



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

A01N 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/42 (2020.02); A61K 9/08 (2020.02); A61K 47/18 (2020.02); A61P 33/00 (2020.02); A61P 33/14 (2020.02); A01N 25/00 (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2017118161, 22.12.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.12.2011

Дата регистрации:
16.06.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.12.2010 EP 10197089.5;
06.01.2011 US 61/430,240

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2013135280 27.12.2010

(43) Дата публикации заявки: 30.10.2018 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 16.06.2021 Бюл. № 17

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ФУКС Штефан (DE),
ХЕККЕРОТ Аня Регина (DE),
МЮЛЛЕР Рамона (DE),
ВИЛЛЬЯМС Хайке (DE),
ЦОЛЛЕР Хартмут (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ИНТЕРВЕТ ИНТЕРНЭШНЛ Б.В. (NL)

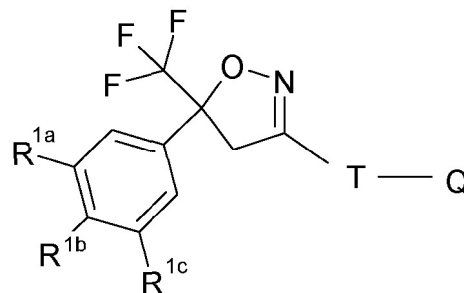
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2009/024541 A2, 26.02. 2009. WO
2006/042099 A1, 20.04.2006. US 2004/116419 A1,
17.06.2004. Kumar S. et al.: "Comparative activity
of three repellents against the ticks Rhipicephalus
sanguineus and Argas persicus." MEDICAL AND
VETERINARY ENTOMOLOGY, 1992, vol. 6,
no. 1, pp. 47-50. Гусейнов Н.Г. "Разработка
технологии получения препарата (см. прод.)

(54) СОСТАВ ИЗОКСАЗОЛИНА ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарному составу для местного и наружного применения для лечения или профилактики заражения эктопаразитами у животных. Состав содержит эффективное количество изоксазолинового соединения формулы (I), где заместители являются такими, как указано в формуле изобретения, и ветеринарно приемлемый жидкий носитель, где жидкий носитель содержит от 1 до 50% мас./об. N,N-диэтил-3-метилбензамида в качестве растворителя. Также изобретение относится к способу лечения или профилактики заражения животного эктопаразитами, включающему точечное введение или введение поливом указанного ветеринарного состава для

локального и наружного применения. Группа изобретений обеспечивает хорошее проникновение препарата при местном нанесении и сохранение приемлемого косметического вида животного. 2 н. и 11 з.п. ф-лы, 4 табл., 7 ил., 8 пр.



Формула (I)

(56) (продолжение):

ниацид-премикс и оценка его эффективности против паразитов животных", Автореферат на соискание ученой степени к.б.н., Москва, 2004, 19 с.

R U 2 7 4 9 7 3 3 C 2

R U 2 7 4 9 7 3 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/42 (2006.01)*A61K 9/08* (2006.01)*A61K 47/18* (2006.01)*A61P 33/00* (2006.01)*A61P 33/14* (2006.01)*A01N 25/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/42 (2020.02); *A61K 9/08* (2020.02); *A61K 47/18* (2020.02); *A61P 33/00* (2020.02); *A61P 33/14* (2020.02); *A01N 25/00* (2020.05)

(21)(22) Application: **2017118161, 22.12.2011**

(24) Effective date for property rights:
22.12.2011

Registration date:
16.06.2021

Priority:

(30) Convention priority:
27.12.2010 EP 10197089.5;
06.01.2011 US 61/430,240

Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:
2013135280 27.12.2010

(43) Application published: **30.10.2018 Bull. № 31**(45) Date of publication: **16.06.2021 Bull. № 17**

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

FUKS Shtefan (DE),
KHEKKEROT Anya Regina (DE),
MYULLER Ramona (DE),
VILLYAMS Khajke (DE),
TSOLLER Khartmut (DE)

(73) Proprietor(s):

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (NL)(54) **COMPOSITION OF ISOXAZOLINE FOR TOPICAL AND EXTERNAL USE**

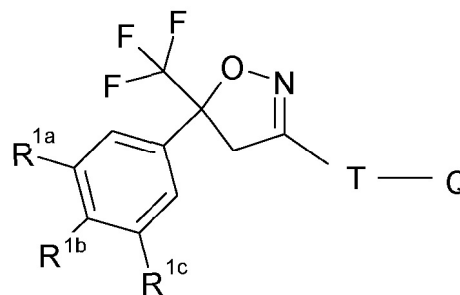
(57) Abstract:

FIELD: veterinary medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a veterinary composition for topical and external use for the treatment or prevention of ectoparasite infection in animals. The composition contains an effective amount of the isoxazoline compound of formula (I), while the substituents are as specified in the claim, and a veterinary acceptable liquid carrier, while the liquid carrier contains from 1 to 50 wt %/vol. N, N-diethyl-3-methylbenzamide as a solvent. The invention also relates to a method for the treatment or prevention of infection of an animal with ectoparasites, including the point introduction or irrigation of the specified veterinary composition for topical and external use.

EFFECT: group of inventions provides good

penetration of the drug when applied topically and preserves an acceptable cosmetic appearance of the animal.



Formula (I)

13 cl, 7 dwg, 4 tbl, 8 ex

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к составам для местного и наружного применения, содержащим соединение изоксазолина и фармацевтически или ветеринарно приемлемый жидкий носитель. Это изобретение также относится к улучшенному способу контроля

5 и предотвращения заражения паразитами у животных.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ряд вредителей и паразитов могут заражать или инфицировать домашних животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, свиньи, овцы, а также животные-компаньоны, такие как кошки и собаки. Эти вредители и паразиты доставляют большое неудобство

10 как животным, так и их хозяевам.

Эктопаразиты, такие как клещи, клещики, вши, мухи и блохи раздражают животных и могут вызывать заболевание, либо сами по себе, либо перенося передаваемые переносчиком патогены.

Постоянно ведут поиск новых экономичных способов и композиций для

15 предотвращения, лечения и борьбы против паразитов у теплокровных животных.

Новое семейство инсектицидных изоксазолиновых соединений описано в различных патентных заявках США; например, в Патентной заявке США US 2007/0066617, и Международных патентных заявках WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591 и WO2011/124998.

Поскольку эти изоксазолиновые соединения первоначально были исследованы для их использования в области сельского хозяйства, является необходимой идентификация конкретных составов, позволяющих их использование в ветеринарии, т.е. безопасное

20 введение для эффективной борьбы с паразитами у животных.

Одним из известных и удобных способов введения эктопаразитоцидного соединения животному является местное и наружное введение, например, точечно или поливом.

25 Однако, составы из предшествующей области техники и общепринятые эктопаразитоцидные составы для местного и наружного применения, в которых используют рекомендуемые растворители для изоксазолиновых соединений, связаны с трудностями нанесения эффективных количеств изоксазолиновых соединений с

приемлемым косметическим внешним видом. В частности, большие объемы общепринятых составов для местного и наружного применения могут приводить к избыточному расходу продукта и промокшему виду шерсти после введения, и составы с высокой концентрацией могут приводить к нерастворимости (кристаллизации) активного ингредиента, раздражению кожи, так же как к нежелательным

30 характеристикам продукта, таким как низкая вязкость, недостаточное распределение, плохое испарение и неадекватное проникновение.

Таким образом, в данной области необходимы составы для местного и наружного применения изоксазолиновых соединений, исключающие недостатки, упомянутые выше.

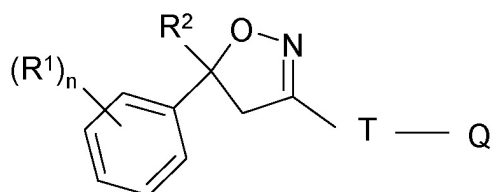
КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к составам для местного и наружного применения для введения изоксазолиновых соединений, преодолевающих недостатки предшествующей области техники. Составы по изобретению доставляют эффективные количества изоксазолиновых соединений после местного и наружного введения и с

45 приемлемым косметическим внешним видом.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к составу для местного и наружного применения, предназначенного для лечения или профилактики заражения паразитами у животных, содержащему эффективное количество по меньшей мере

одного изоксазолинового соединения формулы (I)



Формула (I)

где

10 R^1 = галоген, CF_3 , OCF_3 , CN,

n = целое число от 0 до 3, предпочтительно, 1, 2 или 3,

R^2 = C_1 - C_3 -галогеналкил, предпочтительно, CF_3 или CF_2Cl ,

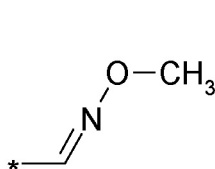
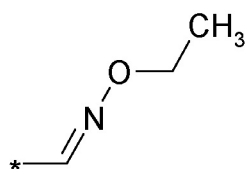
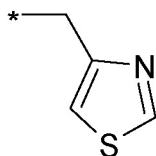
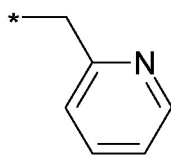
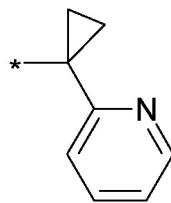
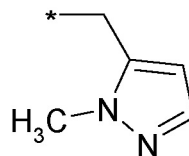
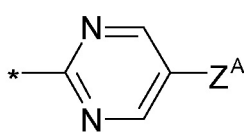
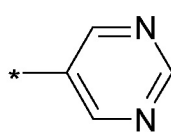
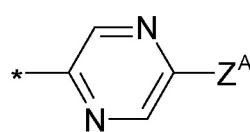
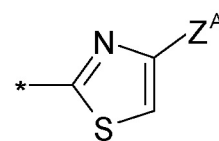
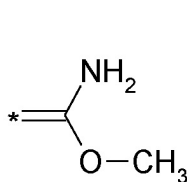
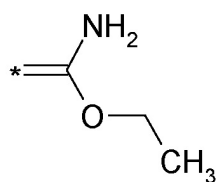
T = 5- или 6-членное кольцо, которое, необязательно, является замещенным одним или несколькими радикалами Y ,

15 Y = метил, галогенметил, галоген, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$, или два соседних радикала Y вместе формируют цепь, особенно, трех или четырехзвеньевую цепь;

$Q = X-NR^3R^4$ или 5-членное N-гетероарильное кольцо, которое, необязательно, является замещенным одним или несколькими радикалами;

20 $X = CH_2$, $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO, CS,

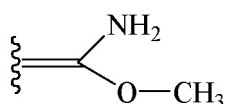
R^3 = водород, метил, галогенэтил, галогенпропил, галогенбутил, метоксиметил, метоксиэтил, галогенметоксиметил, этоксиметил, галогенэтоксиметил, пропоксиметил, этиламинокарбонилметил, этиламинокарбонилэтил, диметоксиэтил, пропинаминокарбонилметил, N-фенил-N-метиламино, галогенэтиламинокарбонилметил, галогенэтиламинокарбонилэтил, тетрагидрофурил, метиламинокарбонилметил, (N,N-диметиламино)-карбонилметил, пропиламинокарбонилметил, циклопропиламинокарбонилметил, пропениламинокарбонилметил, галогенэтиламинокарбонилциклопропил,

**R³-1****R³-2****R³-3****R³-4****R³-5****R³-6****R³-7****R³-8****R³-9****R³-10****R³-11****R³-12**

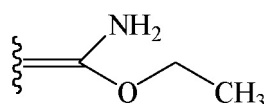
где Z^{A} = водород, галоген, циано, галогенметил (CF_3);

R^4 = водород, этил, метоксиметил, галогенметоксиметил, этоксиметил, галогенэтоксиметил, пропоксиметил, метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, циклопропилкарбонил, метоксикарбонил, метоксиметилкарбонил, аминокарбонил, этиламинокарбонилметил, этиламинокарбонилэтил, диметоксиэтил, пропиниламинокарбонилметил, галогенэтиламинокарбонилметил, цианометиламинокарбонилметил или галогенэтиламинокарбонилэтил;

или R^3 и R^4 вместе формируют заместитель, выбранный из группы, состоящей из:



и



и ветеринарно приемлемый жидкий носитель, где жидкий носитель содержит N,N-диэтил-3-метилбензамид в качестве растворителя.

