poliglicerila-6. Além desses tensoativos, os co-tensoativos
5 incluem álcoois de cadeia curta, tais como etanol e propanol.

Alguns compostos são comuns aos três componentes discutidos acima, isto é, fase aquosa, tensoativo e co-tensoativo. No entanto, está bem dentro do nível de
10 capacidade do perito usar diferentes compostos para cada componente da mesma formulação. A proporção de co-tensoativo para tensoativo será, de preferência, de cerca de 1/7 a cerca de 1/2. De preferência, haverá de cerca de 25 a cerca de 75% v/v de tensoativo e de cerca de 10 a
15 cerca de 55% v/v de co-tensoativo na microemulsão.

Em uma modalidade da invenção, a composição pode estar na forma de uma solução pronta para uso, conforme descrito na Patente U.S. 6.395.765. Adicionalmente, para o composto da Fórmula (I) e Fórmula (II), a solução pronta
20 para uso pode conter um inibidor de cristalização, um solvente orgânico e um co-solvente orgânico.

Em outra modalidade da solução pronta para uso, o inibidor de cristalização está presente, em particular, em uma proporção de 1 a 20% (P/Vp/v), de preferência de 5 a

15%, esse inibidor satisfazendo o teste de acordo com o qual: 0,3 ml de uma solução A compreendendo 10% (p/v) do composto da fórmula (I) no solvente orgânico definido abaixo e 10% desse inibidor, são colocados em uma lâmina de vidro a 20 °C durante 24 horas, após o que poucos ou nenhum cristal, particularmente menos do de 10 cristais, de preferência 0 cristal, são observados a olho nu sobre a lâmina de vidro; o solvente orgânico tem uma constante dielétrica entre 10 e 35, de preferência entre 20 e 30, o teor deste solvente orgânico na composição total representando, de preferência, o complemento para 100% de uma composição; e o co-solvente orgânico tendo um ponto de ebulição abaixo de 100° C, de preferência abaixo de 80° C e tendo uma constante dielétrica de entre 10 e 40, de preferência de entre 20 e 30; este co-solvente pode, vantajosamente, estar presente na composição, em uma proporção peso/peso (p/p) de co-solvente inorgânico/solvente orgânico de entre 1/15 e 1/2. O solvente é volátil, de modo a atuar, em particular, como um promotor de secagem e é miscível com água e/ou com o solvente orgânico.

O inibidor de cristalização pode, em particular, estar presente em uma proporção de cerca de 1 a cerca de 20% (p/v), de preferência de cerca de 5 a cerca de 15%. O

inibidor, de preferência, corresponde ao teste ao qual 0,3 ml de uma solução compreendendo 10% (p/v) do composto da fórmula (I) no veículo líquido e 10% do inibidor são depositados sobre uma lâmina de vidro a 20°C e deixados 5 descansar durante 24 horas. A lâmina é, então, observada a olho nu. Inibidores aceitáveis são aqueles cuja adição proporciona uns poucos ou nenhum cristal e, em particular, menos de 10 cristais, de preferência 0 cristal.

A formulação pode também compreender um agente 10 antioxidante destinado a inibir a oxidação pelo ar, este agente estando presente, em particular, na proporção de cerca de 0,005% a cerca de 1% (p/v), de preferência de cerca de 0,01% a cerca de 0,05%.

Inibidores de cristalização os quais pode ser 15 usados na invenção incluem:

- polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, copolímeros de acetato de vinila e vinilpirrolidona, polietileno glicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol ou ésteres polioxietilenados de sorbitan; lecitina 20 ou carboximetil celulose de sódio; ou derivados acrílicos, tais como metacrilatos e outros,

- tensoativos aniônicos, tal como estearatos alcalinos, em particular estearato de sódio, potássio ou amônio; estearato de cálcio ou estearato de trietanolamina;

abietato de sódio; alquil sulfatos, em particular lauril-sulfato de sódio e cetil-sulfato de sódio; dodecilbenzeno-sulfonato de sódio ou dioctil sulfo-succinato de sódio; ou ácidos graxos, em particular aqueles derivados de óleo de coco,

- tensoativos catiônicos, tais como sais de amônio quaternário solúveis em água da fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, nos quais os radicais R são idênticos ou diferentes, opcionalmente radicais hidrocarboneto hidroxilados, e Y^- é um anion de um ácido forte, tal como haleto, ânions de sulfato e sulfonato; brometo de cetiltrimetilamônio é um dos tensoativos catiônicos o qual pode ser usado,

- sais de amina da fórmula $N^+R'R''R'''$, nos quais os radicais R são idênticos ou diferentes, opcionalmente radicais hidrocarboneto hidroxilados; hidrocloreto de octadecilamina é um dos tensoativos catiônicos o qual pode ser usado,

- tensoativos não iônicos tais como, opcionalmente, sorbitan ésteres polioxietilenados, em particular Polisorbato 80 ou alquil éteres polioxietilenados; estearato de polietileno glicol, derivados polioxietilenados de óleo de rícino, poliglicerol ésteres, álcoois graxos polioxietilenados, ácidos graxos polioxietilenados ou copolímeros de óxido de etileno e de

óxido de propileno,

- tensoativos anfotéricos, tais como compostos de lauril betaína,

- ou, de preferência, uma mistura de pelo menos dois dos compostos listados acima.

Em uma modalidade particularmente preferida, um par de inibidor de cristalização será usado. Tais pares incluem, por exemplo, a combinação de um agente de formação de filme do tipo polimérico e de um agente tensoativo. Estes agentes serão selecionados, em particular, dos compostos mencionados acima como inibidor de cristalização.

Agentes de formação de filme particularmente preferidos do tipo polimérico incluem:

- as várias classes de polivinilpirrolidona,
- álcoois polivinílicos e
- copolímeros de acetato de vinila e vinilpirrolidona.

Agentes tensoativos especialmente preferidos, incluem aqueles feitos de tensoativos não iônicos, de preferência sorbitan ésteres polioxietilenados e, em particular, os vários graus de polisorbato, por exemplo, Polisorbato 80.

O agente de formação de filme e o agente tensoativo podem, em particular, ser incorporados em quantidades similares ou idênticas dentro do limite das quantidades totais de inibidor de cristalização mencionados

aqui.

O par assim constituído assegura de forma notável os objetivos da ausência de cristalização na pelagem e manutenção da aparência cosmética do pêlo, isto é, sem uma
5 tendência de adesão ou uma aparência viscosa, a despeito da alta concentração de material ativo.

Agentes antioxidantes particularmente preferidos são aqueles convencionais na técnica e incluem, por exemplo, hidroxianisola butilada, hidróxi tolueno butilado,
10 ácido ascórbico, metabissulfito de sódio, galato de propila, tiossulfato de sódio ou uma mistura de não mais do que dois dos mesmos.

Os adjuvantes de formulação discutidos acima são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica e podem
15 ser obtidos comercialmente ou através de técnicas conhecidas. Essas composições concentradas são, geralmente, preparadas através de simples mistura dos constituintes conforme definido acima; vantajosamente, o ponto inicial é misturar o material ativo no solvente principal e, então,
20 os outros ingredientes ou adjuvantes são adicionados.

O volume aplicado pode ser da ordem de cerca de 0,3 a cerca de 1 ml, de preferência da ordem de cerca de 0,5 ml para gatos e da ordem de cerca de 0,3 a cerca de 3 ml para cães, dependendo do peso do animal.

Em outra modalidade da invenção, a composição pode estar em uma forma *pour-on*, conforme descrito na Patente U.S. 6.010.710. As formulações *pour-on*, as quais são vantajosamente oleosa, geralmente compreendem um
5 diluente ou veículo e também um solvente (solvente orgânico) para o composto da fórmula (I) se o último não é solúvel no diluente.

Como um solvente orgânico o qual pode ser usado na invenção, menção pode ser feita, em particular, a:
10 citrato de acetiltributíla, ésteres de ácido graxo, tais como dimetil éster, adipato de diisobutíla, acetona, acetonitrila, álcool benzílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, n-butil éter de dipropileno glicol, etanol, isopropanol, metanol, monoetil
15 éter de etileno glicol, monometil éter de etileno glicol, monometilacetamida, monometil éter dipropileno glicol, polioxietileno glicóis líquidos, propileno glicol, 2-pirrolidona, em particular N-metilpirrolidona, monoetil éter de dietileno glicol, etileno glicol e ftalato de
20 dietila ou uma mistura de pelo menos dois desses solventes.

Como veículo ou diluente, menção pode ser feita, em particular, de óleos vegetais, tais como óleo de soja, óleo de amendoim, óleo de mamona, óleo de milho, óleo de oliva, óleo de semente de uva, óleo de girassol, etc.;

óleos minerais, tais como, petróleo, parafina, silicone, etc.; hidrocarbonetos cíclicos ou alifáticos ou, alternativamente, por exemplo, triglicerídeos de cadeia média (C8 a C12 em particular).

5 Um emoliente e/ou agente de dispersão e/ou de formação de filme será, de preferência, aquele agente sendo selecionado, em particular, de:

(a) polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, copolímeros de acetato de vinila e vinilpirrolidona, 10 polietileno glicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol, sorbitan ésteres polioxietilenados; lecitina, carboximetil celulose de sódio, óleos de silicone, óleos de polidiorgano-siloxano, em particular óleos de polidimetil-siloxano (PDMS), por exemplo, aqueles 15 contendo funcionalidades silanol ou um óleo 45V2,

(b) tensoativos aniônicos, tais como estearatos alcalinos, em particular estearato de sódio, potássio ou amônio; estearato de cálcio, estearato de trietanolamina; abietato de sódio; alquil sulfatos, em particular lauril- 20 sulfato de sódio e cetil-sulfato de sódio; dodecilbenzeno-sulfonato de sódio, dioctil-sulfo-succinato de sódio; ácidos graxos, em particular aqueles derivados de óleo de coco,

(c) tensoativos catiônicos, tais como sais de amônio

quaternário solúveis em água da fórmula $N^+R'R''R'''R''''$, Y^- na qual os radicais R são, opcionalmente, radicais hidrocarboneto hidroxilados e Y^- é um ânion de um ácido forte tal como ânions de haleto, sulfato e sulfonato; brometo de cetiltrimetilamônio está entre os tensoativos catiônicos os quais podem ser usados,

(d) sais de amina da fórmula $N^+R'R''R'''$ na qual os radicais R são, opcionalmente, radicais hidrocarboneto hidroxilados; hidrocloreto de octadecilamina está entre os tensoativos catiônicos os quais podem ser usados,

(e) tensoativos não iônicos, tais como sorbitan ésteres os quais são, opcionalmente, polioxietilenados, em particular polisorbato 80, alquil éteres polioxietilenados; álcoois graxos polioxipropilados, tais como éter de polioxipropileno-estírol; estearato de polietileno glicol, derivados polioxietilenados de óleo de mamona, ésteres de poliglicerol, álcoois graxos polioxietilenados, ácidos graxos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno,

(f) tensoativos anfotéricos, tais como os compostos lauril betaina substituídas;

ou

(g) uma mistura de pelo menos dois desses agentes.

O solvente será usado em proporção com a

concentração do composto I e sua solubilidade nesse solvente. Por exemplo, fipronil tem uma solubilidade de 4,3% m/V em citrato de tributil acetila. Acredita-se que esse seja o menor volume possível. O veículo compõe a diferença até 100%.

O emoliente é, de preferência, usado na proporção de 0,1 a 10%, em particular de 0,25 a 5% em volume.

Em outra modalidade da invenção, a composição pode estar na forma *spot-on*. Para formulações *spot-on*, o veículo pode ser um veículo líquido, conforme descrito na Patente U.S. 6.426.333, o qual compreende um solvente e um co-solvente, em que o solvente é selecionado do grupo consistindo em acetona, acetonitrila, álcool benzílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, n-butil éter de dipropileno glicol, etanol, isopropanol, metanol, monoetil éter de etileno glicol, monometil éter de etileno glicol, monometilacetamida, monometil éter de dipropileno glicol, polioxietileno glicóis líquidos, propileno glicol, 2-pirrolidona, em particular N-metilpirrolidona, monoetil éter de dietileno glicol, etileno glicol, ftalato de dietila de ésteres de ácido graxo, tais como o dietil éster ou adipato de diisobutila e uma mistura de pelo menos dois desses solventes e o co-solvente é selecionado do grupo consistindo em etanol absoluto, isopropanol ou metanol.

O veículo líquido pode, opcionalmente, conter um inibidor de cristalização selecionado do grupo consistindo em um tensoativo aniônico, um tensoativo catiônico, um tensoativo não iônico, um sal de amina, um tensoativo anfotérico ou polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, copolímeros de acetato de vinila e vinilpirrolidona, polietileno glicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol, sorbitan ésteres polioxietilenados; lecitina, carboximetil celulose de sódio e derivados acrílicos ou uma
5
10 mistura destes inibidores de cristalização.

Formulações *spot-on* podem ser preparadas através de dissolução dos ingredientes ativos no veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável. Alternativamente, a formulação *spot-on* pode ser preparada
15 através de encapsulação do ingrediente ativo para deixar um resíduo do agente terapêutico sobre a superfície do animal. Essas formulações variarão com relação ao peso do agente terapêutico na combinação, dependendo da espécie de animal hospedeiro a ser tratado, da gravidade e tipo de infecção e
20 do peso corporal do hospedeiro.

