



(21) PI 0815227-6 A2



(22) Data do Depósito: 15/08/2008

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(43) Data da Publicação Nacional: 26/02/2009

(54) **Título:** USO DE ISOXAZOLINA, UM SAL DE ISOXAZOLINA, OU UM SOLVATO DE ISOXAZOLINA OU SAL ANIMAL, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO PARASITICIDA, E, KIT TERAPÊUTICO

(51) **Int. Cl.:** A01N 43/80; A01N 47/12; A01N 47/18; A01N 53/12; A01N 47/42; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 14/07/2008 US 61/080444; 17/08/2007 EP 07016152.6; 17/08/2007 US 60/956448; 21/12/2007 EP 07150309.8.

(71) **Depositante(es):** INTERVET INTERNATIONAL B.V..

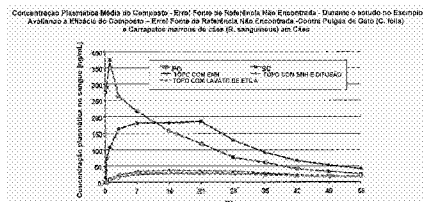
(72) **Inventor(es):** ANJA REGINA HECKEROTH; JÜRGEN LUTZ; CHRISTINA MERTENS; HEIKE WILLIAMS; HARTMUT ZOLLER; TAKESHI MITA.

(86) **Pedido PCT:** PCT EP2008060732 de 15/08/2008

(87) **Publicação PCT:** WO 2009/024541 de 26/02/2009

(85) **Data da Fase Nacional:** 11/02/2010

(57) **Resumo:** USO DE ISOXAZOLINA, UM SAL DE ISOXAZOLINA, OU UM SOLVATO DE ISOXAZOLINA OU SAL AO ANIMAL, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO PARASITICIDA, E, KIT TERAPÊUTICO Esta invenção diz respeito aos métodos para controlar infestações parasíticas de animais e seus ambientes, e, more particularmente, aos métodos usando isoxazolininas para controlar parasitas em ou nos animais ou em seus ambientes, assim como tratar parasitoses de animais. As isoxazolininas incluem 4-(isoxazolinil)-benzamidas (especificamente, 4-(5-(halometil)-5-fenil-isoxazolin-3-il)-benzamidas) substituídos e 4-(isoxazolinil)-benzotioamidas (especificamente, 4-(5-(halometil)-5-fenil-isoxazolin-3-il)-benzotio-amidas substituídos). Esta invenção também diz respeito às composições que compreendem as isoxazolininas para o uso em tais métodos, ao uso das isoxazolininas para fabricar os medicamentos para o uso em tais métodos e aos kits que compreendem as isoxazolininas para realizar tais métodos. Esta invenção também diz respeito ao uso das isoxazolininas como medicamentos, particularmente medicamentos que podem ser usados no método acima aludido.



“USO DE ISOXAZOLINA, UM SAL DE ISOXAZOLINA, OU UM SOLVATO DE ISOXAZOLINA OU SAL AO ANIMAL, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO PARASITICIDA, E, KIT TERAPÊUTICO”

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS DE PATENTE

5 RELACIONADOS

Esta patente reivindica prioridade para o Pedido de Patente Provisório US Nº 61/080.444 (depositado 14 de julho de 2008); Pedido de Patente Provisório US Nº 60/956.448 (depositado em 17 de agosto de 2007); Pedido de Patente Europeu Nº 07016152.6 (depositado em 17 de agosto de 10 2007); e Pedido de Patente Europeu Nº 07150309.8 (depositado em 21 de dezembro 2007). Os textos completos de cada um destes pedidos de patente são incorporados por referência nesta patente.