В одном из вариантов осуществления жидкий носитель содержит N,N-диэтил-3-метилбензамид в качестве единственного растворителя. В другом варианте осуществления присутствует по меньшей мере один дополнительный ветеринарно приемлемый сорастворитель.

В одном из вариантов осуществления композиция дополнительно содержит

эффективное количество соединения макроциклического лактона, выбранного из ивермектина, моксидектина, оксима милбемицина, селамектина, эмамектина, латидектина и лепимектина или их солей, и/или регулирующего рост насекомых соединения, выбранного из феноксикарба, луфенурана, дифлубензурана, новалурона, трифлумурана, флуазурана, циромазина, метопрена и пирипроксифена.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ лечения или профилактики заражения животного паразитами, включающий в себя точечное введение или введение поливом состава для местного и наружного применения по п. 1.

Эти и другие варианты осуществления описаны или являются очевидными из следующего подробного описания и охваченными им.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг.1: Концентрация в плазме соединения А после точечного введения составов А, U, D, O, F и G собакам породы бигль

Фиг.2: Концентрация в плазме соединения А после точечного введения составов А, V и I собакам породы бигль

Фиг.3: Концентрация в плазме соединения А после точечного введения составов А, N и R собакам породы бигль

Фиг.4: Концентрация в плазме соединения А после точечного введения состава Q собакам породы бигль

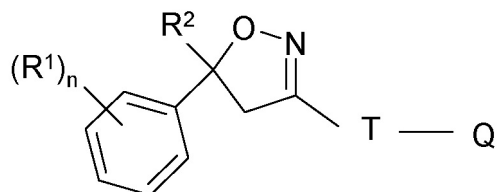
Фиг.5: Концентрация в плазме соединения А после точечного введения составов С и H собакам породы бигль

Фиг.6 Концентрация в плазме соединения А после точечного введения составов N и С собакам породы бигль

Фиг.7 Концентрация в плазме соединения А и моксидектина после точечного введения состава G собакам породы бигль

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Состав для местного и наружного применения по изобретению, содержащий изоксазолиновое соединение формулы (I)



Формула (I)

где

R^1 = галоген, CF_3 , OCF_3 , CN,

n = целое число от 0 до 3, предпочтительно, 1, 2 или 3,

R^2 = C_1 - C_3 -галогеналкил, предпочтительно, CF_3 или CF_2Cl ,

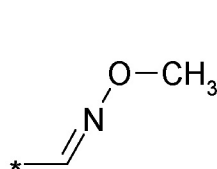
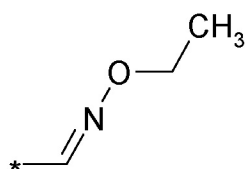
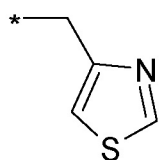
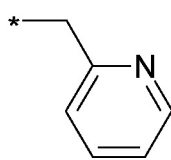
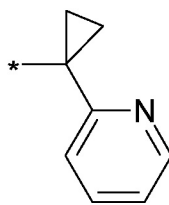
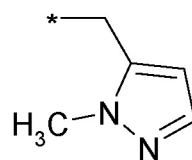
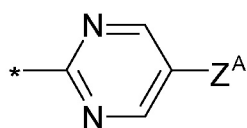
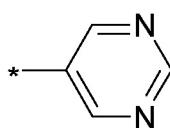
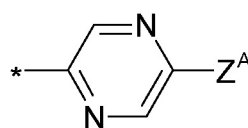
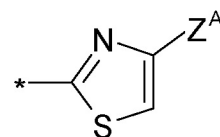
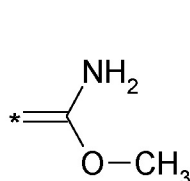
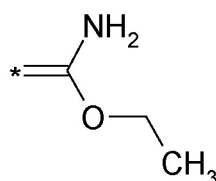
T = 5- или 6-членное кольцо, которое, необязательно, является замещенным одним или несколькими радикалами Y ,

Y = метил, галогенметил, галоген, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$, или два соседних радикала Y вместе формируют цепь $CH-CH=CH-CH$, $N-CH=CH-CH$, $CH-N=CH-CH$, $CH-CH=N-CH$ или $CH-CH=CH-N$, $HC=HC-CH$, $CH-CH=CH$, $CH=CH-N$, $N-CH=CH$;

Q = $X-NR^3R^4$ или 5-членное N-гетероарильное кольцо, которое, необязательно, является замещенным одним или несколькими радикалами Z^A , Z^B , Z^D ;

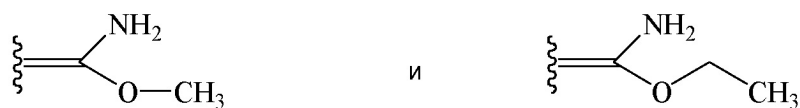
$X = CH_2, CH(CH_3), CH(CN), CO, CS,$

$R^3 =$ водород, метил, галогенэтил, галогенпропил, галогенбутил, метоксиметил, метоксиэтил, галогенметоксиметил, этоксиметил, галогенэтоксиметил, пропоксиметил, этиламинокарбонилметил, этиламинокарбонилэтил, диметоксиэтил, пропиниламинокарбонилметил, N-фенил-N-метиламино, галогенэтиламинокарбонилметил, галогенэтиламинокарбонилэтил, тетрагидрофурил, метиламинокарбонилметил, (N,N-диметиламино)-карбонилметил, пропиламинокарбонилметил, циклопропиламинокарбонилметил, пропениламинокарбонилметил, галогенэтиламинокарбонилциклопропил,

 R^3-1  R^3-2  R^3-3  R^3-4  R^3-5  R^3-6  R^3-7  R^3-8  R^3-9  R^3-10  R^3-11  R^3-12

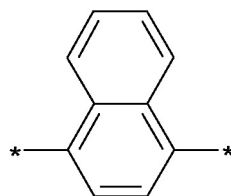
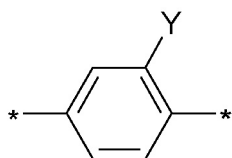
$R^4 =$ водород, этил, метоксиметил, галогенметоксиметил, этоксиметил, галогенэтоксиметил, пропоксиметил, метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, циклопропилкарбонил, метоксикарбонил, метоксиметилкарбонил, аминокарбонил, этиламинокарбонилметил, этиламинокарбонилэтил, диметоксиэтил, пропиниламинокарбонилметил, галогенэтиламинокарбонилметил, цианометиламинокарбонилметил или галогенэтиламинокарбонилэтил; или

R^3 и R^4 вместе формируют заместитель, выбранный из группы, состоящей из:



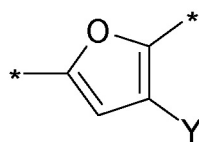
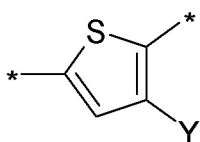
где Z^A = водород, галоген, циано, галогенметил (CF_3);
и ветеринарно приемлемый жидкий носитель, где жидкий носитель содержит N,N-диэтил-3-метилбензамид в качестве растворителя.

В одном предпочтительном варианте осуществления в формуле (I) T выбран из



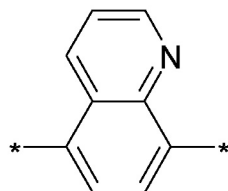
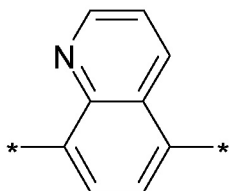
T-1

T-2



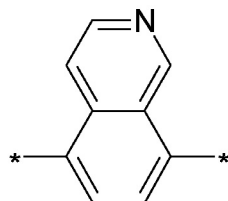
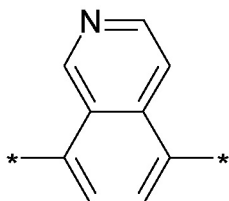
T-3

T-4



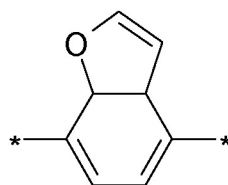
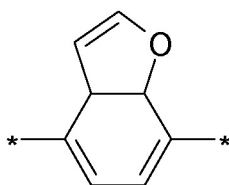
T-5

T-6



T-7

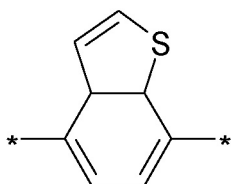
T-8



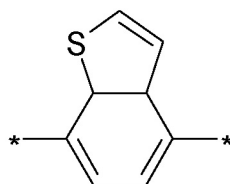
T-9

T-10

5

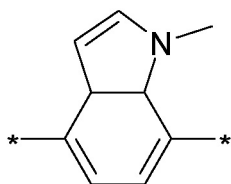


T-11

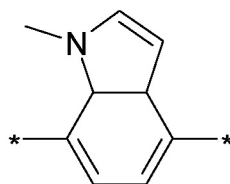


T-12

10

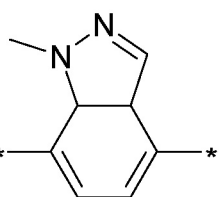


T-13

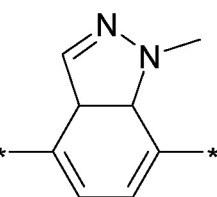


T-14

15

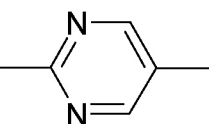


T-15

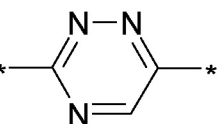


T-16

20

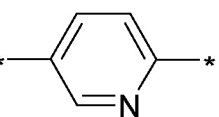


T-17

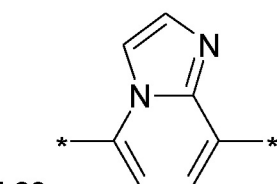


T-18

25

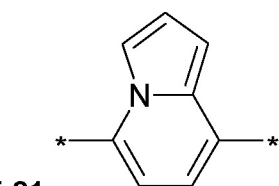


T-19

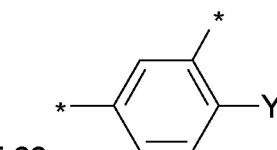


T-20

30



T-21



T-22

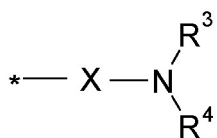
35

где в T-1, T-3 и T-4 радикал Y представляет собой водород, галоген, метил, галогенметил, этил, галогенэтил.

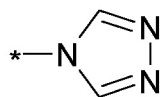
40

В предпочтительном варианте осуществления в формуле (I) Q выбран из

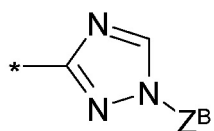
45



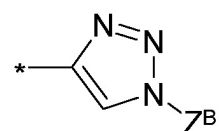
Q-1



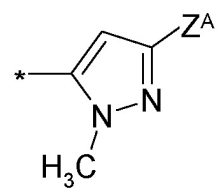
Q-3



Q-5



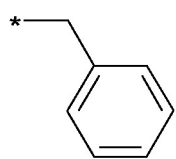
Q-7



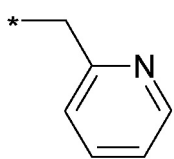
Q-9

где R^3 , R^4 , X и Z^A являются такими, как определено выше.