Em outra modalidade da invenção, a composição pode estar na forma de. Uma modalidade de forma de pasta é descrita na Patente U.S. 6.787.342, a qual é aqui incorporada por referência. Além de uma 1-N-fenilpirazola e

um composto derivado de ivermectina descrito acima, a pasta também contém sílica fumegada; um modificador de viscosidade; um veículo; opcionalmente um absorvente; e opcionalmente um colorante, estabilizador, tensoativo ou conservante.

O processo para preparo de uma formulação em pasta compreende as etapas de:

(a) dissolução ou dispersão de 1-N-fenilpirazola e composto derivado de ivermectina no veículo através de mistura;

(b) adição da sílica fumegada ao veículo contendo uma 1-N-fenilpirazola e composto derivado de ivermectina dissolvidos e mistura até que a sílica esteja dispersa no veículo;

(c) permitir que o intermediário formado em (b) assente durante um tempo suficiente de forma a permitir que o ar encerrado durante a etapa (b) escape; e

(d) adição do modificador de viscosidade ao intermediário com mistura para produzir uma pasta uniforme.

As etapas são ilustrativas, mas não limitativas. Por exemplo, a etapa (a) pode ser movida para a última etapa.

Outra modalidade da pasta da invenção contém 1-N-fenilpirazola e composto derivado de ivermectina, sílica fumegada, um modificador de viscosidade, um absorvente, um

colorante; e um veículo hidrofílico, o qual é s triacetina, um monoglicerídeo, um diglicerídeo ou um triglicerídeo.

Outras modalidades da pasta incluem, mas não estão limitadas a, pastas em que o modificador de viscosidade é selecionado do grupo consistindo em PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propileno glicol, monooleato de sorbitan polioxietileno (20) (polisorbato 80 ou Tween 80) e poloxâmeros (por exemplo, Pluronic L 81); o absorvente é selecionado do grupo consistindo em carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, amido e celulose e seus derivados; e o colorante é selecionado do grupo consistindo em óxido de ferro, dióxido de titânio e FD&C Blue #1 Aluminum Lake.

As fenilpirazolas, como uma classe, são conhecidas na técnica e descritas, por exemplo, na Patente U.S. No. 5.885.607; Patente U.S. No. 6.010.710; Patente U.S. No. 6.083.519; Patente U.S. No. 6.096.329; Patente U.S. No. 6.395.765 e Patente U.S. No. 6.867.229 (todas cedidas para a Merial, Ltda.) bem como na Patente U.S. No. 5.576.429; Patente U.S. No. 5.122.530 e EP 295 177, as divulgações das quais, bem como as referências citadas nas mesmas, são incorporadas por referência. Essa classe de inseticidas é conhecida por possuir excelente atividade contra insetos, tais como carrapatos e pulgas.

Ivermectinas são reconhecidas como sendo parte de uma classe mais ampla de compostos conhecidos como as lactonas macrocíclicas. Para cada modalidade da invenção acima, uma lactona macrocíclica adicional pode ser adicionada à composição. Exemplos de tais lactonas macrocíclicas incluem, mas não estão limitados a, avermectinas, tais como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina e milbemicinas, tais como milbemectina, milbemicina D e moxidectina. São também incluídos os derivados 5-oxima e 5-oxo das referidas avermectinas e milbemicinas.

Esses compostos de lactona macrocíclica previamente conhecidos podem ser facilmente obtidos comercialmente ou através de métodos conhecidos na técnica; referência é feita à literatura técnica e comercial amplamente disponível. Para avermectinas, ivermectina e abamectina, referência pode ser feita, por exemplo, ao trabalho "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer e H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag. ou Albers-Schönberg e colaboradores (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina, "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, 5-15 de Julho de 1993, pode

ser consultado em particular. Para milbemicinas, referência pode ser feita, *inter alia*, a Davies H.G. e colaboradores, 1986, "Avermectins and Milbemicins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. e colaboradores, 1983, Synthesis of Milbemicins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patente U.S. 4.134.973 e EP 677.054.

Lactonas macrocíclicas são ainda produtos naturais ou derivados semissintéticos dos mesmos. A estrutura de avermectinas e milbemicinas é intimamente relacionada, por exemplo, através do compartilhamento de um complexo anel de lactona macrocíclico de 16 elementos; milbemicinas carecem da porção glicosídica das avermectinas. O produto natural avermectina é divulgado na Patente U.S. 4.310.519 para Albers-Schönberg e colaboradores e o composto 22,23-dihidro avermectina é divulgado em Chabala e colaboradores, Patente U.S. No. 4.199.569. Menção também é feita a Kitano, Patente U.S. No. 4.468.390, Beuvry e colaboradores, Patente U.S. No. 5.824.653, Pedido de Patente Européia 0 007 812 A1, publicado em 2 de Junho de 1980, Especificação de Patente 1 390 336, publicada em 9 de Abril de 1975, Pedido de Patente Européia 0 002 916 A2 e Patente da Nova Zelândia para a Ancare No. 237086, *inter alia*. Milbemicinas que ocorrem naturalmente são descritas em Aoki e colaboradores, Patente U.S. No. 3.950.360, bem como nas várias referências citadas

em "The Merck Index" 12^a edição, S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996).

Latidectina é descrita em "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug

5 *Information*, vol. 17, no. 4, páginas 263- 286, (2003).

Derivados semissintéticos dessas classes de compostos são bem conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, na

Patente U.S. 5.077.308, Patente U.S. 4.859.657, Patente U.S. 4.963.582, Patente U.S. 4.855.317, Patente U.S.

10 4.871.719, Patente U.S. 4.874.749, Patente U.S. 4.427.663,

Patente U.S. 4.310.519, Patente U.S. 4.199.569, Patente

U.S. 5.055.596, Patente U.S. 4.973.711, Patente U.S.

4.978.677, Patente U.S. 4.920.148 e EP 667.054.

Para cada uma das modalidades acima, um agente

15 cestodetícida pode ser adicionado o qual inclui, mas não está limitado a, praziquantel, pirantel, espirantel,

niclosamida, mebendazola, albendazola, triclabendazola,

metrifonato de oxamniquina e morantel. Em uma modalidade

da invenção, pelo menos uma lactona macrocíclica e/ou

20 agente cestodetícida extra é adicionado à composição e a

lactona macrocíclica extra é eprinomectina e o agente

cestodetícida é praziquantel.

Para cada uma das modalidades acima, um inseticida de nitroguanidina ou piridilmetilamina pode ser

adicionado. Esses inseticidas incluem, mas não estão limitados a, clotiandina, dinotefurano, imidaclopridaa, tiametoxam, acetamiprida, nitepiram e tiacloprida.

Também considerados são os sais básicos ou ácidos farmacologicamente aceitáveis, onde aplicável, das 1-N-fenilpirazolas e lactonas macrocíclicas fornecidas aqui. O termo "ácido" considera todos os ácidos orgânicos ou inorgânicos farmacologicamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos incluem ácidos minerais, tais como ácidos halogenídricos, tal como ácido bromídrico e ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácido nítrico. Ácidos orgânicos incluem todos os ácidos carboxílicos aromáticos, alicíclicos, alifáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos e ácidos graxos. Ácidos preferidos são C₁-C₂₀ ácidos carboxílicos alifáticos de cadeia reta ou ramificada, saturados ou insaturados, os quais são opcionalmente substituídos por halogênio ou por grupos hidroxila ou C₆-C₁₂ ácidos carboxílicos aromáticos. Exemplos de tais ácidos são ácido carbônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiônico, ácido isopropiônico, ácido valérico, α -hidroxí ácido, tal como ácido glicólico e ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzóico, ácido metano-sulfônico e ácido salicílico. Exemplos de ácidos dicarboxílicos incluem ácido oxálico,

ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico e ácido maleico. Um exemplo de ácido tricarboxílico é ácido cítrico. Ácidos graxos incluem todos os ácidos carboxílicos aromáticos ou alifáticos saturados ou insaturados farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis tendo 4 a 24 átomos de carbono. Exemplos incluem ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico e ácido fenilestérico. Outros ácidos incluem ácido glucônico, ácido glicohéptônico e ácido lactobiônico.

O termo "base" considera todas as bases orgânicas ou inorgânicas, veterinária ou farmacêuticamente aceitáveis. Tais bases incluem, por exemplo, os sais de metal alcalino e de metal alcalino terroso, tais como sal de lítio, sódio, potássio, magnésio ou cálcio. Bases orgânicas incluem os sais de amina heterocíclica e hidrocarbila comuns, incluindo, por exemplo, os sais de morfolina e piperidina.

O assunto da presente invenção também é um processo para eliminação de parasitas em mamíferos e pássaros, especialmente cães e gatos, usando uma composição de acordo com a presente invenção.

Em uma modalidade da invenção, as formulações

pour-on diretas para a pele de acordo com a presente invenção podem obter eficácia duradoura e de amplo espectro quando a solução é aplicada às costas do animal, de preferência ao longo da linha das costas em um ou mais pontos.

De acordo com a primeira modalidade para administração direta de formulações *pour-on*, o processo consiste em aplicação da solução aos animais no pasto e/ou antes que eles cheguem no pasto, a aplicação sendo, de preferência, repetida a cada mês, de preferência a cada dois meses.

De acordo com uma segunda modalidade para administração direta da formulação *spot-on*, o processo consiste em aplicação da solução aos animais de criação antes que eles cheguem ao "Lote de Alimentação", sendo possível que essa aplicação seja o final antes dos animais serem abatidos.

Obviamente, o processo também pode consistir em combinação dessas duas modalidades, isto é, o primeiro seguido pelo segundo.

As soluções de acordo com a invenção podem ser aplicadas usando qualquer meio conhecido *per se*, de preferência usando uma pistola de aplicação ou um frasco medido.

Esse método serve para limpar a pele e os pêlos dos animais eliminando os parasitas os quais estão presentes sobre os mesmos, bem como seus resíduos e dejetos. O resultado disso é que os animais não sofrem mais estresse pelos parasitas e suas mordidas, isso tendo consequências positivas, por exemplo, sobre seu crescimento e sobre o uso de sua ração.

Em outra modalidade da invenção, aplicação da formulação *spot-on* de acordo com a presente invenção também pode obter eficácia duradoura e de amplo espectro quando a solução é aplicada ao mamífero ou pássaro.

A administração da fórmula *spot-on* pode ser intermitente e pode ser administrada diária, semanal, bi-semanal, mensal, bi-mensalmente, a cada quatro meses ou mesmo durante períodos de tempo mais longos. O período de tempo entre os tratamentos depende de fatores tais como o(s) parasita(s) que está(ão) sendo tratado(s), o grau de infestação, o tipo de mamífero ou pássaro e o ambiente específico onde ele reside. Está bem dentro da capacidade aqueles habilitados na técnica determinar um período de administração específico para uma situação em particular. A presente invenção considera um método para combate permanente de um parasita em um ambiente no qual o animal é submetido à forte pressão parasítica, onde a administração

é em uma frequência muito abaixo de uma administração diária nesse caso. Por exemplo, é preferível que o tratamento de acordo com a invenção seja realizado mensalmente em cães e gatos.

5 A administração de formulações *spot-on* também proporciona um método para limpeza da pelagem e da pele dos animais através de remoção dos parasitas os quais estão presentes e de seus resíduos e excreções. Os animais assim tratados exibem uma pelagem a qual é mais agradável de
10 olhar e mais macia de tocar.

 Embora não desejando estar preso pela teoria, acredita-se que a formulação *spot-on* da invenção funcione pelo fato de que a dose é dissolvida nos óleos naturais da pele, pêlo ou couro do hospedeiro. Daí, o(s) agente(s)
15 terapêutico(s) é(são) distribuído(s) em torno do corpo do animal através das glândulas sebáceas da pele. O agente terapêutico também permanece nas glândulas sebáceas. Assim, as glândulas proporcionam um reservatório natural para o agente terapêutico, o que permite que o agente seja drenado
20 dos folículos para se re-aplicar à pele e o pêlo. Isso, por sua vez, proporciona tempos mais duradouros entre as aplicações, bem como não ter de re-administrar a dose após o hospedeiro se molhar em virtude de chuva, banhos, etc. Além disso, a formulação da invenção tem a vantagem

adicional, em animais que se lambem, de não ser diretamente depositada sobre a pele ou pêlo onde os animais poderiam ingerir oralmente o agente terapêutico, desse modo, se tornando aderente ou possivelmente interagindo com outro
5 agente terapêutico que está sendo administrado oralmente.

Outras vias de administração incluem formulações em pasta, formulação para aplicação oral, formulação mastigável, emplastro transgênico ou transmucosal ou líquido, gel ou pasta, solução para inalação e formulação
10 injetável.

Em outra modalidade preferida, a mesma proporciona uma composição para o combate de pulgas em pequenos mamíferos, em particular cães e gatos, caracterizada pelo fato de que ela contém pelo menos um
15 composto (A) da fórmula (I) conforme definido acima e pelo menos um composto (B) endectocida, em quantidades e proporções tendo uma eficácia parasiticida para pulgas e vermes, em um veículo aceitável para o animal.