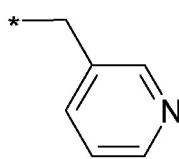
$Z^B =$



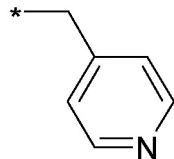
Z^B-1



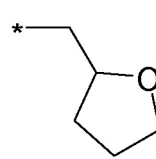
Z^B-2



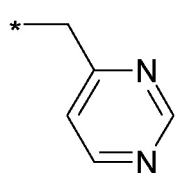
Z^B-3



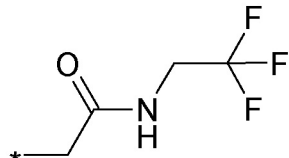
Z^B-4



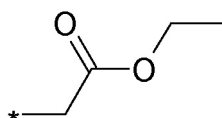
Z^B-5



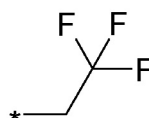
Z^B-6



Z^B-7

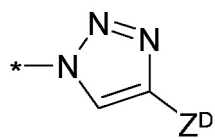


Z^B-8

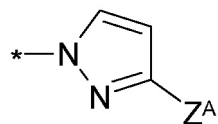


Z^B-9

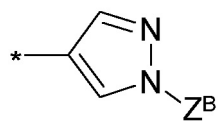
$Z^D =$



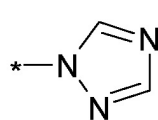
Q-2



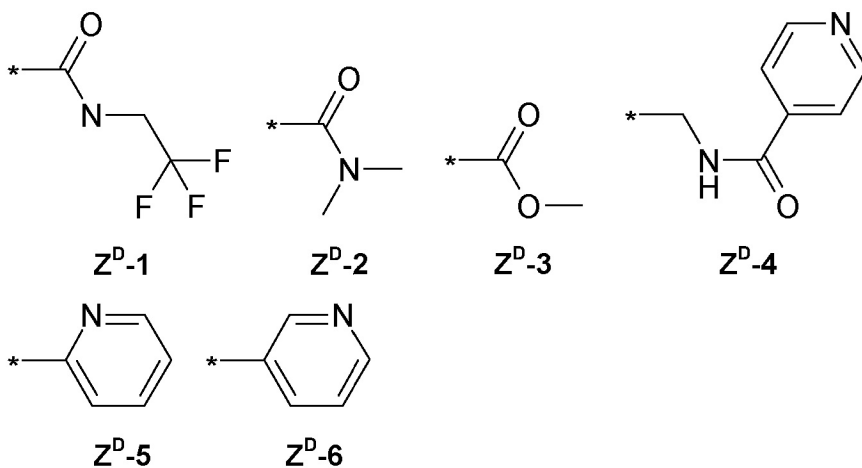
Q-4



Q-6



Q-8



Предпочтительные соединения формулы (I) представляют собой:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)

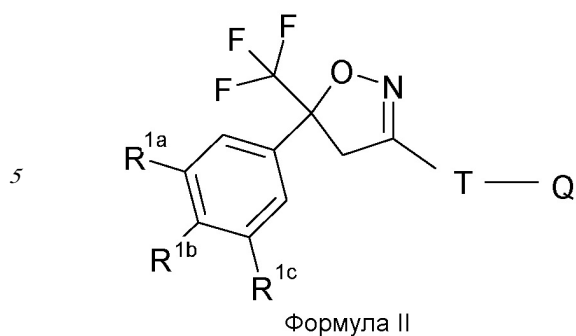
5	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
10	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
15	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-циклопропил	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
20	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
25	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
30	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)

Особенно предпочтительные соединения формулы (I) представляют собой

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)

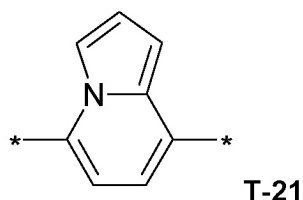
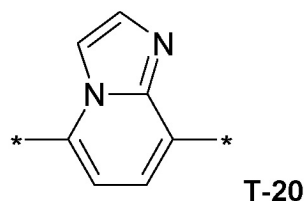
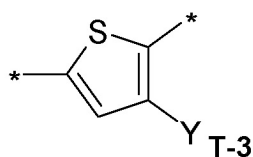
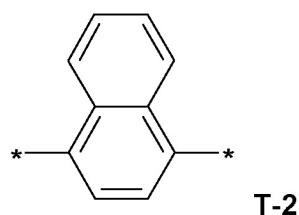
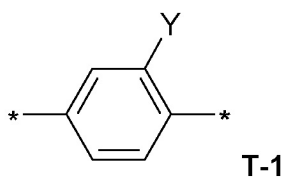
5	3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
	3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7
	3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7
10	3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1
	3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
	3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
15	3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
	3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
20	5-Cl							
	3-Cl, 4-F,	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	- C(O)
	5-Cl							
25	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	- C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	- C(O)
30	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	- C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	- C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	- C(O)
35	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	- C(O)
	3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	- CH ₂
	5-Cl							
40	3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	- CH ₂
	5-Cl							
	3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	C(O)-циклопропил	H	T-22	F	Q-1	- CH ₂
45	3-Cl, 4-F,	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	- CH ₂
	5-Cl							
	3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	- CH ₂
50	5-Cl							
	3-Cl, 4-F,	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	- CH ₂
	5-Cl							
55	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	- C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	- C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	- C(O)

Более предпочтительное соединение обладает формулой (II),



10 где

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} независимо друг от друга представляют собой водород, Cl или CF_3 ,
предпочтительно, R^{1a} и R^{1c} представляют собой Cl, и R^{1b} представляет собой водород,
T представляет собой



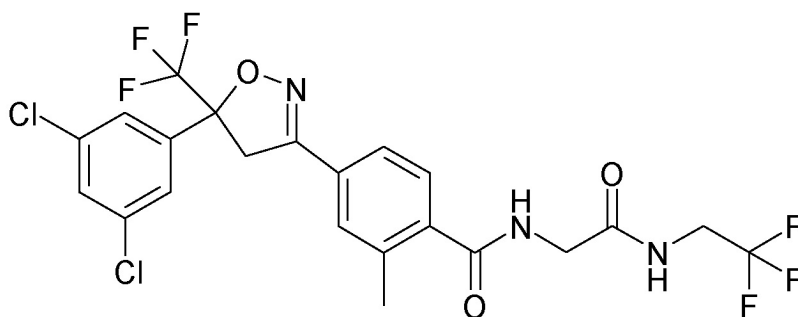
30 где Y представляет собой метил, бром, Cl, F, CN или $C(S)NH_2$,
Q является таким, как описано выше.

35 В другом предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой H, и R^4
представляет собой $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CF_3$, $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CF_3$ или
 $-CH_2-CF_3$.

40 В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) представляет собой
4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2-метил-N-[(2,2,2-
трифторэтилкарбамоил)метил]бензамид (CAS RN [864731-61-3]).

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой (Z)-
4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-N-[(метоксиимино)
метил]-2-метилбензамид (CAS RN [928789-76-8]).

Особенно предпочтительное соединение представляет собой



Соединение А

Особенно предпочтительные соединения формулы (II) представляют собой:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

Изоксазолиновые соединения известны в данной области, и эти соединения и их использование в качестве паразитицидного соединения описаны, например, в Патентной заявке США No. US 2007/0066617 и Международных патентных заявках WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591 и WO 2011/124998, описание которых, так же как процитированные в них ссылки, приведены в качестве ссылки. Известно, что этот класс соединений обладает отличной активностью против эктопаразитов, таких как клещи и блохи.

Изоксазолиновые соединения могут существовать в различных изомерных формах. Ссылка на изоксазолиновое соединение всегда включает в себя все возможные изомерные формы такого соединения. Если не указано иначе, структура соединения, в которой не указана конкретная конформация, предназначена, чтобы включать в себя композиции всех возможных конформационных изомеров соединения, так же как

композиции, содержащие менее, чем все возможные конформационные изомеры. В некоторых вариантах осуществления соединение является хиральным соединением. В некоторых вариантах осуществления соединение является нехиральным соединением.

Изоксазолиновые соединения формулы (I) можно получать в соответствии с тем или иным из способов, описанных, например, в Патентных заявках US 2007/0066617, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2010/070068 и WO 2010/079077, 2011/075591 и WO 2011/124998, или с любым другим способом, входящим в компетенцию специалиста в данной области, который является экспертом в области химического синтеза. Подразумевают, что для химического получения продуктов по изобретению, специалист в данной области имеет в своем распоряжении, среди прочего, полное содержание «Chemical Abstracts» и процитированных в них документов.

Составы по изобретению являются эффективными в течение длительного времени для лечения млекопитающих против эктопаразитов и, в частности, против блох и клещей у малых млекопитающих, таких как собаки и кошки. Преимущественно, составы по изобретению сохраняют желательные физические характеристики с течением времени, без потери силы активности. Кроме того, составы по изобретению обладают достаточной вязкостью, позволяющей удержание указанной композиции при местном введении на кожу или шерсть животного.

Более того, составы по настоящему изобретению обладают преимущественными характеристиками продукта, т.е. они являются стабильными и косметически приемлемыми.

Косметическая приемлемость включает в себя запах (отсутствие) шерсти и кожи, влажность шерсти и кожи в участке нанесения, общий внешний вид шкуры собаки, в частности, такие признаки, как сухость, жесткость, ломкость, тусклость, потеря шерсти и появление осадка на шерсти вблизи участка введения.

Такая косметическая приемлемость является очень важной для продуктов для местного и наружного введения животным-компаньонам, таким как собаки и кошки, поскольку для владельца домашнего животного неприемлемы долговременные изменения внешнего вида шерсти их домашнего животного после введения.

С помощью составов по настоящему изобретению являлось возможным идентифицировать составы для местного и наружного введения, позволяющие введение изоксазолиновых соединений для длительного эффекта против клещей и блох при косметической приемлемости.

Составы для местного и наружного применения понимают как относящиеся к готовым к применению составы в форме точечного, поливаемого или распыляемого состава. Выражение точечный способ или способ полива понимают как относящееся к готовому к применению концентрату, предназначенному для местного и наружного введения животному. Этот вид состава предназначен для нанесения непосредственно на относительно небольшую область у животного, предпочтительно, на спине и в хвостовой части животного, или в одну или несколько точек по линии спины и хвостовой части.

Точечное введение представляет собой местное и наружное введение концентрированного раствора, суспензии, микроэмульсии или эмульсии для дробного введения в точку на животном, как правило, между двумя плечами в 1, 2, 3, 4 или 5 расположениях (точках), если более, чем в одной точке, предпочтительно, спускаясь по спине животного. Альтернативно, продукт вводят нанесением линии.

Состав для полива, как правило, вводят поливом одной или нескольких линий, или точек по средней линии спины (хребта) или плеч животного. Более типично, состав

наносят поливом им спины животного, вдоль хребта. Состав для полива является более распространенным для борьбы с паразитами у сельскохозяйственных животных, например, таких как крупный рогатый скот, свиньи, овцы и лошади. Составы для полива по этому изобретению могут находиться в форме жидкости, эмульсии, пены, пасты, аэрозоля, мази, крема или геля. Как правило, состав для полива является жидким.

Состав можно также вводить животному посредством других общепринятых способов, включая протирку пропитанным материалом по меньшей мере небольшой области у животного, или его нанесение с использованием коммерчески доступного аппликатора, посредством шприца, посредством распыления или с использованием раскола для опрыскивания.

Состав для полива или точечного нанесения, как правило, может преимущественно содержать изоксазолиновое соединение формулы (I) в соотношении от 0,01 до приблизительно 70%, от приблизительно 1 до приблизительно 50%, 10-40%, 20-35%, 25-30%, приблизительно 20%, 25%, 28%, 30%, 33%, 50% (проценты как масса к объему = масс./об.).

Состав для местного и наружного применения позволяет или способствует изоксазолиновому соединению проникать через кожу и действовать на другие части тела (например, весь организм). Такой состав для полива или точечного нанесения можно получать растворением, суспендированием или эмульгацией изоксазолина в подходящем ветеринарно приемлемом носителе.

В одном из вариантов осуществления состав для местного и наружного применения содержит носитель, содержащий N,N-диэтил-3-метилбензамид (DEET, ранее называемый N,N-диэтил-мета-толуамид или N,N-диэтил-м-толуамид) в качестве единственного растворителя. В одном из вариантов осуществления присутствует по меньшей мере один дополнительный ветеринарно приемлемый соразтворитель. N,N-диэтил-3-метилбензамид является хорошо известным химическим соединением, которое долгое время использовали в качестве репеллента против насекомых. Различные способы синтеза для его получения хорошо известны в данной области.

Составы для полива или точечного нанесения, как правило, могут преимущественно содержать N,N-диэтил-3-метилбензамид в соотношении от приблизительно 1 до приблизительно 50%, предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 37%, 8-28%, 10-23%, 15-20%, приблизительно 5%, 7%, 9%, 10%, 11%, 14%, 15%, 17%, 18%, 20%, 23%, 28%, 33%, 37%, 44% (проценты как масса к объему = масс./об.).

Соразтворитель для жидкого носителя включает в себя фармацевтически приемлемые растворители, известные в области технологии приготовления лекарственных средств.

Эти растворители включают в себя, например, ацетон, дихлорметан, гликофурол, ацетонитрил, н-бутиловый эфир, монометилацетамид, монометиловый эфир дипропиленгликоля, диэтилфталат, сложные эфиры жирных кислот, такие как диэтиловый сложный эфир или диизобутиладипат, воду, алканол, бензилбензоат, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монобутиловый эфир диэтиленгликоля, силикон, диметилацетамид, 2,2-диметил-4-оксиметилен-1,3-диоксолан, N,N-диметилалканамида (например, N,N диметилформамид), лимонен, эвкалиптол, диметилсульфоксид, -алкилпирролидоны (например, N-метилпирролидон, 2-пирролидон), жидкие полиоксиэтиленгликоли, метиленгликоль, этиленгликоль, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, бутилдигликоль, дипропиленгликоль, пропиленкарбонат, бутиленкарбонат, парафины (например, белые минеральные масла, нормальные парафины, изопарафины), алкилбензолы, алкилнафталины, глицерин, глицеринтриацетат, сорбит, триацетин, ароматические

углеводороды, деароматизированные алифатические углеводороды, алкилбензолы, алкилнафталины, кетоны, такие как метилэтилкетон, циклогексанон, 2-гептанон, изофорон и 4-гидрокси-4-метил-2-пентанон, ацетаты, такие как этилацетат, бензилацетат, изоамилацетат, гексилацетат, гептилацетат, октилацетат, нонилацетат, тридецилацетат и изоборнилацетат, другие сложные эфиры, такие как сложные эфиры алкилированного лактата, сложный эфир двухосновной кислоты и γ -бутиролактон, и спирты, которые могут являться линейными, разветвленными, насыщенными или ненасыщенными, такие как фенилэтиловый спирт, метанол, этанол, н-пропанол, изопропиловый спирт, н-бутанол, изобутиловый спирт, н-гексанол, 2-этилгексанол, н-октанол, деканол, изодециловый спирт, изооктадеканол, цетиловый спирт, лауриловый спирт, тридециловый спирт, олеиловый спирт, циклогексанол, тетрагидрофурфуриловый спирт, диацетоновый спирт и бензиловый спирт.

Такие растворители включают в себя также сложные эфиры глицерина и насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (как правило, C_6 - C_{22}), такие как масла из семян и плодов растений (например, масла из оливок, клещевины, семян льна, кунжута, кукурузы (маиса), арахиса, подсолнечника, косточек винограда, сафлора, семян хлопчатника, соевых бобов, семян рапса, кокоса и сердцевин пальмы, и их смеси, например, полиэтоксилированное касторовое масло. Такие растворители включают в себя также алкилированные жирные кислоты (например, метилированные, этилированные, бутилированные), где жирные кислоты можно получать гидролизом сложных эфиров глицерина из растительных и животных источников, и можно очищать дистиляцией.

В одном из вариантов осуществления растворитель представляет собой N,N-диэтил-3-метилбензамид; и сорастворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, бензинового спирта, бутилдигликоля, диметилацетамида, диметилсульфоксида, диметилформамида, н-бутилового эфира дипропиленгликоля, этилового спирта, изопропанола, метанола, фенилэтилового спирта, изопропанола, моноэтилового эфира этиленгликоля, монометилового эфира этиленгликоля, монометилацетамида, монометилового эфира дипропиленгликоля, жидких полиоксиэтиленгликолей, пропиленгликоля, N-метилпирролидона, 2-пирролидона, лимонена, эвкалиптола, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, этиленгликоля, диэтилфталата, полиэтоксилированного касторового масла, метилэтилкетона, гликофуrolа, этил-L-лактата, и смеси по меньшей мере двух из этих сорастворителей.

В другом варианте осуществления сорастворитель выбран из группы, состоящей из диметилсульфоксида, ацетона, диметилацетамида, этилового спирта, монометилового эфира дипропиленгликоля, метилэтилкетона, гликофуrolа, этил-L-лактата, и смеси по меньшей мере двух из этих сорастворителей.

В одном из вариантов осуществления жидкий носитель содержит N,N-диэтил-3-метилбензамид в качестве растворителя, и органический сорастворитель выбран из ацетона, этил-L-лактата, диметилсульфоксида, диметилацетамида и гликофуrolа.

В другом варианте осуществления органический растворитель в составе для наружного и местного применения представляет собой N,N-диэтил-3-метилбензамид, и органический сорастворитель представляет собой смесь по меньшей мере двух из ацетона, этил-L-лактата, диметилсульфоксида, диметилацетамида и гликофуrolа.

Сорастворитель может преимущественно присутствовать в композиции согласно соотношению объем/объем (об./об.) по отношению к N,N-диэтил-3-метилбензамиду между приблизительно 4/1 и приблизительно 1/5.

Состав для полива или точечного нанесения, как правило, может преимущественно содержать ацетон в соотношении от приблизительно 0 до приблизительно 50%,

предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 35%, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% (проценты как объем к объему=об./об.).

Состав для полива или точечного нанесения как правило, может преимущественно содержать диметилацетамид в соотношении от приблизительно 0 до приблизительно 60%, предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 50%, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% (проценты как объем к объему = об./об.).

Состав для полива или точечного нанесения как правило, может преимущественно содержать диметилсульфоксид в соотношении от приблизительно 0 до приблизительно 50%, предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 35%, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% (проценты как объем к объему).

Состав для полива или точечного нанесения как правило, может преимущественно содержать N-метилпирролидон в соотношении от приблизительно 0 до приблизительно 50%, предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 35%, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% (проценты как объем к объему).

Состав для полива или точечного нанесения как правило, может преимущественно содержать метилэтилкетон в соотношении от приблизительно 0 до приблизительно 50%, предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 40%, приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% (проценты как объем к объему).

Состав для местного и наружного применения может также включать в себя один или несколько дополнительных ингредиентов. Примерами пригодных дополнительных ингредиентов являются усилители проникновения, распределяющие средства, стабилизаторы, такие как антиоксиданты/консерванты, усилители адгезии и модификаторы вязкости, ингибиторы кристаллизации, блокаторы или поглотители УФ-излучения, поглотители воды и окрашивающие вещества. Поверхностно-активные средства, включая анионные, катионные, неионные и амфолитные поверхностно-активные средства, также можно включать в эти составы.

В некоторых вариантах осуществления местный состав (в частности, состав для полива или точечного нанесения) содержит носитель, способствующий абсорбции или проникновению изоксазолина через кожу в кровоток, другие жидкости организма (лимфу), и/или ткани организма (жировую ткань). Предполагаемые примеры усилителей проницаемости кожи включают в себя, например, диметилсульфоксид, миристант изопропила, дипропиленгликольпеларгонат, силиконовое масло, алифатические сложные эфиры, триглицериды и жирные спирты.

Составы для местного и наружного применения также (или альтернативно) могут содержать, например, одно или несколько распределяющих средств. Эти вещества действуют как носители, способствующие распределению активного ингредиента по коже или коже животного-реципиента. Они могут включать в себя, например, миристант изопропила, дипропиленгликольпеларгонат, силиконовые масла, сложные эфиры жирных кислот, триглицериды и/или жирные спирты.

Различные распределяющие комбинации масла/растворителя также могут быть пригодными, например, такие как масляные растворы, спиртовые и изопропанольные растворы (например, растворы 2-октилдодеканоила или олеилового спирта), растворы сложных эфиров монокарбоновых кислот (например, миристант изопропила, пальмитат изопропила, сложный эфир лауриновой и щавелевой кислоты, олеиловый эфир олеиновой кислоты, дециловый эфир олеиновой кислоты, гексиллаурат, олеилолеат, децилолеат и сложные эфиры капроновой кислоты и насыщенных жирных спиртов, имеющие углеродную цепь 12-18 атомов углерода), растворы сложных эфиров

дикарбоновых кислот (например, дибутилфталат, диизопропилизофталат, диизопропиловый сложный эфир адипиновой кислоты, и ди-н-бутиладипат), или растворы сложных эфиров алифатических кислот (например, с гликолями). Когда состав содержит распределяющее средство, может также быть преимущественным включать диспергирующее средство, например, такое как, пирролидин-2-он, N-алкилпирролидин-2-он, ацетон, полиэтиленгликоль, или их простые или сложные эфиры, пропиленгликоль или синтетические триглицериды.

Необязательно, может присутствовать ингибитор кристаллизации, выбранный из группы, состоящей из анионного поверхностно-активного вещества, катионного поверхностно-активного вещества, неионного поверхностно-активного вещества, соли амина, амфотерного поверхностно-активного вещества или поливинилпирролидона, поливиниловых спиртов, сополимеров винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликолей, бензилового спирта, маннита, глицерина, сорбита, полиоксиэтиленированных сложных эфиров сорбитана; лецитина, карбоксиметилцеллюлозы натрия и акрильных производных, или смеси этих ингибиторов кристаллизации.

Состав может содержать также противоокислительное средство, предназначенное для ингибирования окисления на воздухе. Особенно предпочтительными противоокислительными средствами являются средства, общепринятые в данной области, и они включают в себя, например, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия, пропилгаллат, тиосульфат натрия или их смесь.

Пригодные иллюстративные полимеры («полимерные средства») для гелеобразования и/или адгезии, которые можно использовать в композициях по изобретению, включают в себя, но без ограничения, коллоидный диоксид кремния, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, сополимеры метакриловых сложных эфиров, карбоксилированный винилацетат и сополимеры поливинилпропилена (PVP)/винилацетата, полксамер 124, полксамер 188, полибутен, повидон K17 и повидон K90.

Дополнительные ингредиенты, обсуждаемые выше, хорошо известны специалисту в данной области, и их можно получать коммерчески или посредством известных способов.

Состав для местного и наружного применения вводят в низком объеме приблизительно 0,01-1 мл на кг, предпочтительно, приблизительно 0,05-0,1 мл на кг, с общим объемом 0,3-100 мл на животное, предпочтительно, ограничиваясь максимумом приблизительно 50 мл в зависимости от видов-мишеней.

Для небольших животных-компаньонов, таких как собаки и кошки, вводимый объем может составлять порядка от приблизительно 0,3 до приблизительно 6 мл, предпочтительно, порядка от приблизительно 0,4 до 2,0 мл на дозу, для кошек, и порядка от приблизительно 0,4 до приблизительно 5 мл для собак, в зависимости от массы животного.

Иллюстративная композиция для местного введения теплокровным животным, как правило, содержит, на основе массы к объему, приблизительно 1%-50% масс./об. изоксазолинового соединения формулы I; приблизительно 5-25% масс./об. N,N-диэтил-3-метилбензамида; приблизительно 5%-95% об./об. сорастворителя или смеси растворителей, таких как DMSO, отдельно или в комбинации с приблизительно 10-20% об./об. ацетона, и/или приблизительно 10-20% об./об. второго сорастворителя.

Иллюстративная композиция для местного введения теплокровным животным, как правило, содержит, на основе массы к объему, приблизительно 1-50% масс./об.

изоксазолинового соединения формулы I; приблизительно 5-25% масс./об. N,N-диэтил-3-метилбензамида; приблизительно 5-95% об./об. сорастворителя или смеси растворителей, таких как N-метилпирролидон, отдельно или в комбинации с приблизительно 10-50% об./об. ацетона, и/или приблизительно 10-20% масс./об. сорастворителя.