Os compostos (A) e (B) podem ser administrados
20 continuamente, particularmente para a profilaxia, através de métodos conhecidos. Geralmente, uma dose de cerca de 0,001 a cerca de 10 mg por kg de peso corporal, fornecida como uma única dose ou em doses divididas durante um período de 1 a 5 dias será satisfatória mas, naturalmente,

podem haver casos onde faixas de dosagem maiores ou menores são indicadas e as mesmas estão dentro do escopo da presente invenção. Está bem dentro da rotina daqueles habilitados na técnica determinar um regime de dosagem particular para um hospedeiro e parasita específicos.

De preferência, uma única formulação contendo os compostos (A) e (B) em um veículo substancialmente líquida e em uma forma a qual torna possível uma única aplicação ou uma aplicação repetida um pequeno número de vezes, será administrada ao animal sobre uma região altamente localizada do animal. de preferência entre os dois ombros. Notavelmente, descobriu-se que tal formulação é altamente eficaz contra os ectoparasitas alvo e os endoparasitas alvo.

O tratamento é, de preferência, realizado de modo a administrar ao hospedeiro, em uma única ocasião, uma dose contendo entre cerca de 0,001 e cerca de 100 mg/kg de derivado (A) e contendo entre cerca de 0,1 e cerca de 2000 µg/kg, mais preferivelmente 1000 µg/kg de composto do tipo (B), em particular no caso de uma administração tópica direta.

A quantidade de composto (A) para pássaros e animais os quais são de tamanho pequeno é, de preferência,

maior do que cerca de 0,01 mg e, de uma forma particularmente vantajosa, entre cerca de 1 e cerca de 50 mg/kg de peso do animal.

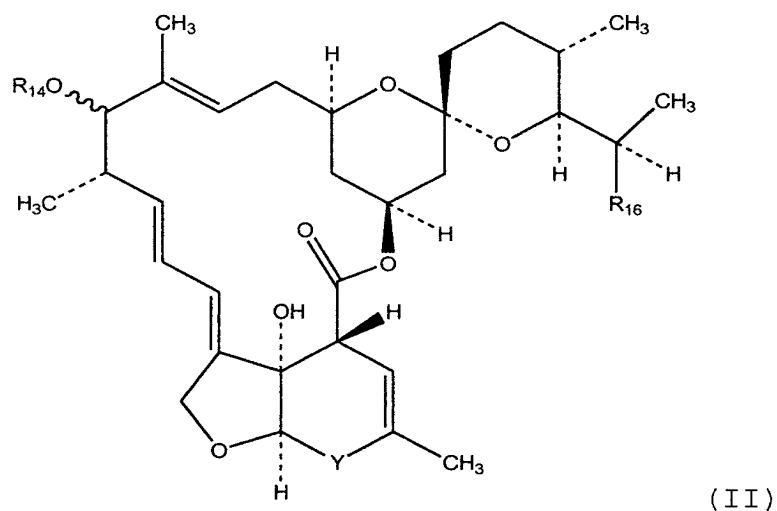
A quantidade eficaz em uma dose para o composto (A) está, de preferência, entre cerca de 0,001, de preferência cerca de 0,1 e cerca de 100 mg e, de uma forma particularmente preferida, de cerca de 1 a cerca de 50 mg/kg de peso do animal, as maiores quantidades sendo proporcionadas para liberação muito prolongada em ou sobre o corpo do animal.

A quantidade eficaz de compostos (B) em uma dose está, de preferência, entre cerca de 0,1 µg, de preferência cerca de 1 µg e cerca de 10 mg e, em de uma forma particularmente preferida, de cerca de 5 a cerca de 200 µg/kg de peso do animal. Especialmente preferida é uma dose entre cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg de peso do animal, com cerca de 0,5 a 6 mg/kg sendo mais especialmente referido.

As proporções em peso de composto (A) e de composto (B) estão, de preferência, entre cerca de 5/1 e cerca de 10.000/1.

Em uma modalidade distinta da invenção, novos compostos derivados de ivermectinas da fórmula (II) são

proporcionados:



em que:

R₁₄ representa $-(CH_2)_s-O-Z$

5

em que,

s é 1 ou 2;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

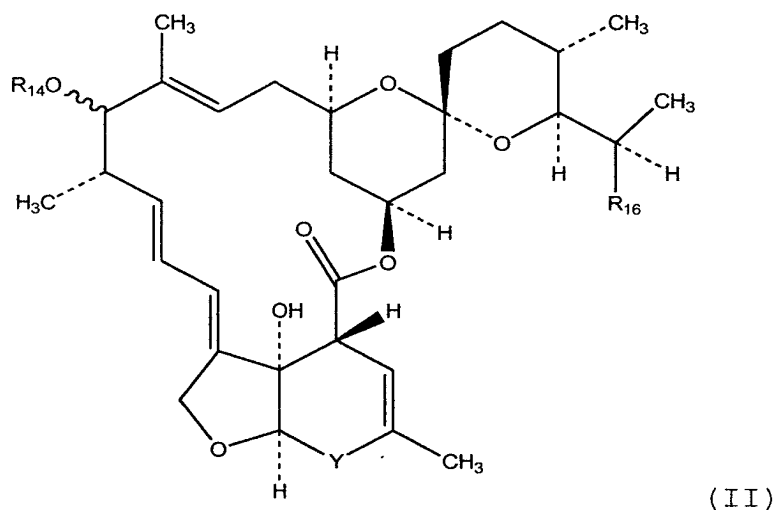
R₁₅ representa um hidrogênio, alquila ou fenil; e

R₁₆ representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

10

Z é alquila, alquenila, alquinila, acila, alquilalquilóxi, arila, alcanoiloxi, alquilocarbonila, alquenoíla, alquinoíla ou aroíla.

Em outra modalidade da invenção, compostos da fórmula (II) são proporcionados:



em que:

R₁₄ representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

5 s é 1 ou 2;

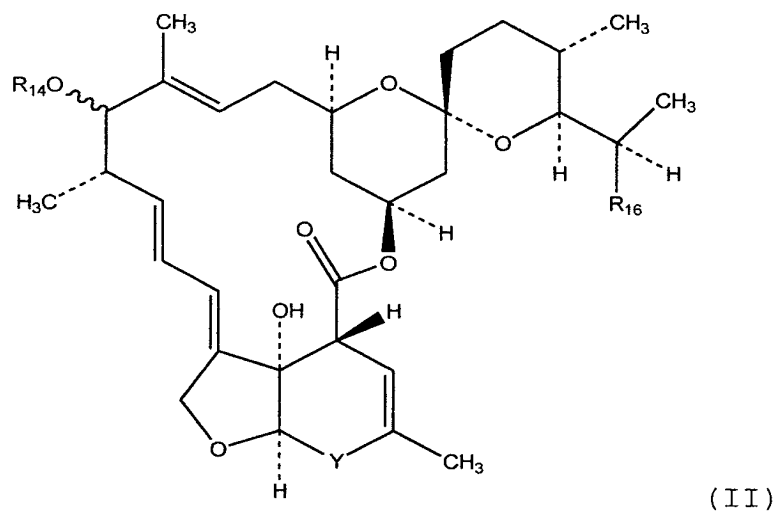
Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R₁₅ representa um hidrogênio ou C₁-C₈ alquila; e

R₁₆ representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é C₁-C₈ alquila, C₁-C₈ acila ou C₁-C₈
 10 alquilalquilóxi.

Em outra modalidade da invenção, compostos da fórmula (II) são proporcionados:



em que:

R₁₄ representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

s é 1;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

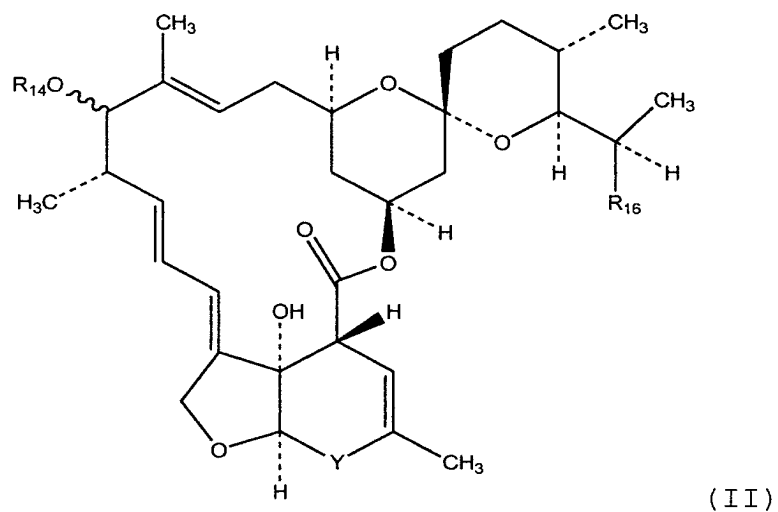
R₁₅ representa um hidrogênio ou C₁-C₈ alquila; e

R₁₆ representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ acila ou C₁-C₄

10 alquilalquilóxi.

Em outra modalidade da invenção, compostos da fórmula (II) são proporcionados:



em que:

R₁₄ representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

5

s é 1;

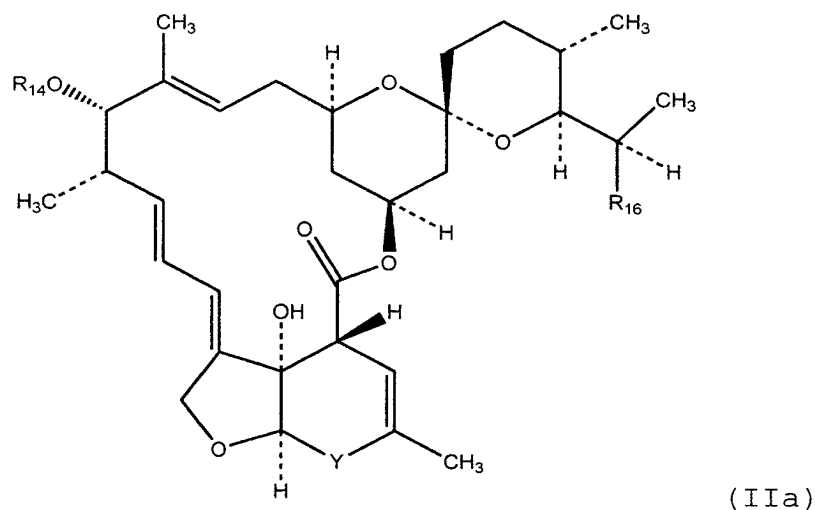
Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R₁₅ representa um hidrogênio ou C₁-C₈ alquila; e

R₁₆ representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ acila ou C₁-C₄
 10 alquilalquilóxi.

Em outra modalidade da invenção, compostos da
 fórmula (IIa) são proporcionados:



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

5 s é 1 ou 2;

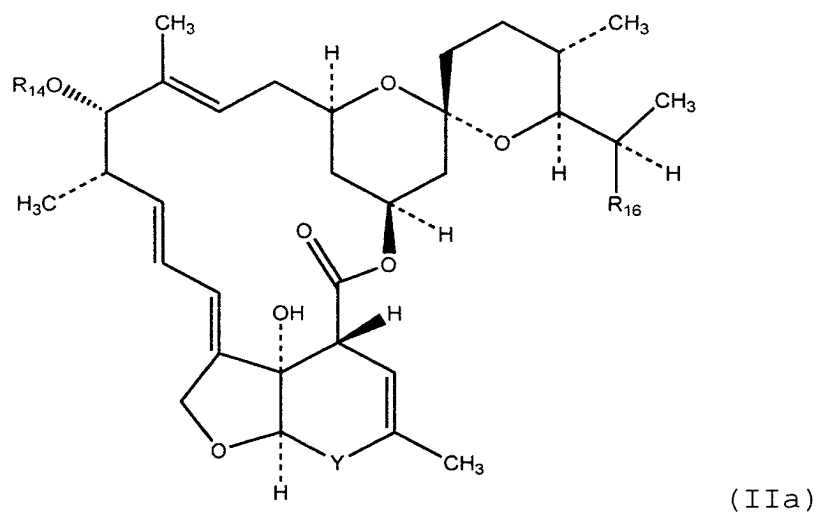
Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou
fenil; e

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

10 Z é alquila, alquênica, alquínica, acila,
alquilalquilóxi, arila, alcanoilóxi, alquiloxicarbonila,
alquenoíla, alquinoíla ou aroíla.

Em outra modalidade da invenção, compostos da
fórmula (IIa) são proporcionados:



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

5

s é 1 ou 2;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

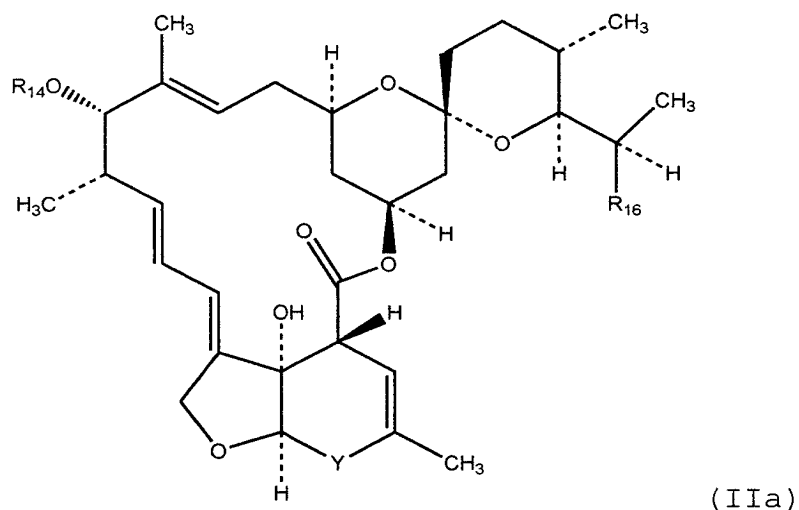
R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 acila ou C_1-C_8

10 alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em outra modalidade da invenção, compostos da fórmula (IIa) são proporcionados:



em que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

em que,

5

s é 1;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

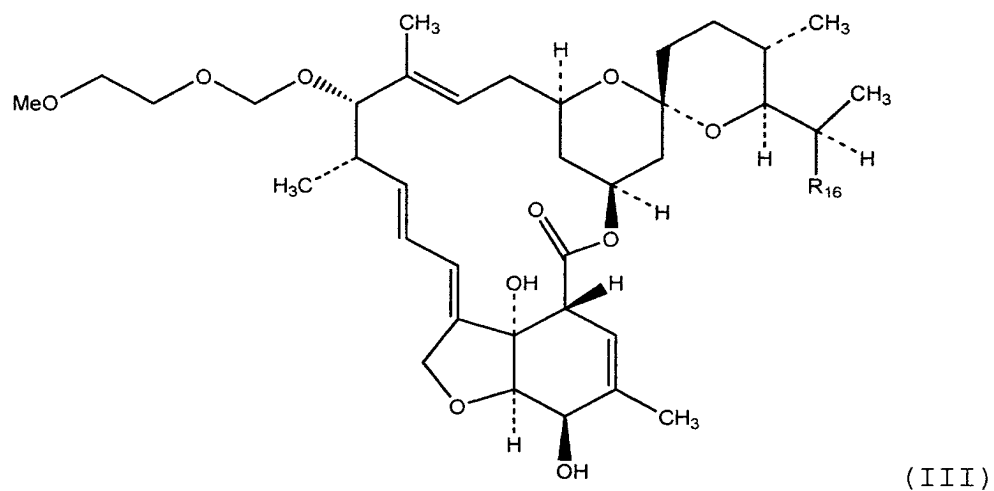
R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 acila ou C_1-C_4

10 alquilalquilóxi,

(C) um veículo farmacêuticamente aceitável.

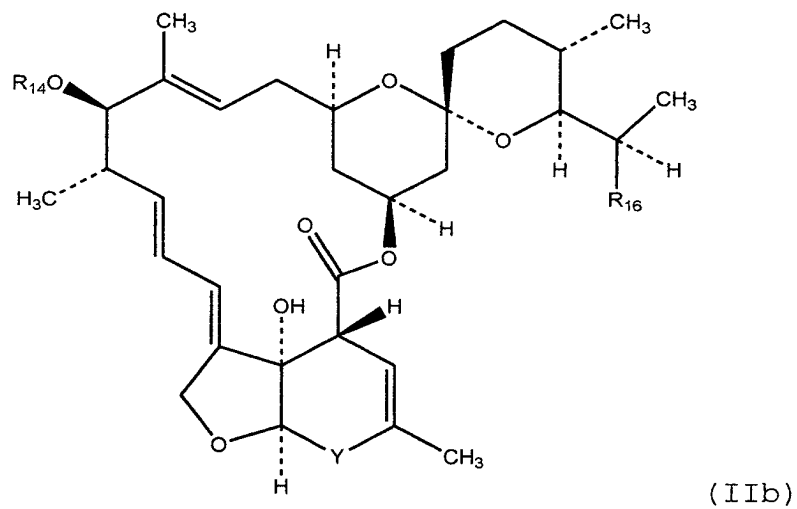
Em outra modalidade da invenção, compostos da fórmula (IIa) são proporcionados, os quais têm a fórmula (III):



em que:

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Em outra modalidade da invenção, compostos da
5 fórmula (IIb) são proporcionados:



em que:

R_{14} representa $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-\text{Z}$

em que,

s é 1 ou 2;

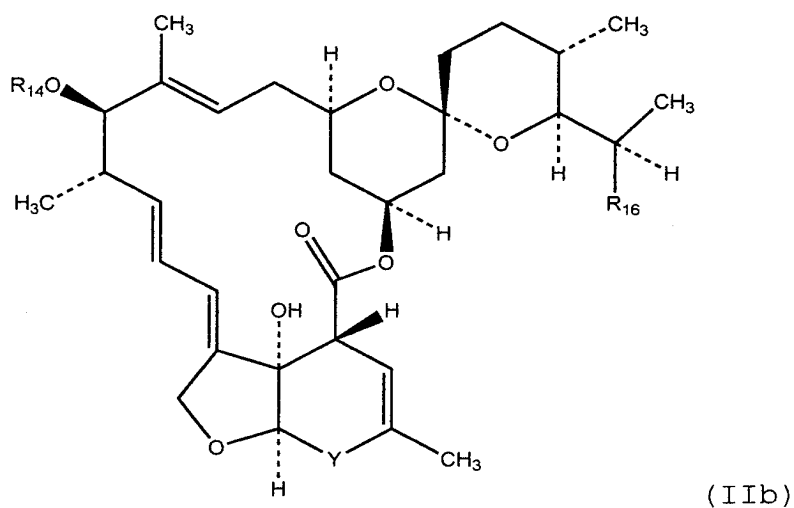
Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio, C_1 - C_4 alquila ou fenil; e

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é alquila, alquenila, alquinila, acila, alquilalquilóxi, arila, alcanoilóxi, alquilocarbonila, alquenoíla, alquinoíla ou aroíla.

Em outra modalidade da invenção, compostos da fórmula (IIb) são proporcionados:



em que:

R_{14} representa $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-\text{Z}$

em que,

s é 1 ou 2;

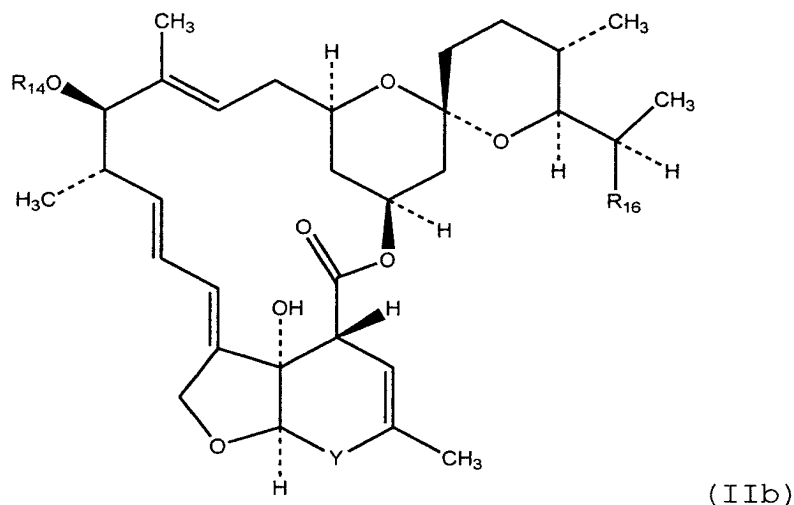
Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

R_{15} representa um hidrogênio ou C_1 - C_8 alquila; e

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é C₁-C₈ alquila, C₁-C₈ acila ou C₁-C₈ alquilalquilóxi.

Em outra modalidade da invenção, compostos da fórmula (IIb) são proporcionados:



em que:

R₁₄ representa -(CH₂)_s-O-Z

em que,

s é 1;

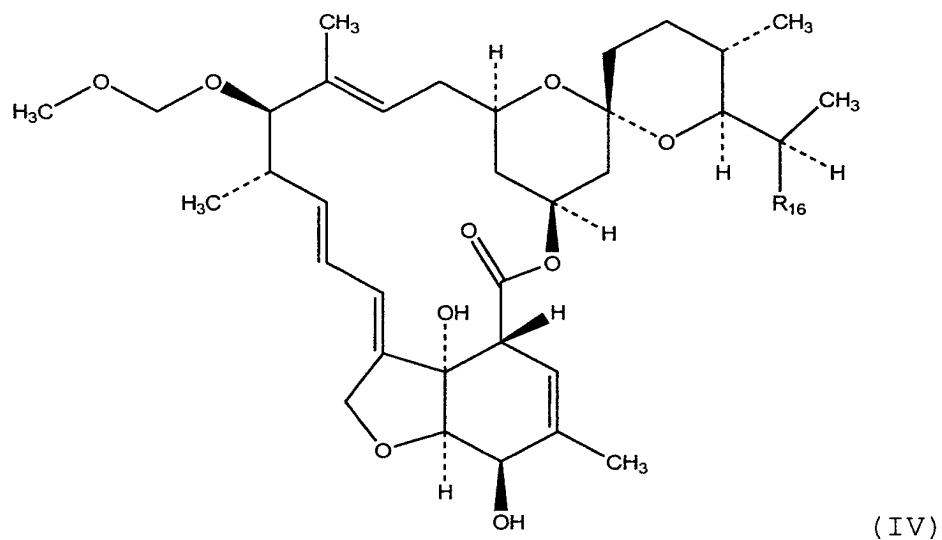
Y representa -CH(OR₁₅)-, -C(=O)- ou -C(=NOR₁₅);

R₁₅ representa um hidrogênio ou C₁-C₈ alquila; e

R₁₆ representa -CH₃ ou -CH₂CH₃;

Z é C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ acila ou C₁-C₄ alquilalquilóxi.

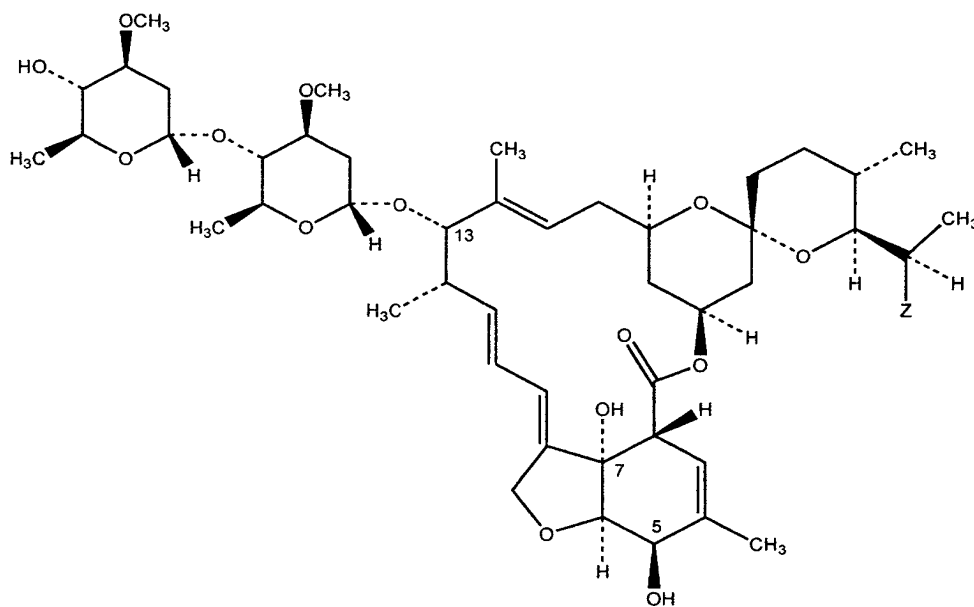
Em outra modalidade da invenção, compostos da fórmula (IIb) são proporcionados, os quais têm a fórmula (IV):

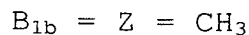
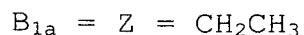


em que:

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Outra modalidade da invenção é o processo para
 5 fabricação dos novos derivados de ivermectina da invenção.
 Ivermectina é uma mistura de dois compostos homólogos, o
 B1a e o B1b formam:





O processo para fabricação dos novos compostos derivados de ivermectina da invenção compreende:

- 5 (a) clivagem do dissacarídeo na posição C-13 da ivermectina, resultando em uma -OH em C-13;
- (b) proteção dos grupos -OH em C-5, C-7 e C-13;
- (c) desproteção seletiva do grupo -OH protegido em C-13;
- 10 (d) alquilação da -OH desprotegida para formar a porção $-(CH_2)_s(OCH_2)_tO$ -alquila ou $-(CH_2)_s(OCH_2CH_2)_uO$ -alquila, em que s, t e u são conforme definidos acima;
- (e) purificação do produto formado a partir da etapa (d);
- 15 (f) desproteção dos grupos -OH protegidos em C-7 e C-13 e purificação do composto resultante; e
- (g) opcionalmente, realização de uma das seguintes etapas adicionais (i) - (iii):
 - (i) alquilação de -OH em C-5;
 - 20 (ii) oxidação de -OH em C-5 para formar um composto 5-oxo;
 - (iii) oxidação de -OH em C-5 para formar um composto 5-oxo e opcionalmente, reagindo adicional do composto 5-oxo com hidroxilamina para formar um composto 5-

oxima e ainda, opcionalmente, alquilação de -OH da porção 5-oxima.