Иллюстративная композиция для местного введения теплокровным животным, как правило, содержит, на основе массы к объему, приблизительно 1-50% масс./об. изоксазолинового соединения формулы I; приблизительно 5-25% масс./об. N,N-диэтил-3-метилбензамида; приблизительно 5-95% об./об. сорастворителя или смеси растворителей, таких как DMA, отдельно или в комбинации с приблизительно 10-50% об./об. ацетона, и/или приблизительно 10-20% об./об. сорастворителя.

Иллюстративная композиция для местного введения теплокровным животным, как правило, содержит, на основе массы к объему, приблизительно 1-50% масс./об. изоксазолинового соединения формулы I; приблизительно 5-25% об./об. N,N-диэтил-3-метилбензамида; приблизительно 5-95% об./об. сорастворителя или смеси растворителей, таких как DMA, отдельно или в комбинации с приблизительно 10-50% об./об. DMSO, и/или приблизительно 10-20% об./об. сорастворителя.

Иллюстративная композиция для местного введения теплокровным животным, как правило, содержит, на основе массы к объему, приблизительно 1-50% масс./об. изоксазолинового соединения формулы I; приблизительно 5-25% масс./об. N,N-диэтил-3-метилбензамида; приблизительно 5-95% об./об. сорастворителя или смеси растворителей, таких как DMSO, отдельно или в комбинации с приблизительно 10-50% об./об. метилового эфира пропиленгликоля, и/или приблизительно 10-20% об./об. сорастворителя.

Иллюстративная композиция для местного введения теплокровным животным, как правило, содержит, на основе массы к объему, приблизительно 1-50% масс./об. изоксазолинового соединения формулы I; приблизительно 5-25% масс./об. N,N-диэтил-3-метилбензамида; приблизительно 5-95% об./об. сорастворителя или смеси растворителей, таких как DMA или DMSO, отдельно или в комбинации с приблизительно 10-50% об./об. метилэтилкетона, и/или приблизительно 10-20% масс./об. сорастворителя.

В одном из вариантов осуществления изобретения состав для местного и наружного применения содержит по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение формулы I и соединение макроциклического лактона класса соединений авермектина или милбемицина. Соединения макроциклического лактона либо являются природными продуктами, либо являются их полусинтетическими производными. Структуры по меньшей мере конкретных соединений макроциклического лактона являются близко родственными, например, обладая общим комплексом 16-членного кольца макроциклического лактона.

Одним из соединений для использования в объеме настоящего изобретения является ивермектин. Другим макроциклическим лактоном является моксидектин. Моксидектин, известный также как LL-F28249 альфа, известен из патента США No. 4916154. Другим макроциклическим лактоном является селамектин. Селамектин представляет собой моносахарид 25-циклогексил-25-де-(1-метилпропил)-5-дезоксидигидро-5-(гидроксиимино)-авермектина В1. Другим предпочтительным соединением является милбемицин, особенно оксим милбемицина. Милбемицин, или В41, представляет собой вещество, выделенное из ферментационного бульона продуцирующего милбемицин штамма *Streptomyces*. Микроорганизм, условия ферментации и способы выделения описаны в патентах США No. 3950360 и 3984564.

Эмамектин (4''-дезоксид-4''-эпиметиламиноавермектин В1), который можно получать, как описано в патентах США No. 5288710 и 5399717, представляет собой смесь двух гомологов 4''-дезоксид-4''-эпиметиламиноавермектина В1а и 4''-дезоксид-4''-эпиметиламиноавермектина В1. Предпочтительно, используют соль эмамектина.

5 Эприномектин является известным химически как 4''-эпиацетиламино-4''-дезоксидавермектин В1.

Для латидектина информацию можно обнаружить в «International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)». World Health Organization (WHO) Drug Information, vol. 17, no. 4, page 278-279, (2003).

10 Лепимектин представляет собой смесь (6R, 13R, 25R)-5-О-деметил-28-дезоксид-6,28-эпокси-13-[(Z)-[(метоксиимино)фенилацетил]окси]-25-метилмилбемицина В с (6R, 13R, 25R)-5-О-деметил-28-дезоксид-6,28-эпокси-25-этил-13-[(Z)-[(метоксиимино)фенилацетил]окси]-милбемицином В.

Наиболее предпочтительными являются составы для местного и наружного применения, где композиция содержит 4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2-метил-N-[(2,2,2-трифторэтилкарбамоил)метил]бензамид (соединение А) и моксидектин; или соединение А; и селамектин, или соединение А и милбемицин, или соединение А и эприномектин.

Соединения макроциклического лактона хорошо известны специалисту в данной области, и их легко получить либо из коммерческих источников, либо способами, известными в данной области.

Эффективное количество соединений макроциклического лактона, предпочтительно, составляет приблизительно 0,001 мг/кг массы тела, предпочтительно, приблизительно 0,005-10 мг/кг. Соотношения, по массе, изоксазолинового соединения формулы (I) и соединения макроциклического лактона, предпочтительно, составляют между приблизительно 5/1 и приблизительно 1/0,0001.

Другие биологически активные соединения, пригодные в составах по настоящему изобретению, можно выбирать из ингибиторов роста насекомых (IGR), например, таких как феноксикарб, луфенурон, дифлубензурон, новалурон, трифлумурон, флуазурон, 30 циромазин, метопрен, пирипроксифен и т.д., таким образом, обеспечивая как начальную, так и долговременную борьбу с паразитами (на всех стадиях развития насекомого, включая яйца) на субъекте-животном, так же как в окружении субъекта-животного.

Наиболее предпочтительными являются составы для местного и наружного применения, где композиция содержит соединение А; и дифлубензурон или соединение А и метопрен, или соединение А; и пирипроксифен, или соединение А и феноксикарб, 35 или соединение А; и флуазурон.

Эффективное количество соединения IGR составляет, предпочтительно, приблизительно 0,1 мг/кг массы тела, предпочтительно, приблизительно 1 мг, и приблизительно 10 мг. Соотношения, по массе, изоксазолинового соединения формулы (I) и соединения IGR, предпочтительно, составляет между приблизительно 5/1 и 40 приблизительно 0,000/1.

Одним из аспектов настоящего изобретения является способ постоянной борьбы с паразитом во внешней среде, в котором животное подвергают сильному давлению паразитов, при введении состава для местного и наружного применения с частотой 45 намного ниже ежесуточного введения. Например, является предпочтительным проводить лечение по изобретению раз в месяц, каждые 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев, особенно для собак, кошек или жвачных (например, крупного рогатого скота или овец).

Период времени между обработками зависит от таких факторов, как паразит(ы), подлежащие лечению, степень заражения, тип млекопитающего или птицы и среда его обитания. Определение конкретного периода введения для конкретной ситуации полностью находится в компетенции практикующего специалиста в данной области.

5 В некоторых вариантах осуществления этого изобретения состав для местного и наружного применения изоксазолина формулы (I) вводят для лечения паразитозов у животного (или для получения лекарственного средства для лечения паразитозов у животного). Термин «паразитозы» включает в себя паталогические состояния и заболевания, связанные с одним или несколькими эктопаразитами или вызванные ими
10 непосредственно, например, такие как, анемия и блошинный аллергический дерматит. Он также включает в себя паталогические состояния или заболевания, связанные с одним или несколькими патогенами, переносимыми переносчиками или вызванные ими, например, такие как, Болезнь Лайма, эрлихиоз (в частности, собачий эрлихиоз), и клещевой тиф Скалистых гор, переносимый клещами. Фраза «лечение паразитозов»
15 обозначает частичное или полное подавление развития паразитозов у животного, чувствительного к паразитозам, ослабление или полное устранение симптомов паразитозов у животного, страдающего паразитозами, и/или частичное или полное излечение паразитоza у животного, страдающего паразитозами. Как правило, лечения паразитозов достигают посредством введения изоксазолина формулы (I) для борьбы
20 с заражением эктопаразитами.

Это изобретение относится также к способам лечения, в которых по меньшей мере вспомогательной задачей борьбы с эктопаразитами в организме животного и/или на животном является борьба с заражением эктопаразитами в окружающей среде, в которой находится (периодически или постоянно) животное. В некоторых таких вариантах
25 осуществления, например, животное представляет собой животное-компаньона (например, кошку или собаку). Окружающая среда может представлять собой, например, дом или другое жилище, комнату, загон, стойло или другие помещения для содержания, подстилку и т.д.

Составы для местного и наружного применения по настоящему изобретению особенно подходят для борьбы с паразитами, заражающими млекопитающих (включая, человека). Субъекты-млекопитающие включают в себя приматов (например, обезьян), бычьих (например, крупный рогатый скот или молочных коров), свиней (например, боровов или свиней), овечьих (например, коз или овец), лошадиных (например, лошадей), собачьих (например, собак), кошачьих (например, домашних кошек), верблюдов, оленей,
35 ослов, буйволов, антилоп, кроликов и грызунов (например, морских свинок, белок, крыс, мышей, песчанок и хомяков). Особенного внимания заслуживает вариант осуществления, в котором животные, подлежащие защите, представляют собой домашних собак (т.е. *Canis lupus familiaris*) и домашних кошек (т.е. *Felis catus*).

Примеры беспозвоночных паразитирующих вредителей, контролируемых введением
40 состава для местного и наружного применения по этому изобретению животному, подлежащему защите, включают в себя эктопаразитов (членистоногих, акарид и т.п.) и эндопаразитов (гельминтов, например, нематод, трематод, цестод, скребней и т.п.).

В частности, составы по этому изобретению являются эффективными против эктопаразитов, включая: мух, таких как *Haematobia (Lyperosia) irritans* (жигалка коровья малая), *Stomoxys calcitrans* (жигалка осенняя), *Simulium* spp. (мошки), *Glossina* spp. (муха це-це), *Hydrotaea irritans* (зубоножка), *Musca autumnalis* (муха осенняя), *Musca domestica* (комнатная муха), *Morellia simplex* (потовая муха), *Tabanus* spp. (слепни), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (зеленая мясная муха), *Calliphora*

spp. (мясные мухи), *Protophormia* spp., *Oestrus ovis* (овод овечий), *Culicoides* spp. (мошки), *Hippobosca equina*, *Gastrophilus intestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* и *Gastrophilus nasalis*; вшей, таких как *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* и *Trichodectes canis*; рунцов, таких как *Melophagus ovinus*; клещей, таких как *Psoroptes* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella* spp., *Notoedres cati*, *Trombicula* spp. и *Otodectes cyanotis* (ушные клещи); клещей, таких как *Ixodes* spp., *Boophilus* spp., *Rhipicephalus* spp., *Amblyomma* spp., *Dermacentor* spp., *Hyalomma* spp. и *Haemaphysalis* spp.; и блох, таких как *Ctenocephalides felis* (блоха кошачья) и *Ctenocephalides canis* (блоха собачья).

Это изобретение относится также к наборам, которые являются, например, подходящими для осуществления способов лечения, описанных выше. Как правило, такой набор может содержать состав для местного и наружного применения по изобретению, содержащий терапевтически эффективное количество изоксазолина формулы (I), и дополнительный компонент(ы). Дополнительный компонент(ы) может представлять собой, например, одно или несколько из следующего: диагностический инструмент, инструкции для введения композиции, аппарат для введения композиции, контейнер, содержащий наполнитель или другой активный ингредиент для смешивания или введения в комбинации с композицией, или памятку (например, штамп для прикрепления к календарю для напоминания владельцу животного времени введения последующей дозы композиции).

Как используют в описании или формуле изобретения, термины «около» и «приблизительно» обозначают, что значение находится в пределах статистически значимого диапазона. Такой диапазон может находиться, как правило, в пределах 20%, более конкретно, еще в пределах 10%, и даже более конкретно, в пределах 5% данного значения или диапазона. Допустимое изменение, охватываемое терминами «около» и «приблизительно», зависит от конкретной исследуемой системы, и их может легко определить специалист в данной области.

Как используют в настоящем документе, термин «масс./масс.» обозначает масса/масса, термин «масс./об.» обозначает масса/объем, и термин «мг/кг» обозначает миллиграмм на килограмм массы тела.