Em outra modalidade da invenção para o processo de fabricação dos novos derivados de ivermectina da invenção, as etapas do processo compreendem:

(a) clivagem, através de hidrólise catalisada por ácido, do dissacarídeo na posição C-13 da ivermectina, resultando em um -OH em C-13;

(b) proteção dos grupos -OH em C-5, C-7 e C-13 com uma primeira etapa de proteção da reação dos grupos -OH com cloreto de t-butildimetil-silila (TBDMS), seguido por uma segunda etapa de proteção da reação de grupos hidroxila TBDMS- protegidos com cloreto de trimetil-silila (TMS) para obter uma hidroxila protegida em C-7 e C-13 com TMS e uma hidroxila protegida em C-5 com TBDMS;

(c) desproteção seletiva do grupo hidroxila protegido em C-13 com TMS através de reação com ácido dicloroacético;

(d) alquilação da -OH desprotegida com cloreto de 2-metoxietoximetila (cloreto de MEM) para formar a porção -CH₂-OCH₂CH₂-O-CH₃;

(e) purificação do produto formado a partir da etapa (d) via cristalização; e

(f) desproteção dos grupos -OH protegidos em C-7 e C-13 e purificação do composto resultante através de

cristalização.

A Clivagem do dissacarídeo pode ocorrer através de qualquer meio conhecido por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, através de hidrólise/solvólise catalisada por ácido ou base. Seleção de grupos de proteção apropriados para proteção seletiva de grupos hidroxila é bem conhecida na técnica (veja, por exemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição - Capítulo 2 - "Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- e 1,3-Diols", Green and Wuts, John Wiley and Sons, páginas 17-245, (1999)) e facilmente praticável por aqueles habilitados na técnica. Purificação pode ser realizada através de qualquer meio conhecido na técnica incluindo HPLC, cristalização, etc. As etapas opcionais (i)-(iii) podem ser realizadas usando as técnicas descritas na Patente U.S. 5.015.630, a qual é incorporada aqui por referência.

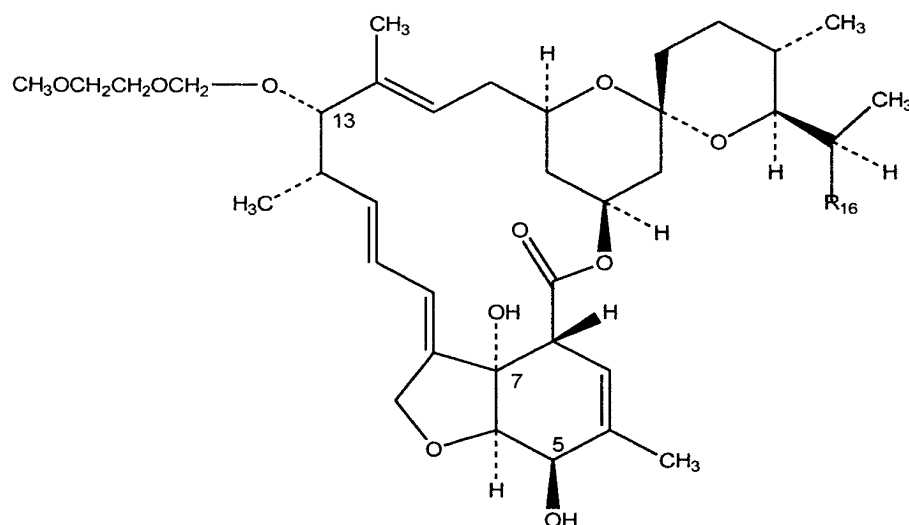
Outras vantagens e características da invenção se tornarão evidentes partir de leitura da descrição a seguir, fornecidos à guisa de exemplos não limitativos.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: Procedimento Sintético para fabricação de derivado de Ivermectina MEM

O derivado de ivermectina MEM tem a seguinte

fórmula:



em que $R_{16} = -CH_2CH_3$ para a forma B1a e $R_{15} = -CH_3$ para

5 a forma B1b .

De forma a sintetizar o derivado de ivermectina MEM, a porção dissacarídeo na posição C-13 de ivermectina é clivada através de solvólise ácida usando uma solução ácida a 1% pra obter clivagem da aglicona de ivermectina. Os
10 grupos -OH em C-5, C-7 e C-13 são, então, protegidos com cloreto de t-butildimetil-silila (TBDMS) e, então, subsequentemente protegidos com cloreto de trimetil-silila (TMS) para obter a aglicona de ivermectina 7,13-bis-O-TMS-5-O-TBDMS.

15 A aglicona de ivermectina 7,13-bis-O-TMS-5-O-TBDMS é, então, seletivamente desprotegida usando ácido

dicloroacético para obter a aglicona de ivermectina 7-O-TMS-5-O-TBDMS. Essa aglicona é, então, alquilada com cloreto 2-metoxietoximetila (cloreto de MEM) e subsequentemente purificada via cristalização para obter a aglicona de ivermectina 13-MEM-7-O-TMS-5-O-TBDMS.

A aglicona de ivermectina 13-MEM-7-O-TMS-5-O-TBDMS é desprotegida para remover os grupos silila restantes e purificada através de cristalização a partir de isopropanol para produzir um solvato de isopropanol do derivado de ivermectina MEM. O derivado de ivermectina MEM resultante é obtido em um rendimento global de cerca de 65%.

Procedimentos sintéticos para fabricação de derivados de ivermectina MEM são conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, veja Cvetovich e colaboradores, J. Org. Chem. 62: 3989 - 3993 (1997), os conteúdos do qual são aqui incorporados em sua totalidade.

EXEMPLO 2: Eficácia de Derivados de Ivermectina MEM contra Pulgas

Dois derivados de ivermectina (Fórmula (III) e Fórmula (IV)) foram testados com relação à sua eficácia contra pulgas em cães machos. Vinte cães fêmeas e 16 cães machos de várias raças e pesando de 9,3 a 21,6 kg foram usados para mostrar a eficácia dos compostos da Fórmula

(III) e Fórmula (IV) contra pulgas. Os cães foram alocados para tratamento através de distribuição aleatória baseado na contagem de pulgas pré-tratamento (Dia 0). Tratamentos foram controle de veículo, composto da fórmula (III) em uma
5 solução a 1,5% ou 2,5% aplicada topicamente a 1 mL/kg para fornecer uma dose de 15 ou 25 mg/kg, composto da fórmula IV em uma solução a 1% ou 1,5% aplicada topicamente a 1 mL/kg para fornecer uma dose de 10 ou 15 mg/kg. Os cães foram alojados individualmente em gaiolas ou deixados presos. Cada
10 cão foi infestado com 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) nos Dias -1, 13, 20 e 27. Contagens de pulgas foi realizada manualmente dividindo o pêlo do cão e contando o número de pulgas vivas observado (a assim denominada "contagem a dedo") nos Dias 0, 1, 2, 3, 14, 15, 16, 21, 22, 23, 28, 29,
15 30 e 31. Após o dia 31 de contagem a dedo, o pêlo de cada cão foi totalmente escovado e o número de pulgas vivas capturadas pela escova foi registrado ("contagem com pente").

A contagem de pulgas dos cães tratados com 15 mg/kg de
20 composto da fórmula (III) ou composto da fórmula (IV) eram significativamente menores ($p < 0,05$) do que as contagens de controle sobre todos as contagens pós-tratamento, exceto Dia 1. Não houve qualquer diferença significativa entre o composto da fórmula (III) a 25 mg/kg e composto da fórmula

(IV) a 15 mg/kg. O grupo tratado com 15 mg/kg composto da fórmula (III) teve uma contagem significativamente maior de contagem de pulgas ($p < 0,05$) nos Dias 1, 22, 23 e 31 (contagens com pente) do que o grupo tratado com 10 mg/kg de composto da fórmula (IV) e tiveram contagens de pulgas significativamente maior ($p < 0,05$) nos Dias 30 e 31 (contagens a dedo) do que o grupo tratado com 15 mg/kg do composto da fórmula (IV). Reduções percentuais a partir do controle, baseado nas contagens com pente no Dia 31, oscilavam de 46,9% para 15 mg/kg de composto da fórmula (III) a 89,1% para 10 mg/kg de composto da fórmula (IV).

**EXEMPLO 3: Eficácia de Derivados de Ivermectina
MEM contra Sarcoptic Mangae**

Dois derivados de ivermectina (Fórmula (III) e Fórmula (IV)) foram testadas com relação à sua eficácia contra Sarcoptic Mange sobre cães machos. Vinte e três cães de raça cruzada e um Heeler (Australian Cattle Dog), pesando 2,9 a 20,0 kg, com idades estimadas em uma faixa a partir de 3 meses de idade a 7 anos de idade e naturalmente infestados com *Sarcoptes scabiei* var *canis*, foram usados para comparar a eficácia dos compostos da Fórmula (III) e Fórmula (IV) aplicados topicamente de acordo com o sistema de aplicação em múltiplos pontos. Havia 12 cães machos e 12 cães fêmeas.

Os cães foram individualmente alojados. Grupos de

quatro cães foram formados baseado na disponibilidade de animal e contagens de ácaro; com os grupos, os cães foram aleatoriamente alocados a um grupo tratado com veículo (L-930.870) ou grupos os quais receberam composto da fórmula (III) a 15 mg/kg de peso corporal ou composto da fórmula IV a 10 mg/kg ou 15 mg/kg em um volume de dose de 1 mL/kg. O investigador não tinha ciência quanto ao código de tratamento. Todos os tratamentos foram aplicados topicamente no Dia 0. os números de ácaros foram avaliados nos Dias -1 ou 0, 7, 14, 28, 42 e 56.

Os ácaros foram recuperados do experimento de 4 de 6 animais no grupo tratado com veículo. Em e após o Dia 28, nenhum ácaro foi encontrado sobre qualquer um dos seis cães tratados com composto da fórmula (III) a 15 mg/kg. Cães tratados com composto da fórmula (III) ou com composto da fórmula (IV) tinham significativamente menos ácaros vivos ($p < 0,05$) do que os cães de controle em cada período de observação pós-tratamento.

EXEMPLO 4: Eficácia de Derivados de Ivermectina
MEM contra Vermes cilíndricos e tênia

Um estudo foi conduzido para comparar a atividade de 15 mg de composto da fórmula (III)/kg de peso corporal e 10 e 15 mg de compostos da fórmula (IV)/kg de peso corporal para uso tópico contra infestações com tênia e *Ascaris* em

cães. Infecções foram induzidas em 13 filhotes beagle machos e 11 fêmeas através de administração de 800 ovos larvais de *Toxocara canis* e 150 larvas de *Ancylostoma caninum* oralmente no Dia -47. Os filhotes estavam com 15 a 16 semanas de idade e pesavam 4,1 a 5,8 kg. Após infecções de ambos os parasitas se tornar patente, os filhotes foram alocados a seis grupos de quatro filhotes cada, baseado na contagem fecal de ovos de tênia por grama no Dia -1. Dentro de um grupo, os filhotes foram aleatoriamente atribuídos a um de quatro grupos de tratamento codificados (1-4). Os tratamentos foram como segue:

- 1) Controle de veículo, 1 mL/kg de peso corporal;
- 2) Composto da fórmula (III), sol. a 1,5%, 1 mL/kg, 15 mg/kg de peso corporal;
- 3) Composto da fórmula (IV), sol. a 1,0%, 1 mL/kg, 10 mg/kg de peso corporal; e
- 4) Composto da fórmula (IV), sol. a 1,5%, 1 mL/kg, 15 mg/kg de peso corporal.

O investigador não tinha ciência sobre quais formulações foram atribuídas aos códigos.

No Dia 0, os compostos de teste foram administrados topicamente uma vez com um volume total de aproximadamente 1/50 de solução de fármaco aplicada a cada um de cinco pontos distintos igualmente espaçados ao longo das costas do

cão, entre a parte mediana do pescoço e a base da cauda. O grau de dureza do pêlo foi classificado 24 e 48 horas após tratamento. Amostras de sangue para recuperação de plasma foram tomadas de cada cão nos Dias -5, 6, 12 e 24 horas; e 2, 3, 7 e 14 dias após tratamento. Amostras de pêlo, pele e esfregaços da pele foram tomados de cada cão no momento de necropsia (Dia 14).

Todos os seis filhotes do grupo com veículo tinham *A. caninum* adultos (média geométrica = 81,1 vermes).

Composto da fórmula (III) a 15 mg/kg livrou três de seis filhotes das tênias e reduziu a carga de tênias em 97,5% com relação à carga de tênias dos controles ($p < 0,05$). Cada regime de dosagem (10 e 15 mg/kg) de composto da fórmula (IV) livrou cinco de seus filhotes de tênias e reduziu a carga de tênias em 99,4 e 99,8%, respectivamente, com relação à carga de tênias dos controles ($p < 0,05$).

Cinco de seis controles tinham *T. canis* adultos na necrópsia (média geométrica = 4,4 vermes). Nenhum *Ascaris* foi recuperado de qualquer um dos filhotes tratados. A eficácia de cada uma de três formulações aplicadas topicamente contra *T. canis* com relação ao controle foi de 100% ($p < 0,05$).

EXEMPLO 5: Teste da Eficácia da Terapia Combinada em Cães contra Carrapatos e Pulgas

Para testar a eficácia de uma composição da invenção, composições *spot-on* compreendendo solução de fipronil a 10% em combinação com uma solução do derivado de ivermectina MEM (composto da fórmula (III)) a 5% ou 10% foram preparadas e administradas a um grupo de 6 cães por estudo. A eficácia foi medida em uma base semanal com relação à infestação por carrapatos (*Rhipicephalus sanguineus*) e pulgas (*Ctenocephalides felis*) e foi comparada contra uma testagem idêntica usando uma composição contendo fipronil 10% apenas.

Tabela 1 - Dados para eficácia contra carrapatos em cães

Composição	Dias após tratamento						
	2	9	16	23	30	37	44
Fipronil a 10% (comparativo)	62,1	98,9	100	96,4	91,7	78,7	77,5
Fipronil a 10% + Derivado MEM a 5%	80,5	99,4	100	100	92,8	91,7	89,8
Fipronil a 10% + Derivado MEM a 10%	93,0	100	100	100	99,3	94,4	91,1

Conforme pode ser observado a partir da tabela, a atividade contra carrapatos das composições *spot-on* da invenção mostra uma maior eficácia inicial contra

carrapatos (isto é, de atuação mais rápida) do que o fipronil a 10% apenas. Adicionalmente, essa atividade aprimorada contra carrapatos para as composições *spot-on* da invenção é também observada durante pelo menos duas semanas
5 além da marca de 30 dias.

Embora parecessem existir apenas diferenças marginais quanto à eficácia entre o dia 9 até o dia 30 baseado unicamente na observação dos dados na Tabela 1, deve ser notado que o número de cães que ficou
10 completamente livre de carrapatos variou grandemente nesses testes. Na Figura 2, pode ser observado que as composições *spot-on* da invenção tiveram sucesso muito aprimorado ao manter os cães livres de carrapatos com relação à composição contendo fipronil a 10% apenas do dia 16 até o
15 dia 44. Como tal, as composições da invenção são muito mais passíveis de um regime de administração uma vez por mês do que uma composição contendo fipronil a 10% apenas.

Similarmente, embora menos pronunciado do que para carrapatos, as formulações *spot-on* da invenção
20 mostraram mais eficácia contra pulgas, especialmente no período de tempo após a marca de 30 dias (veja Figura 3), mas mostraram eficácia muito maior para manter dos cães completamente livres de pulgas comparado com uma composição contendo fipronil a 10% apenas (veja Figura 4).

EXEMPLO 6: Teste da Eficácia em Gatos contra Pulgas

Para testar a eficácia de uma composição da invenção, composições *spot-on* compreendendo solução de fipronil a 10% em combinação com uma solução do derivado de ivermectina MEM (Fórmula (III)) a 5% ou 10% foram preparadas e administradas a um grupo de 6 gatos por estudo. Eficácia foi medida em uma base semanal com relação à infestação por pulgas (*Ctenocephalides felis*) e foi comparada contra uma testagem idêntica usando uma composição contendo fipronil a 10% apenas.

Tabela 2 - Dados para eficácia contra pulgas em gatos

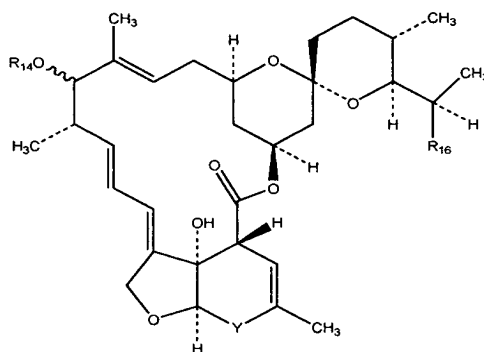
Composição	Dias após tratamento					
	1	8	15	22	29	36
Fipronil a 10% (comparativo)	100	99,3	99,1	98,9	93,9	80,9
Fipronil a 10% + Derivado MEM a 5%	99,7	99,1	99	97,4	92	87,1
Fipronil a 10% + Derivado MEM a 10%	100	100	99,7	99,4	97,9	92,9

Similarmente ao efeito observado em cães, a eficácia contra pulgas em gatos além da marca de 30 dias para as composições *spot-on* da invenção é aprimorada com relação a uma composição com fipronil a 10% apenas. Embora pareçam
5 existir diferenças marginais quanto à eficácia antes da marca de 30 dias, as composições *spot-on* da invenção mostram eficácia grandemente aprimorada ao manter os gatos completamente livres de carrapatos. Medida durante 29 dias e em cinco datas de medição, a média do número total de
10 gatos os quais ficaram completamente livres de pulgas quando tratados com as composições *spot-on* da invenção foi de 5,0 (25 gatos/5 datas de medição), enquanto que a média do número total de gatos os quais ficaram completamente livres de pulgas quando tratados com fipronil a 10% apenas
15 foi de somente 3,0 (15 gatos/5 datas de medição).

A descrição acima da invenção se destina a ser ilustrativa e não limitativa. Várias mudanças ou modificação nas modalidades descritas aqui podem ocorrer para aqueles habilitados na técnica. Estas podem ser feitas
20 sem se desviar do escopo e espírito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (II):



(II)

5 **caracterizado pelo** fato de que:

R₁₄ representa $-(CH_2)_s-O-Z$

onde,

s é 1 ou 2;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

10 R₁₅ representa hidrogênio, alquila ou fenila; e

R₁₆ representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é alquila, alquenila, alquinila, acila, alquil-alquiloxi, arila, alcanoilóxi, alquiloxycarbonila, alquenoíla, alquinoíla ou aroíla.

15 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que:

R₁₄ representa $-(CH_2)_s-O-Z$

onde,

s é 1 ou 2;

Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

R_{15} representa hidrogênio ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$; e

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, acila $\text{C}_1\text{-C}_8$ ou alquil-alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_8$.

5 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que:

R_{14} representa $-(\text{CH}_2)_s\text{-O-Z}$

onde,

s é 1;

10 Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

R_{15} representa hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquila; e

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, acila $\text{C}_1\text{-C}_8$ ou alquil-alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_8$.

 4. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
15 **caracterizado pelo** fato de que:

R_{14} representa $-(\text{CH}_2)_s\text{-O-Z}$

onde,

s é 1;

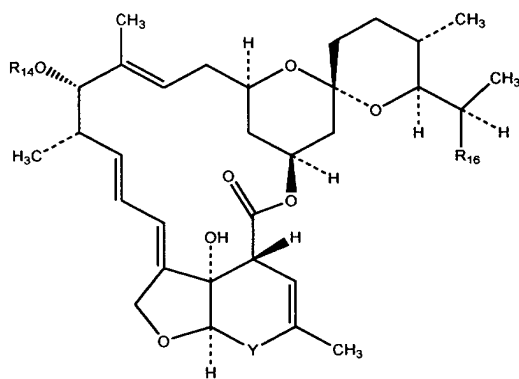
Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

20 R_{15} representa hidrogênio ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$; e

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, acila $\text{C}_1\text{-C}_8$ ou alquil-alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_8$.

 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, o qual
tem a fórmula (IIa):



(IIa)

caracterizado pelo fato de que:

R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

5 onde,

s é 1 ou 2;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa hidrogênio, alquila ou fenila C_1-C_4 ; e

R_{16} representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

10 Z é alquila, alquenila, alquinila, acila, alquil-
alquiloxi, arila, alcanoilóxi, alquiloxicarbonila,
alquenoíla, alquinoíla ou aroíla.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, o qual
tem a fórmula (IIa) **caracterizado pelo** fato de que:

15 R_{14} representa $-(CH_2)_s-O-Z$

onde,

s é 1 ou 2;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

R_{15} representa hidrogênio ou alquila C_1-C_8 ; e

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$, acila $\text{C}_1\text{-C}_8$ ou alquil-alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, com um veículo farmacêuticamente aceitável.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, o qual tem a fórmula (IIa) **caracterizado pelo** fato de que:

R_{14} representa $-(\text{CH}_2)_s\text{-O-Z}$

onde,

s é 1;

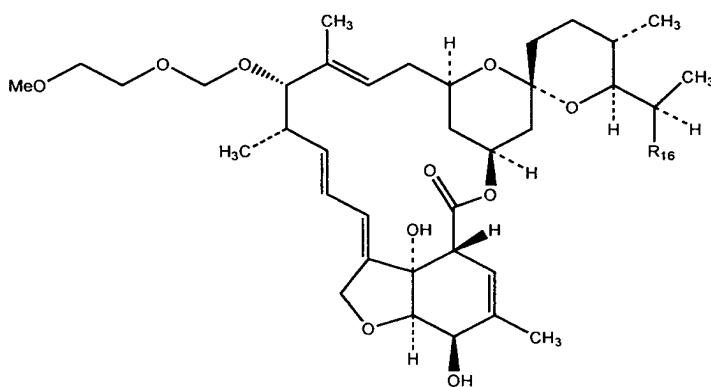
Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

10 R_{15} representa hidrogênio ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$; e

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, acila $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou alquil-alquiloxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, com um veículo farmacêuticamente aceitável.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, o qual tem a fórmula (III):

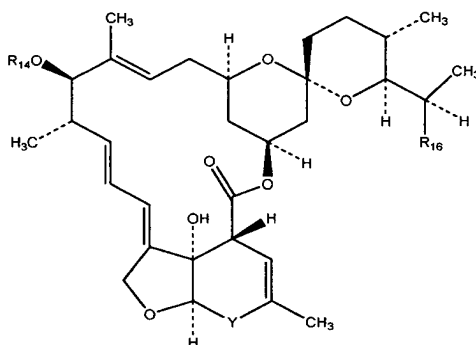


(III)

caracterizado pelo fato de que:

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, o qual tem a fórmula (IIb):



(IIb)

5 **caracterizado pelo** fato de que:

R₁₄ representa $-(CH_2)_s-O-Z$

onde,

s é 1 ou 2;

Y representa $-CH(OR_{15})-$, $-C(=O)-$ ou $-C(=NOR_{15})$;

10 R₁₅ representa hidrogênio, alquila C₁-C₄ ou fenila; e

R₁₆ representa $-CH_3$ ou $-CH_2CH_3$;

Z é alquila, alquenila, alquinila, acila, alquilalquiloxi, arila, alcanoilóxi, alquiloxicarbonila, alquenoíla, alquinoíla ou aroíla.

15 10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, o qual tem a fórmula (IIb) **caracterizado pelo** fato de que:

R₁₄ representa $-(CH_2)_s-O-Z$

onde,

s é 1 ou 2;

Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

R_{15} representa hidrogênio ou alquila C_1-C_8 ; e

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é alquila C_1-C_8 , acila C_1-C_8 ou alquil-alquiloxi C_1-C_8 .

5 11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, o qual tem a fórmula (IIb) **caracterizado pelo** fato de que:

R_{14} representa $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-\text{Z}$

onde,

s é 1;

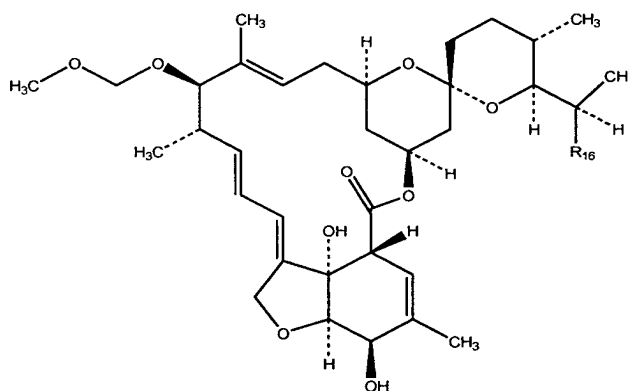
10 Y representa $-\text{CH}(\text{OR}_{15})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{NOR}_{15})$;

R_{15} representa hidrogênio ou C_1-C_8 alquila; e

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

Z é alquila C_1-C_4 , acila C_1-C_4 ou alquil-alquiloxi C_1-C_4 .