Пример 1

Получение составов по изобретению:

Композиция С

Рассчитанное количество например, 7 грамм 4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2-метил-N-[(2,2,2-трифторэтилкарбамоил)метил]бензамида (соединения А), взвешивали и помещали в колбу. Добавляли необходимый объем наполнителей, например, 8 мл DMA и 6,25 мл DMSO. Соединение А растворяли при мягком перемешивании или встряхивании. Этот раствор доводили до конечного объема 25 мл этиллактатом.

С использованием в основном такого же способа, описанного в настоящем документе выше для композиции С, получали композиции А-V из таблицы 2 и составы из таблицы 3. Альтернативным способом получения являлось взвешивание наполнителей. Необходимую массу рассчитывали на основе плотности каждого продукта. Или меняли порядок добавления, например, наполнители смешивали, и соединение А вводили на более поздней стадии.

Оценивали физико-химические параметры, указывающие на применимость составов для местного и наружного применения (например, точечного) введения. Композиции А-V из таблицы 2 тестировали с использованием следующих способов

Вязкость: Ньютоновскую вязкость (η) определяли посредством ротационного вискозиметра в чаше с двойным зазором и роторной системе при 20°C.

Испаряемость: Испаряемость определяли на записывающих весах. Кювету для образцов нагревали до 50°C в течение 4 час, и регистрировали потерю массы.

5 Диаметр распределения: Диаметр распределения определяли измерением диаметра трех 20 мкл пятен тестируемого продукта на листе пластика.

Поглощение воды: Поглощение воды определяли посредством определения концентрации воды в тестируемом продукте в контакте с окружающей атмосферой при температуре 25°C через сутки. Кроме того, регистрировали также физическое состояние
10 тестируемого продукта, например, являлся ли он прозрачным раствором.

Растворимость: Насыщенный раствор, т.е. раствор тестируемого соединения в контакте с нерастворенными частицами тестируемого соединения, получали и непрерывно встряхивали, температуру регистрировали. Содержание соединения в фазе растворителя определяли посредством HPLC через приблизительно 24 часа.

15 Результирующее содержание принимали в качестве растворимости. В некоторых случаях, содержание определяли снова через 48 часов, и низший из двух результатов принимали в качестве растворимости.

Совместимость: Бинарные смеси тестируемого соединения и наполнителей получали и хранили в определенных условиях хранения, например, 40°C, 75% RH. В начале
20 исследования и после определенных периодов хранения образцы анализировали по внешнему виду, содержанию и продуктам деградации. Физико-химические параметры составов из таблицы 2 объединены в таблице 2а.

Результаты в таблице 2а и результаты экспериментов *in vivo*, где составы вводили собакам, показали, что тестируемые составы являются пригодными для наружного и
25 местного введения изоксазолиновых соединений животным.

Сравнительный пример 2

Получали составы для точечного нанесения с общепринятыми составами для местного и наружного применения и растворителями для изоксазолиновых соединений, предложенными, например, в WO 2009/024541, и растворимость тестировали *in vitro* в
30 качестве показателя их применимости в качестве составов для наружного и местного введения изоксазолиновых соединений животным.

Подробности тестируемых составов описаны в таблице 4а (сравнительные примеры (1-7)).

Соединение А являлось нерастворимым в сравниваемых составах 1, 2 и 3 при
35 комнатной температуре и 5°C.

Кристаллы/осадки детектировали в сравниваемых составах 4 и 5а после оставления составов на некоторое время под воздействием окружающей атмосферы.

Пример 3

Исследования *in vivo* - точечное введение составов собакам

40 Составы из таблицы 2 вводили в виде пятен собакам при дозе 4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2-метил-N-[(2,2,2-трифторэтилкарбамоил)метил]бензамида (соединения А) 25 мг/кг массы тела. Собак обследовали по местной и системной переносимости обработки и косметическому внешнему виду участка введения.

45 Образцы плазмы отбирали у всех собак до введения и через 2, 4, 8 часов после введения, на сутки D1, D3, D7 и D14, и затем еженедельно до D56. В плазме анализировали соединение А посредством HPLC-MS/MS.

Результаты: Средняя концентрация соединения А в плазме собак показана на фиг. 1-

6.

Не наблюдали местных или системных неблагоприятных реакций. Косметический внешний вид являлся приемлемым для всех составов, поскольку детектировали только незначительные эффекты на внешний вид с короткой продолжительностью.

Пример 4

Исследования *in vivo* - точечное введение состава, содержащего соединение А и моксидектин, собакам

Состав N из таблицы 2 вводили в виде пятен собакам при дозе соединения А 25 мг/кг массы тела и дозе моксидектина 2,5 мг/кг массы тела. Собак обследовали по местной и системной переносимости обработки, и оценивали косметический внешний вид участка введения. Образцы плазмы отбирали у всех собак до введения, через 2, 4, 8 часов после введения, на сутки 0, D1, D3, D7 и D14, и затем еженедельно до D56. В плазме анализировали концентрацию соединения А и моксидектина.

Результаты: Средняя концентрация соединения А и моксидектина в плазме собак показана на фиг.7.

Не наблюдали местных или системных неблагоприятных реакций. Косметический внешний вид являлся приемлемым.

Пример 5

Оценка эффективности тестируемых составов против клещей у собак

Для этой оценки использовали собак породы бигль обоего пола и записывали в группы обработки и контроля. На сутки D-2 каждую собаку заражали 50 голодными взрослыми клещами, *Rhipicephalus sanguineus* (R. sanguineus).

Собакам проводили обработки на сутки 0 (составы указаны в таблице 1) в дозе 25 мг/кг массы тела соединения А. Составы вводили с использованием пипетки. Дозу наносили в виде линии на заднюю часть шеи у основания черепа.

Одну группу оставляли без обработки. Собак обследовали по любым реакциям немедленного типа на обработки, и наблюдали неблагоприятные реакции после обработки, раздражение кожи, и поведение тестируемых составов на время обработки, через приблизительно 2, 4 и 8 часов, и на сутки 1, 2 и 7 после проведения обработок. Затем собак обследовали ежесуточно в течение оставшегося исследования.

Всех клещей удаляли через 48 часов после обработки. Удаленных клещей оценивали по следующим категориям: Отсутствие эффективности: для - живых свободных, живых прикрепившихся - живых набухших/не набухших, и мертвых - набухших, Наличие эффективности: для мертвых, свободных, мертвых прикрепившихся, не набухших.

Проводили преобразование подсчета клещей, и геометрические средние использовали для расчета процентной эффективности обработок. Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1		
Результаты исследований эффективности <i>in vivo</i>		
No. состава	Характеристики исследования	Эффективность против клещей через 2 суток [геометрическое среднее, %]
C	R. sanguineus, 6 собак, условные контрольные группы	88,5-94,5
H	R. sanguineus, 6 собак, условные контрольные группы	91,8-96,1
J	R. sanguineus, 4 собаки, условные контрольные группы	81,6-91,1
L	R. sanguineus, 4 собаки, условные контрольные группы	45,7-73,9
M	R. sanguineus, 4 собаки, условные контрольные группы	98,4-99,2
N	R. sanguineus, 4 собаки, условные контрольные группы	96,5-98,3
R	R. sanguineus, 4 собаки, условные контрольные группы	98,4-99,2

Пример 6

Оценка косметических эффектов после местного введения для различных пород

собак и длины и характеристик шерсти

Оценивали тестируемые составы С и Н из таблицы 2.

Исследование проводили с использованием 40 взрослых собак обоих полов (n=20 на состав) с диапазоном масс тела и возрастов. Состав вводили местно в виде линии непосредственно на кожу между лопатками и пояснично-крестцовой областью. Длина линии определялась дозируемым объемом.

Участок введения и волосяной покров обследовали с близкого расстояния по распределению составов и для определения, не стекли ли какие-либо пятна раствора с животного во время и непосредственно после введения. Кроме того, участок введения обследовали по признакам осадков и влажности через 8, 24, 48 и 96 часов после введения. В дополнение к обследованиям внешнего вида участка введения, оценивали общий внешний вид шкуры собаки, в частности, шерсти вблизи участка введения, по таким признакам, как сухость, жесткость, ломкость, тусклость, потеря шерсти и появление осадка и запаха на шерсти и кожи.

Кожу оценивали по признакам местного раздражения. Более того, проводили наблюдение системной переносимости у собак.

Для каждой временной точки каждый параметр оценки оценивали по баллам (по сравнению с баллами до введения на D0) как 0 = отсутствие изменения, 1 = слабое изменение, 2 = умеренное изменение или 3 = сильное изменение.

Результаты: Баллы обобщены в таблицах А-D.

Составы являлись простыми для нанесения и не испускали какого-либо заметного запаха. Время высыхания после нанесения являлось быстрым для обоих составов. Для состава С обнаружена предрасположенность к формированию некоторого количества порошкообразных осадков на шерсти 10 собак при оценке через 8 часов. Что касается общего внешнего вида через 24 часа, участок введения невозможно было обнаружить на 17 собаках для состава С и на собаках для состава Н.

Таблица А				
Группа 1, состав С, влажность после введения				
Время после нанесения	Количество собак с уменьшением каждого из баллов			
	3 (влажный)	2 (жирный)	1 (немного жирный)	0 (сухой)
8 часов	0	3	4	13
24 часа	0	0	0	20
48 часов	0	0	0	20
96 часов	0	0	0	20
Таблица В				
Группа 1, состав С, осадки после введения				
Время после нанесения	Количество собак с уменьшением каждого из баллов			
	3 (сильные)	2 (умеренные)	1 (слабые)	0 (без изменений)
8 часов	4	1	5	10
24 часа	2	5	3	10
48 часов	0	7	2	11
96 часов	1	4	5	10
Таблица С				
Группа 2, состав Н, влажность после введения				
Время после нанесения	Количество собак с уменьшением каждого из баллов			
	3 (влажный)	2 (жирный)	1 (немного жирный)	0 (сухой)
8 часов	0	2	8	10
24 часа	0	0	2	18
48 часов	0	0	0	20
96 часов	0	0	0	20
Таблица D				

Группа 2, состав Н, осадки после введения				
Время после нанесения	Количество собак с уменьшением каждого из баллов			
	3 (сильные)	2 (умеренные)	1 (слабые)	0 (без изменений)
8 часов	0	0	0	20
24 часа	0	3	2	15
48 часов	0	1	4	15
96 часов	0	1	3	16

Пример 7

Оценка косметических эффектов после местного введения для различных пород собак и длины и характеристик шерсти

Оценивали состав Н из таблицы 2.

Исследование проводили с использованием 38 взрослых собак обоих полов с диапазоном масс тела и возрастов. Состав вводили местно в виде линии непосредственно на кожу между лопатками и пояснично-крестцовой областью. Длина линии определялась дозируемым объемом.

Участок введения и волосяной покров обследовали с близкого расстояния по распределению составов и для определения, не стекли ли какие-либо пятна раствора с животного во время и непосредственно после введения. Кроме того, участок введения обследовали по признакам осадков и влажности через 8, 24, 48 и 96 часов после введения. В дополнение к обследованиям внешнего вида участка введения, оценивали общий внешний вид шкуры собаки, в частности, шерсти вблизи участка введения, по таким признакам, как сухость, жесткость, ломкость, тусклость, потеря шерсти и появление осадка и запаха на шерсти и кожи.

Кожу оценивали по признакам местного раздражения. Более того, проводили наблюдение системной переносимости у собак.

Для каждой временной точки каждый параметр оценки оценивали по баллам (по сравнению с баллами до введения на D0) как 0 = отсутствие изменения, 1 = слабое изменение, 2 = умеренное изменение или 3 = сильное изменение.

Результаты: Обобщенные баллы показаны в таблицах Е и F.

Состав Н являлся простым для нанесения и не испускал какого-либо заметного запаха. Время высыхания после нанесения являлось быстрым. Что касается общего внешнего вида через 24 часа, участок введения являлся видимым на 13 собаках, но его невозможно было обнаружить на оставшихся 25 собаках.