15 12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, o qual tem a fórmula (IV):

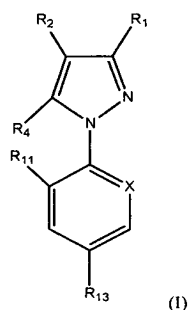


(IV)

caracterizado pelo fato de que:

R_{16} representa $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

13. Composição para tratamento ou profilaxia de infestação por parasitas em pássaros ou mamíferos **caracterizada pelo** fato de compreender uma quantidade
5 farmacologicamente eficaz do composto de acordo com a reivindicação 1 e uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



onde:

10 R_1 é um halogênio, CN ou alquila;

R_2 é $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_3$, 4,5-diciano-imidazol-2-il ou haloalquila;

R_3 é alquila ou haloalquila;

R_4 representa um hidrogênio, halogênio, NR_5R_6 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, alquila, haloalquila, um radical OR_8 ou um

15 radical $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio, alquila, haloalquila, $\text{C}(\text{O})\text{alquila}$, $\text{S}(\text{O})_r\text{CF}_3$, alquiloxicarbonila; ou

R_5 e R_6 podem juntos formar um radical alquilenos divalente,

20 o qual é opcionalmente interrompido por um ou dois

heteroátomos divalentes;

R_7 representa uma alquila ou haloalquila;

R_8 representa uma alquila, haloalquila ou hidrogênio;

R_9 representa uma alquila ou hidrogênio;

5 R_{10} representa um grupo arila opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente substituído;

R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

R_{13} representa um halogênio, haloalquila, haloalquiloxi,

10 $\text{S}(\text{O})_q\text{CF}_3$ ou SF_5 ;

m , n , q e r representam, independentemente uns dos outros, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

X representa um átomo de nitrogênio trivalente ou um radical $\text{C}-R_{12}$, as três outras valências do átomo de carbono

15 formando parte do anel aromático; e um veículo farmacêuticamente aceitável.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13,

caracterizado pelo fato de que na fórmula (I):

R_1 é um halogênio, CN ou alquila C_1-C_8 ;

20 R_2 é $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_3$ ou haloalquila C_1-C_8 ;

R_3 é C_1-C_8 alquila ou haloalquila C_1-C_8 ;

R_4 representa a hidrogênio, halogênio, NR_5R_6 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 haloalquila ou radical OR_8 ;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio, alquila C_1-C_8 , alquila $C(O)$; ou

R_7 representa uma alquila C_1-C_8 ou haloalquila C_1-C_8 ;

R_8 representa uma alquila C_1-C_8 ou haloalquila C_1-C_8 ou
5 hidrogênio;

R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

R_{13} representa um halogênio, haloalquila C_1-C_8 , haloalquiloxi C_1-C_8 , $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

10 m , n , q e r representam, independentemente uns dos outros, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2; e

X representa um átomo de nitrogênio trivalente ou um radical $C-R_{12}$, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático.

15 15. Composição, de acordo com a reivindicação 13, tendo a fórmula (I) **caracterizada pelo** fato de que:

R_1 é um halogênio, CN ou alquila C_1-C_4 ;

R_2 é $S(O)_nR_3$ ou haloalquila C_1-C_4 ;

R_3 é alquila C_1-C_4 ou haloalquila C_1-C_4 ;

20 R_4 representa a hidrogênio, flúor, cloro, bromo, NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, $C(O)OR_7$, alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 , um radical OR_8 ;

R_5 e R_6 representa,, independentemente, hidrogênio, alquila C_1-C_4 , alquila $C(O)$; ou

R_7 representa uma alquila C_1-C_4 ou haloalquila C_1-C_4 ;

R_8 representa uma alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_4 ou hidrogênio;

R_{11} e R_{12} representam, independentemente um do outro,
5 hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

R_{13} representa um halogênio, haloalquila C_1-C_4 , haloalquiloxi C_1-C_4 , $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

m , n , q e r representam, independentemente uns dos outros, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2; e

10 X representa um átomo de nitrogênio trivalente ou um radical $C-R_{12}$, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático.

16. Composição, de acordo com 13, **caracterizada pelo** fato de que na fórmula (I):

15 R_1 é CN;

R_2 é $S(O)_nR_3$;

R_3 é CF_3 ;

R_4 representa NR_5R_6 ;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio;

20 R_{11} e R_{12} representam Cl;

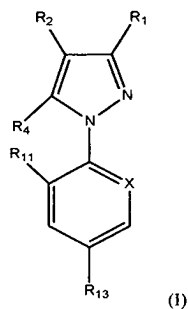
R_{13} representa CF_3 ;

n é 1; e

X representa $C-R_{12}$.

17. Composição para tratamento ou profilaxia de

infestação por parasitas em pássaros ou mamífero
caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade
 farmacologicamente eficaz do composto de acordo com a
 reivindicação 8 e uma quantidade farmacologicamente eficaz
 5 de pelo menos um composto da fórmula (I):



onde:

R_1 é CN;

R_2 é $S(O)_nR_3$;

10 R_3 é CF_3 ;

R_4 representa NR_5R_6 ;

R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio;

R_{11} e R_{12} representam Cl;

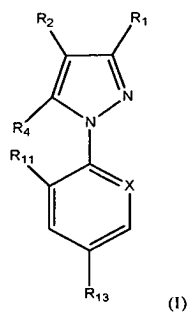
R_{13} representa CF_3 ;

15 n é 1; e

X representa C- R_{12} .

18. Composição para tratamento ou profilaxia de
 infestação por parasitas em pássaros ou mamíferos
caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade
 20 farmacologicamente eficaz do composto de acordo com a

reivindicação 12 e uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I):



onde:

- 5 R_1 é CN;
- R_2 é $S(O)_n R_3$;
- R_3 é CF_3 ;
- R_4 representa $NR_5 R_6$;
- R_5 e R_6 representam, independentemente, hidrogênio;
- 10 R_{11} e R_{12} representa Cl;
- R_{13} representa CF_3 ;
- n é 1; e
- X representa C- R_{12} .

19. Composição, de acordo com a reivindicação 13,
15 **caracterizada pelo** fato de ainda compreender pelo menos um composto de lactona macrocíclica adicional.

20. Composição, de acordo com a reivindicação 19,
caracterizada pelo fato de ainda compreender um agente cestóide.

20 21. Composição, de acordo com a reivindicação 20,

caracterizada pelo fato de que o composto de lactona macrocíclica adicional é eprinomectina e o agente cestóide é praziquantel.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 13,
5 **caracterizada pelo** fato de ainda compreender um inseticida de nitroguanidina ou piridilmetilamina.

23. Composição, de acordo com a reivindicação 22,
caracterizada pelo fato de que o inseticida de nitroguanidina ou piridilmetilamina é imidacloprid.

10 24. Método para o tratamento ou profilaxia de uma infestação parasítica em um pássaro ou mamífero **caracterizado pelo** fato de compreender uma quantidade farmacologicamente eficaz da composição de acordo com a reivindicação 13.

15 25. Método, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado pelo** fato de que a composição está em uma forma selecionada do grupo consistindo em uma formulação pronta para uso, formulação para espalhamento, formulação gotejamento, formulação em pasta, formulação de soro oral
20 (*drench*), formulação transdérmica ou transmucosal, formulação mastigável e formulação injetável.