Таблица Е				
Влажность после введения				
Время после нанесения	Количество собак с уменьшением каждого из баллов			
	3 (влажный)	2 (жирный)	1 (немного жирный)	0 (сухой)
8 часов	2	11	12	13
24 часа	0	4	8	26
48 часов	0	1	4	33
96 часов	0	0	1	37

Таблица F				
Осадки после введения				
Время после нанесения	Количество собак с уменьшением каждого из баллов			
	3 (сильные)	2 (умеренные)	1 (слабые)	0 (без изменений)
8 часов	0	0	0	38
24 часа	0	0	2	36
48 часов	0	2	5	31
96 часов	0	1	2	35

Сравнительный пример 8

Получали составы для точечного нанесения с общепринятыми составами для местного и наружного применения и растворителями для изоксазолиновых соединений, предложенными, например, в WO 2009/024541. Такие составы точно вводили собакам для оценки их косметического внешнего вида после наружного и местного введения

Подробности тестированных составов описаны в таблице 4b.

Кристаллы/осадки детектировали после введения сравниваемых составов 5b, 6 и 7 через несколько часов у большинства оцениваемых собак. Другие наблюдения относительно косметического внешнего вида представляли собой некоторую липкость шкуры в участке введения и заметную влажность у небольшой части собак.

Таблица 2											
Составы соединения А, наполнитель: количество [мл или мг]											
Но. состава	Активное соединение (мг)	DEET (мл)	Ацетон (мл)	DMSO (мл)	DMA (мл)	Этиллактат (мл)	Этанол (мл)	Эвкалиптол (мл)	Гликофурол (мл)	Метилэтилкетон (мл)	Повидон (мг)
A	280	0,11	0,41		0,36				0,20		
B	250	0,18	0,15		0,50						
C	280	0,15		0,25	0,32	0,09					
D	250	0,23		0,10	0,35		0,15				
E	280	0,14	0,14		0,36				0,17		
F	250	0,10	0,20	0,25	0,18			0,05			20
G	250	0,23			0,40					0,20	
H	280	0,10			0,35	0,16			0,20		
I	250	0,17	0,15	0,10	0,4						
J	250	0,15	0,07	0,25	0,35						
K	280	0,17	0,14		0,35				0,15		

Таблица 2 (продолжение)											
Составы соединения А, наполнитель: количество [мл или мг]											
Но. состава	Активное соединение (мг)	DEET (мл)	Ацетон (мл)	DMSO (мл)	DMA (мл)	Этиллактат (мл)	Этанол (мл)	Эвкалиптол (мл)	Гликофурол (мл)	Метилэтилкетон (мл)	PGME (мл)
L	400	0,15	0,27		0,30						
M	333	0,20	0,17		0,40						
N	250	0,10	0,18		0,35				0,20		
O	250	0,18		0,25							0,40
P	280	0,10	0,16		0,35				0,20		
Q	300	0,44		0,35							
R	250	0,18	0,10	0,25	0,30						
S	280	0,14	0,10		0,36	0,04			0,17		
T	250	0,15		0,25	0,35	0,07					
U	250	0,18	0,30	0,25				0,10			
V	250	0,10	0,22		0,5						

Таблица 2a					
Физико-химические параметры составов					
Но. состава	Растворимость [мг/мл]	Вязкость [мПа с]	Испаряемость [%]	Распределение [мм]	Поглощение воды через 1 сутки [внешний вид, %]
A		9,44	35,05		
B	679,3	3,69	47,81	24,13	Прозрачный, 25,74
C	719,4	7,64	34,46	21,06	Прозрачный, 40,27
D	623,2	4,41	42,16	26,44	Прозрачный, 48,44
E		8,63	34,91		
F	754,7	19,86	39,33	14,50	Мутный, 41,35
G	658,9	3,79	44,12	23,81	Прозрачный, 41,33
H	601,7	13,51	36,26	22,21	Прозрачный, 34,73

I	728,3	3,65	47,03	28,1	Прозрачный, 38,16
J	767,27	4,96	42,39	13,11	Прозрачный, 45,35
K		6,82	34,72		

Таблица 2а (продолжение)

Физико-химические параметры составов					
No. состава	Растворимость [мг/мл]	Вязкость [мПа с]	Испаряемость [%]	Распределение [мм]	Поглощение воды через 1 сутки [внешний вид, %]
L	627,8	7,25	38,05	18,52	Прозрачный, 42,55
M	602,1	5,35	38,28	23,68	Прозрачный, 50,36
N	611,5	5,72	35,58	18,88	Прозрачный, 39,22
O	499,1	8,17	40,36	31,47	Мутный, 51,67
P	617,2	5,79	35,72	19,76	Прозрачный, 29,84
Q		32,92	20,11	11,63	Не определяли, 32,81
R	685,6	5,41	37,26	11,26	Прозрачный, 47,34
S		8,09	32,82		
T	706,10	6,48	38,79	16,80	Прозрачный, 43,28
U	637,8	4,10	40,24	16,75	Прозрачный, 48,48
V	721,7	2,60	56,12	33,1	Прозрачный, 38,81

Таблица 3

Составы соединения А, наполнитель: количество [мл или мг], (utv = до общего объема)												
Активное соединение [мг]	DEET	Ацетон [мл]	DMA [мл]	DMSO [мл]	Гликофурол [мл]	Циклогексанон [мл]	Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля [мл]	NMP [мл]	Диметил-изосор-бид	Этил-L-лактат [мл]	Метил-этил-кетон [мл]	Эвкалиптол [мл]
250	0,15	utv		0,05		0,1				0,1		
250	0,1	utv		0,25		0,1				0,1		
250	0,1	utv					0,1		0,05		0,2	
250	0,1	utv					0,2		0,05			
250	0,1							0,1	0,05		utv	
250	0,15	utv						0,15				0,05
250	utv	0,35						0,2				0,05
300	utv		0,3	0,2				0,2				
250	utv	0,25						0,25				0,05
250	utv							0,25			0,3	
250	utv	0,3						0,25				
300	utv	0,25						0,35				
250	0,15	utv		0,05					0,05	0,2		
250	0,15		0,3						0,05		utv	
250	0,2	utv							0,05			
250	0,2								0,05		utv	
250	0,15	utv		0,1					0,1			
250	0,15	utv		0,05					0,1	0,15		
250	utv			0,2					0,1		0,3	
250	utv		0,3						0,1		0,2	
300	utv	0,25		0,35								
280	0,14	utv	0,36		0,17					0,04		

Таблица 3 (продолжение)

Составы соединения А, наполнитель: количество [мл или мг] (utv = до общего объема)								
Активное соединение [мг]	DEET	Ацетон [мл]	DMA [мл]	DMSO [мл]	Гликофурол [мл]	Этил-L-лактат [мл]	Метилэтилкетон [мл]	Эвкалиптол [мл]
250	0,2	utv		0,1		0,1		0,1
250	0,2		utv	0,1		0,1		
250	0,2	utv		0,05		0,1		
250	0,17	utv		0,05		0,1		
250	utv		0,35	0,1		0,15		

5	250	utv		0,35	0,1		0,15		
	250	0,2		utv	0,1		0,2		
	250	0,15		utv	0,25		0,2		
	250	0,15		utv	0,25		0,25		
	250	0,2		utv	0,1		0,3		
	250	0,2		0,4			utv		
	250	0,2		0,3			utv		
	250	0,15		0,35	0,25		utv		
10	280	0,1		0,35		0,2	utv		
	280	0,1	0,12	0,35		0,2	utv		
	280	0,1	0,08	0,35		0,2	utv		
	280	0,1	0,04	0,35		0,2	utv		
	280	0,15		0,35	0,22		utv		
	280	0,15		0,32	0,25		utv		

Таблица 3 (продолжение)											
Составы соединения А, наполнитель: количество [мл или мг] (utv = до общего объема)											
	Активное со- единение [мг]	DEET	Ацетон [мл]	DMA [мл]	DMSO [мл]	МЕК [мл]	Гликофуrol [мл]	Гамма-гексалак- тон [мл]	Изопропило- вый спирт [мл]	L-ментол [мг]	Лимонен [мл]
15	250	utv	0,35		0,25		0,05				
	250	0,1	0,2	utv	0,25		0,05				
	250	utv	0,2		0,25		0,1				
20	250	utv	0,3		0,25		0,1	0,15			
	250	utv	0,3		0,2			0,2			
	250	utv	0,25		0,2			0,2			
	300	utv			0,35				0,3		
	250	utv			0,25					100	
25	333	0,17	utv	0,32						100	
	400	0,17	utv	0,25						100	
	250	0,17	utv	0,4							utv
	250	0,15		0,3							utv
	250	0,2		0,3							utv
	400	0,15		0,3							utv
30	250	0,15			0,35						
	300	utv			0,35	0,2					
	250	utv		0,4		0,2					
	250	0,15		utv		0,2					
	250	utv			0,25	0,3					
	300	utv	0,35		0,25						

Таблица 3 (продолжение)									
Составы соединения А, наполнитель: количество [мл или мг] (utv = до общего объема)									
	Активное со- единение [мг]	DEET	Ацетон [мл]	DMA [мл]	DMSO [мл]	Метилэтилкетон [мл]	Эвкалиптол [мл]	Повидон К90 [мг]	Гамма-ноналактон [мл]
40	250	0,2	utv		0,1				0,2
	250	utv	0,35		0,3				
	250	0,1	0,2	utv	0,25		0,05	20	
	250	utv	0,35		0,25			50	
	250	utv	0,35		0,25			10	
	250	utv	0,35		0,25			15	
45	250	utv	0,35		0,25				
	250	utv	0,35		0,25				
	250	0,1	utv		0,1				
	250	0,2	utv	0,4					
	250	0,2	utv	0,25					

5

250	0,15	utv		0,35				
300	utv	0,1	0,35					
300	utv	0,1	0,5					
250	utv	0,15	0,5					
250	0,1	utv	0,5					
250	utv	0,15	0,4	0,1				

Таблица 3 (продолжение)

Составы соединения А, наполнитель: количество [мл или мг] (utv = до общего объема)

10

Активное соединение [мг]	DEET	Ацетон [мл]	DMA [мл]	DMSO [мл]	Гликофурол [мл]	Метилловый эфир пропиленгликоля [мл]	Повидон К17 [мг]	Полибутен [мг]	Полоксамер 124 [мл]	Нерол [мл]
250	utv	0,1	0,5							0,05
250	utv	0,35		0,25					0,05	
250	0,2	utv	0,4					10		
250	utv	0,35		0,25			50			
250	0,2	utv	0,4							
300	0,2	utv	0,4							
300	0,2	utv	0,3							
300	0,17	utv	0,3							
250	0,15	utv	0,35	0,25						
300	utv	0,2		0,35						
300	utv		0,2	0,35						
250	utv		0,5	0,1						
250	utv			0,25		0,3				
250	utv			0,25		0,4				
250	utv	0,3		0,2						
250	0,05	utv	0,4		0,2					
250	0,1	utv	0,35		0,2					
250	0,15	utv	0,25	0,35						
250	0,18	utv	0,2	0,35						
250	0,18	utv	0,25	0,3						
250	0,18	utv	0,3	0,25						
400	0,15	utv	0,44							

30

Таблица 3 (продолжение)

Составы соединения А, наполнитель: количество [мл или мг] (utv = до общего объема)

35

Активное соединение [мг]	DEET	Ацетон [мл]	DMA [мл]	DMSO [мл]	Гликофурол [мл]	Метилловый эфир пропиленгликоля [мл]	Повидон К17 [мг]	Полибутен [мг]	Полоксамер 124 [мл]	Нерол [мл]
400	0,15	utv	0,3							
333	0,2	utv	0,4							
280	0,1	utv	0,35		0,2					
280	0,15	utv	0,42		0,1					
280	0,17	utv	0,35		0,15					
280	0,07	utv	0,4		0,2					
280	0,15	utv	0,32		0,2					
280	0,09	utv	0,38		0,2					
280	0,11	utv	0,36		0,2					
280	0,14	utv	0,36		0,17					
10	0,17	utv	0,45		0,21					
250	0,1	utv	0,35		0,2					
300	utv			0,35						
280	0,1	utv	0,35		0,2					

45

Таблица 4а

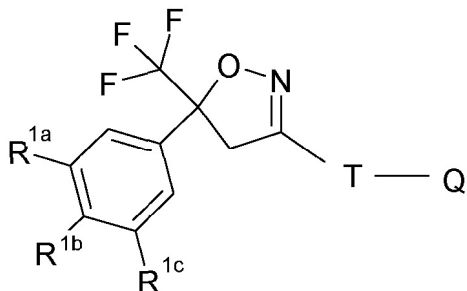
Тестируемые *in vitro* сравнительные примеры

No. состава	Активное соединение (мг)	DEET (мл)	NMP (мл)	DMSO (мл)	Монометиловый эфир дипропиленгликоля (мл)	Этиллактат (мл)	Пропиленгликоль (мл)	Миристалт изопропила (мл)	Бензиловый спирт (мл)
Сравнение 1	500			0,45	utv			0,10	
Сравнение 2	500	-		0,35		utv	0,1		
Сравнение 3	500	-	0,3			utv			
Сравнение 4	500	-		0,35	utv				0,075
Сравнение 5a	500			0,45	utv				

Таблица 4b								
Тестируемые <i>in vitro</i> сравнительные примеры								
No. состава	Активное соединение (мг)	DEET (мл)	NMP (мл)	DMSO (мл)	Монометиловый эфир дипропиленгликоля (мл)	Бензиловый спирт (мл)	Фенилэтиловый спирт (мл)	
Сравнение 5b	500	-	utv					
Сравнение 6	500	-		0,35				utv
Сравнение 7	500	-		utv				

(57) Формула изобретения

1. Ветеринарный состав для местного и наружного применения для лечения или профилактики заражения эктопаразитами у животных, содержащий эффективное количество изоксазолинового соединения формулы (I)

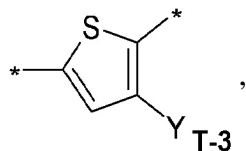
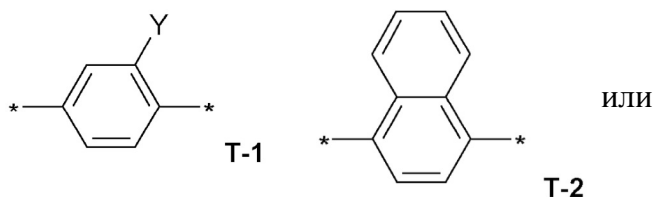


Формула (I),

где R^{1a} и R^{1c} независимо друг от друга представляют собой Cl или CF_3 ,

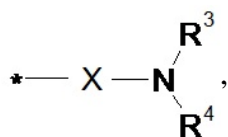
R^{1b} представляет собой водород, Cl или F,

T выбирают из



Y представляет собой метил,

Q представляет собой Q1:



X представляет собой C(O),

R⁴ представляет собой H, и

R³ представляет собой -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃,

где соединение выбрано из группы, включающей

соединение, где R^{1a} и R^{1c} представляют собой Cl, T представляет собой T-2,

соединение, где R^{1a} и R^{1c} представляют собой CF₃, T представляет собой T-2,

соединение, где R^{1a} представляет собой CF₃, R^{1c} представляет собой Cl, T представляет собой T-2,

соединение, где R^{1a} и R^{1c} представляют собой Cl, T представляет собой T-3, Y представляет собой CH₃,

соединение, где R^{1a} и R^{1c} представляют собой CF₃, T представляет собой T-3, Y представляет собой CH₃,

соединение, где R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} представляют собой Cl, T представляет собой T-3, Y представляет собой CH₃,

соединение, где R^{1a} и R^{1c} представляют собой Cl, R^{1b} представляет собой F, T представляет собой T-3, Y представляет собой CH₃, и

соединение, где R^{1a} и R^{1c} представляют собой Cl, T представляет собой T-1, Y представляет собой CH₃, и

ветеринарно приемлемый жидкий носитель, где жидкий носитель содержит от 1 до 50% мас./об. N,N-диэтил-3-метилбензамида в качестве растворителя.

2. Ветеринарный состав для местного и наружного применения по п.1, где состав содержит 4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2-метил-N-[(2,2,2-трифторэтилкарбамоил)метил]бензамид.

3. Ветеринарный состав для местного и наружного применения по п.1, где жидкий носитель содержит N,N-диэтил-3-метилбензамид в качестве растворителя и сорастворитель, выбранный из группы, состоящей из диметилсульфоксида, ацетона, диметилацетамида, этилового спирта, эвкалиптола, монометилового эфира дипропиленгликоля, метилэтилкетона, гликофуrolа, этил-L-лактата и смеси по меньшей мере двух из этих сорастворителей.

4. Ветеринарный состав для местного и наружного применения по п.3, где жидкий носитель содержит от 20 до 35% мас./об. изоксазолинового соединения формулы (I).

5. Ветеринарный состав для местного и наружного применения по пп.1-4, где вводимый объем составляет порядка от приблизительно 0,3 до приблизительно 6 мл, в зависимости от массы животного.

6. Ветеринарный состав для местного и наружного применения по пп.1-5, где состав дополнительно содержит эффективное количество соединения макроциклического лактона и/или регулирующего рост насекомых соединения.

7. Ветеринарный состав для местного и наружного применения по п.6, где соединение макроциклического лактона представляет собой моксидектин или селамектин.

8. Способ лечения или профилактики заражения животного эктопаразитами, включающий точечное введение или введение поливом ветеринарного состава для локального и наружного применения по п.1.

9. Способ по п.8, где изоксазолиновое соединение формулы I представляет собой 4-

[5-(3,5-дихлорфенил)-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2-метил-N-[(2,2,2-трифторэтилкарбамоил)метил]бензамид.

10. Способ по п.8 или 9, где ветеринарно приемлемый жидкий носитель содержит сорастворитель, выбранный по меньшей мере из двух из ацетона, этил-L-лактата, диметилсульфоксида, диметилацетамида и гликофуrolа.

11. Способ по пп.8-10, где ветеринарный состав для местного и наружного применения дополнительно содержит эффективное количество соединения макроциклического лактона и/или регулирующего рост насекомых соединения.

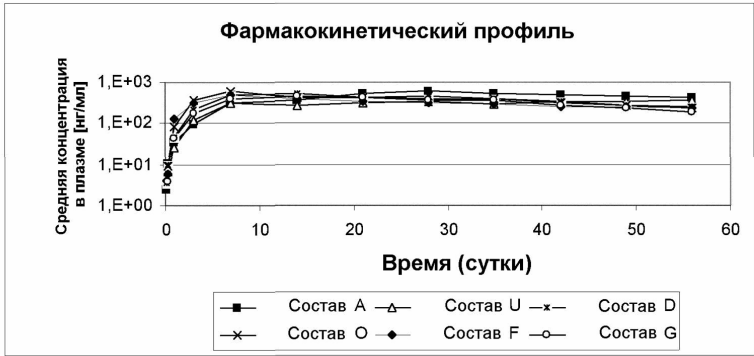
12. Способ по п.11, где соединение макроциклического лактона выбрано из ивермектина, моксидектина, милбемицина, селамектина, эмамектина, латидектина и лепимектина или их солей.

13. Способ по п.11, где соединение макроциклического лактона представляет собой моксидектин или селамектин.

1

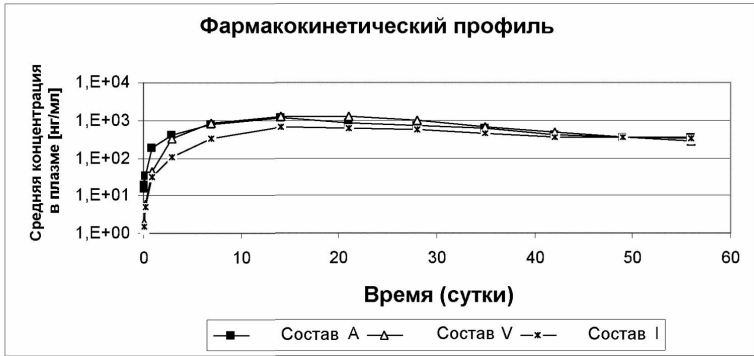
ФИГ. 1

Концентрация в плазме у собак породы бигль



ФИГ. 2

Концентрация в плазме у собак породы бигль

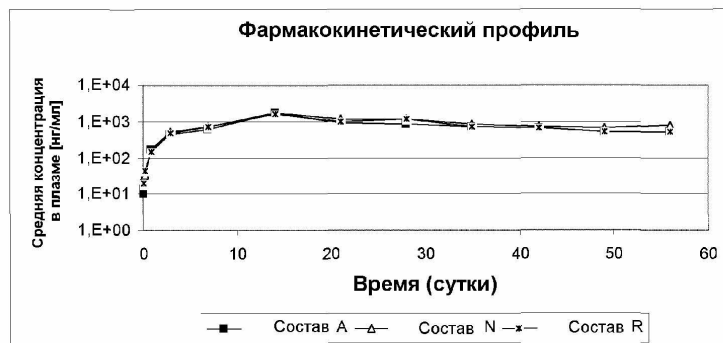


2

2/4

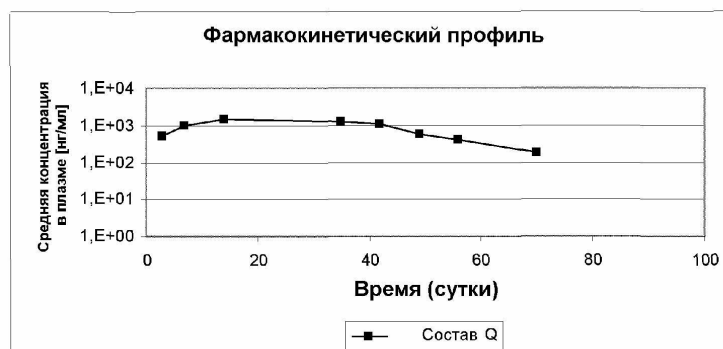
ФИГ. 3

Концентрация в плазме у собак породы бигль



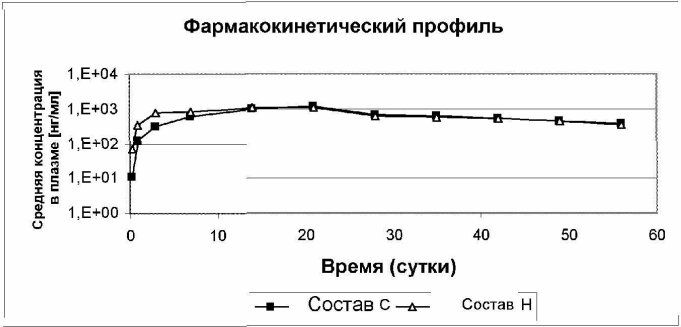
ФИГ. 4

Концентрация в плазме у собак породы бигль



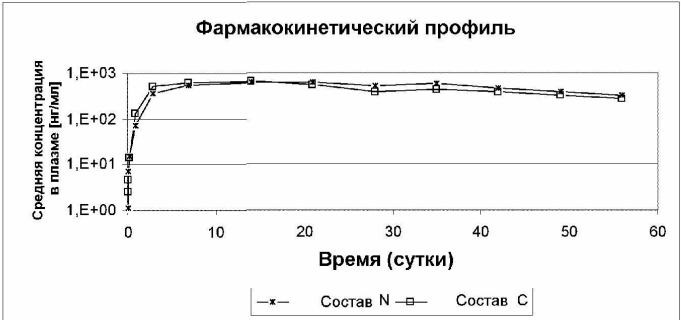
ФИГ. 5

Концентрация в плазме у собак породы бигль



ФИГ. 6

Концентрация в плазме у собак породы бигль



ФИГ. 7

Концентрация в плазме собак породы бигль изоксазолинового соединения и моксидектина (состав N)