26. Método de, acordo com a reivindicação 25, **caracterizado pelo** fato de que o mamífero é um cão ou gato.

EFICÁCIA CONTRA CARRAPATOS - CÃES

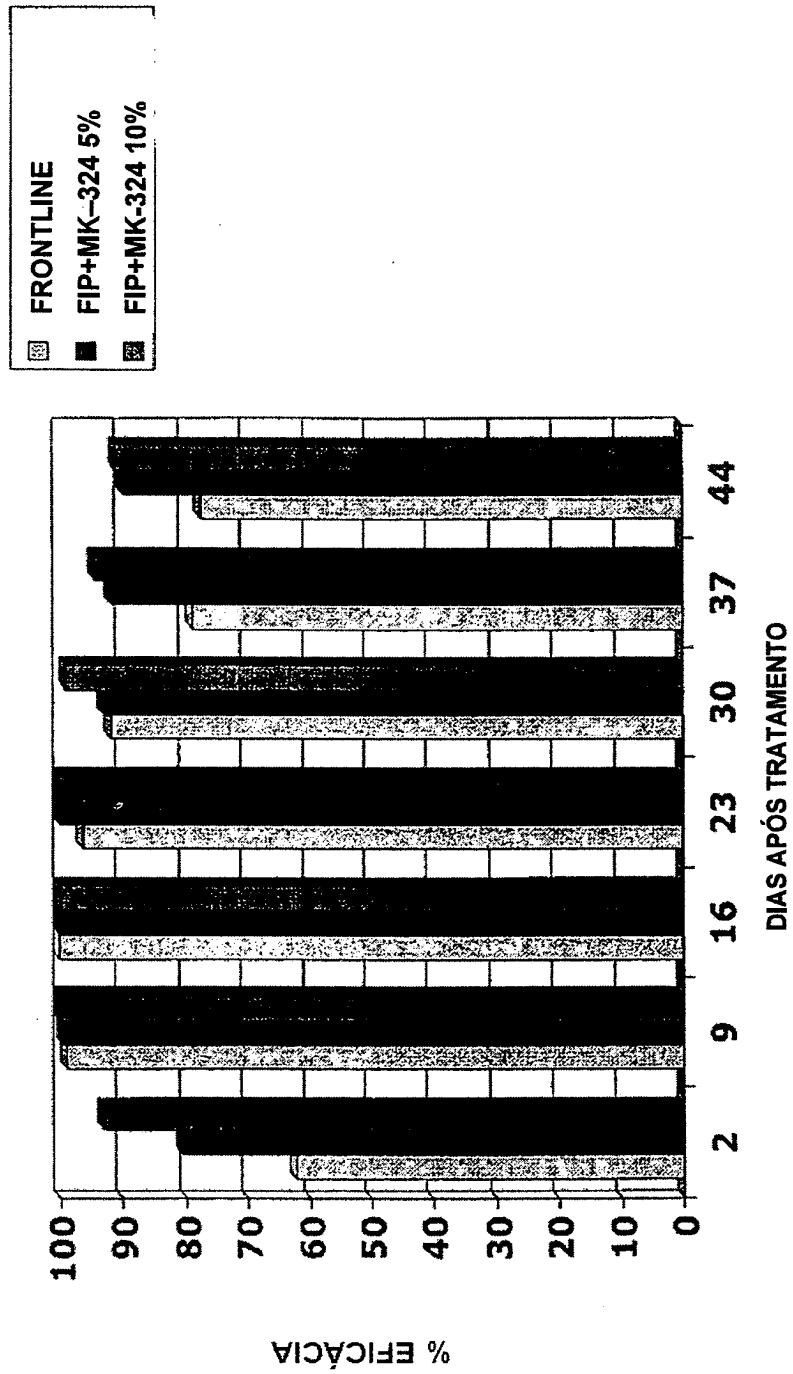


FIGURA 1

NÚMERO DE CÃES LIVRES DE CARRAPATOS

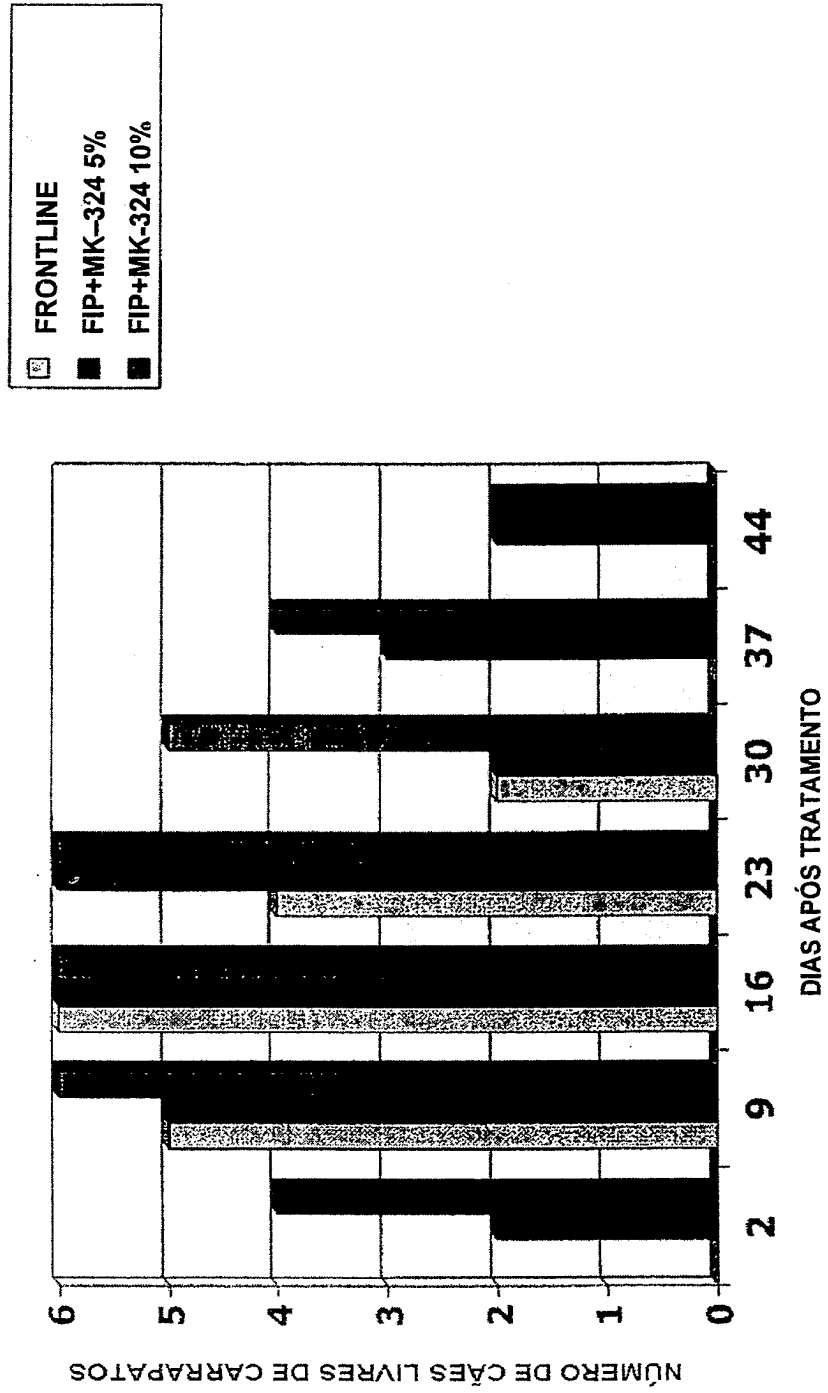


FIGURA 2

EFICÁCIA CONTRA PULGAS - CÃES

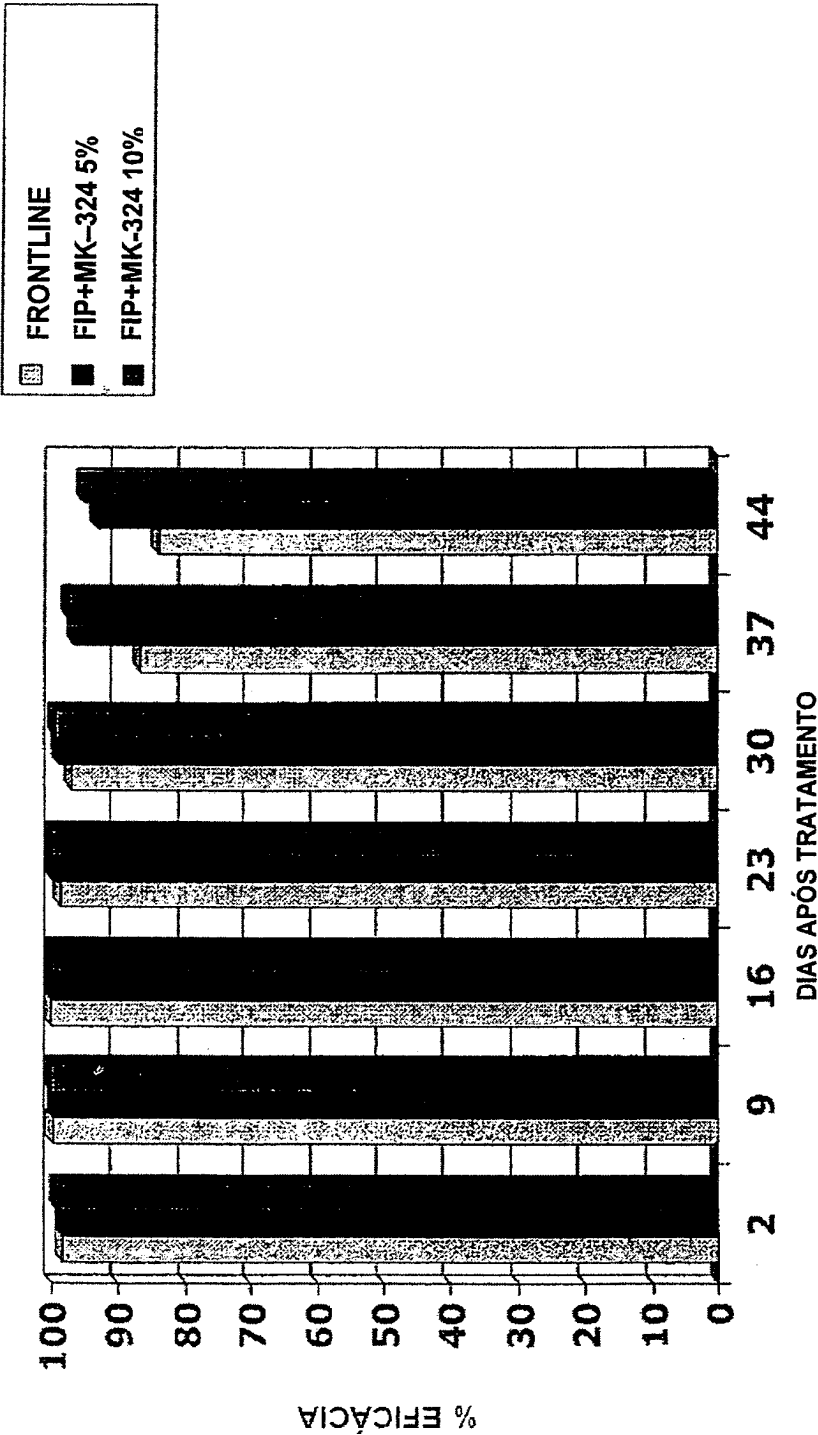


FIGURA 3

NÚMERO DE CÃES LIVRES DE PULGAS

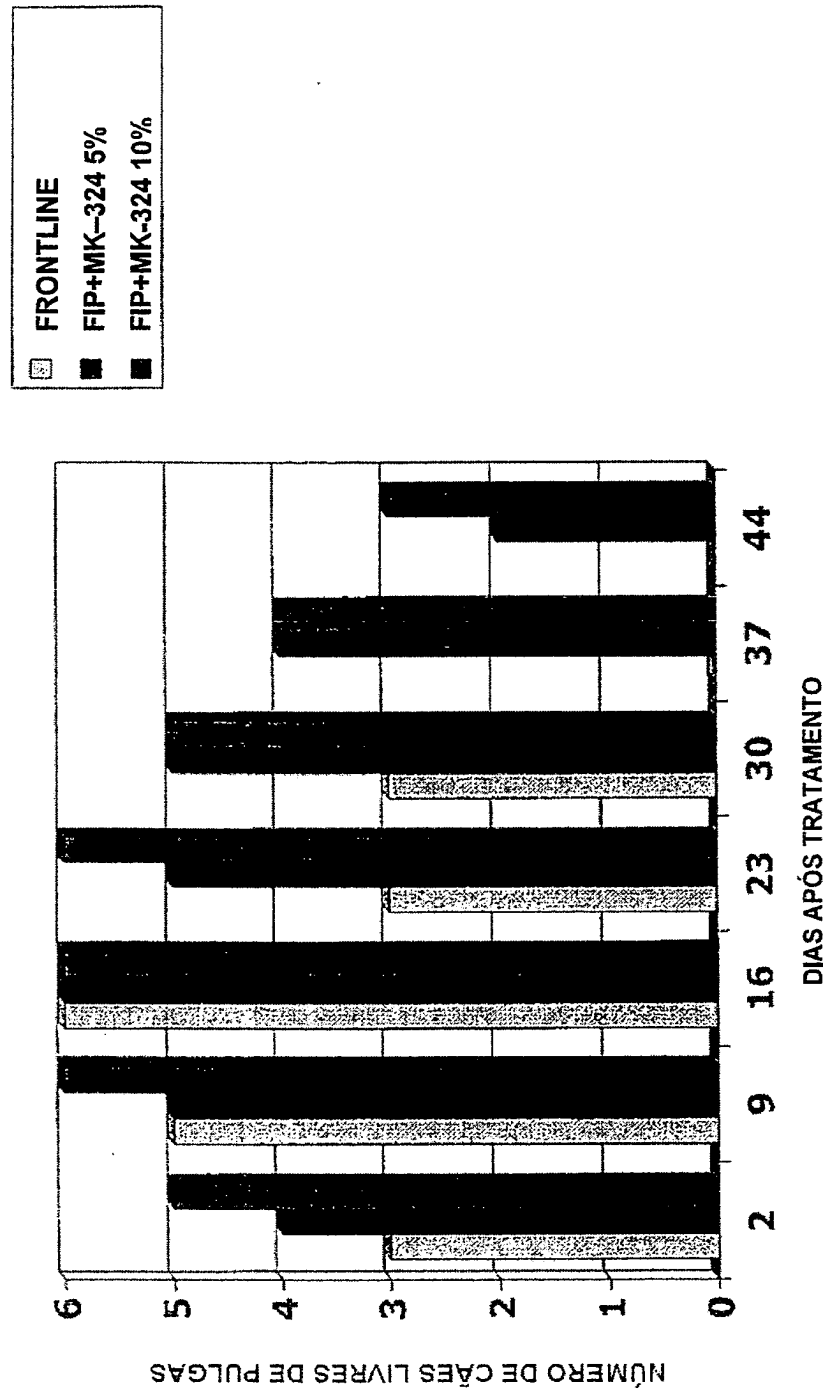


FIGURA 4

EFICÁCIA CONTRA PULGAS - GATOS

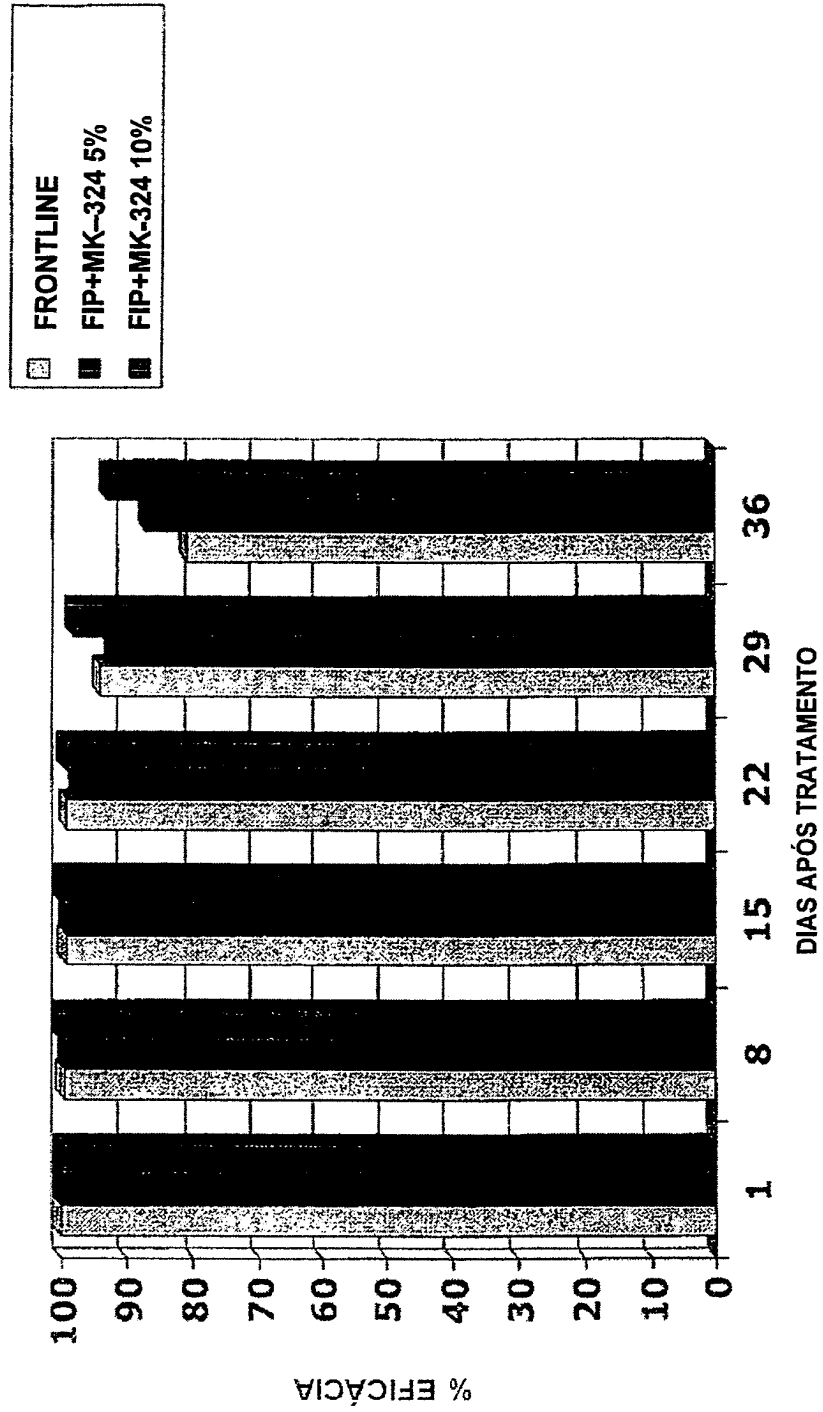


FIGURA 5

NÚMERO DE GATOS LIVRES DE PULGAS



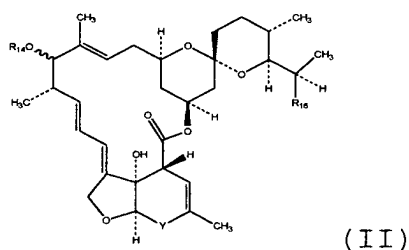
FIGURA 6

Resumo da patente de Invenção para: **"COMPOSIÇÕES
COMPREENDENDO COMPOSTOS MACROLÍDEOS COM ÉTER DE ALQUILA EM
C-13 E COMPOSTOS DE FENILPIRAZOL"**

É proporcionado um novo derivado de ivermectina e
5 composições para o tratamento ou profilaxia de infestações
por parasitas em mamíferos ou pássaros a qual compreende:

(A) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um
composto de 1-N-fenilpirazola;

(B) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um
10 derivado de ivermectina da fórmula (II):



onde:

R₁₄ representa -(CH₂)_s-O-Z

onde,

15 s é 1 ou 2;

Y representa -CH(OR₁₅)-, -C(=O)- ou -C(=NOR₁₅);

R₁₅ representa hidrogênio, alquila ou fenila; e

R₁₆ representa -CH₃ ou -CH₂CH₃;

Z é alquila, alquenila, alquinila, acila, alquil-
20 alquiloxi, arila, alcanoilóxi, alquiloxicarbonila,
alquenoíla, alquinoíla ou aroíla.