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção diz respeito aos métodos para controlar 15 infestações parasíticas de animais e seus ambientes, e, mais particularmente, aos métodos usando isoxazolininas para controlar parasitas em ou nos animais ou nos seus ambientes, assim como tratar parasitoses de animais. As isoxazolininas incluem 4-(isoxazolina)-benzamidas (especificamente, 4-(5-(halometil)-5-fenil-isoxazolin-3-il)-benzamidas) substituídos e 4- 20 (isoxazolinil)-benzotioamidas (especificamente, 4-(5-(halometil)-5-fenil-isoxazolin-3-il)-benzotio-amidas) substituídos. Esta invenção também diz respeito às composições que compreendem as isoxazolininas para o uso em tais métodos, o uso das isoxazolininas para fabricar medicamentos para o uso em tais métodos e aos kits que compreendem as isoxazolininas para realizar tais 25 métodos. Esta invenção também diz respeito ao uso das isoxazolininas como medicamentos, particularmente medicamentos que podem ser usados nos

métodos acima aludidos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

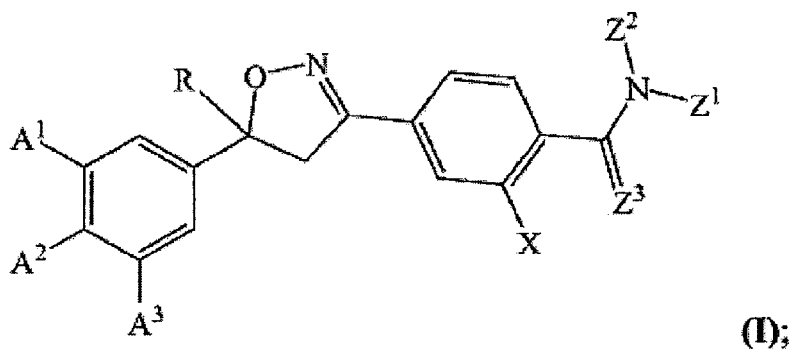
Várias pestes e parasitas são conhecidos por infestar animais de sangue quente. Estas pestes e parasitas podem ser um grande incômodo tanto para os animais quanto para seus donos. Por exemplo, virtualmente todos os animais de estimação e criação podem ser afetados por ectoparasitas, tais como carrapatos, acarinos, piolhos e pulgas. Os ectoparasitas tendem a irritar os animais e também podem causar doenças clínicas e condições subclínicas adversas, por si ou carregando-se patógenos transmitidos por vetores. Até o presente, vários tratamentos foram desenvolvidos para controlar os ectoparasitas em animais de sangue quente. Não obstante, uma necessidade continua a existir quanto composições (e métodos para seu uso) as quais são biodisponíveis, podem fornecer atividade de contato ou sistêmica, são potentemente eficazes, têm um rápido início de atividade, têm uma longa duração da atividade, e/ou são seguros aos receptor animal e/ou aos seus donos humanos. Esta invenção dedica-se a esta necessidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Resumidamente, esta invenção é em geral direcionada às composições de isoxazolina (particularmente às composições de 4-(isoxazolinil)-benzamida (também conhecidas como, por exemplo, composições “ácido amida 4-(4,5-diidroisoxazol-3-il)-benzóico”) e composições de 4-(isoxazolinil)-benzotioamida (também conhecidas como, por exemplo, “composições de 4-(4,5-diidroisoxazol-3-il)-benzotioamida”)) e ao uso para controlar ectoparasitas em ou nos animais de sangue quente. De acordo com esta invenção, foi descoberto que estas composições em geral apresentam biodisponibilidade desejável e podem fornecer atividade de contato e/ou sistêmica. Muitas das composições também fornecem perfis de segurança desejáveis para os receptores animais de sangue quente e/ou seus donos. Além disso, foi descoberto que uma administração única de tais

composições em geral fornece atividade potente contra um ou mais ectoparasitas, enquanto também tendendo fornecer perfis de rápido início de atividade, longa duração de atividade, e/ou segurança desejáveis.

Esta invenção, portanto, é direcionada, em parte, a um método para controlar a infestação ectoparasítica de um animal. O método compreende administrar as isoxazolinas, um sal de isoxazolina, ou um solvato de isoxazolina ou sal ao animal. A isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula (I):



Aqui:

Um de A^1 e A^2 é selecionado de o grupo que consiste de halogênio e halometila.

Um de A^1 e A^2 é selecionado de o grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila.

A^3 é selecionado de o grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila.

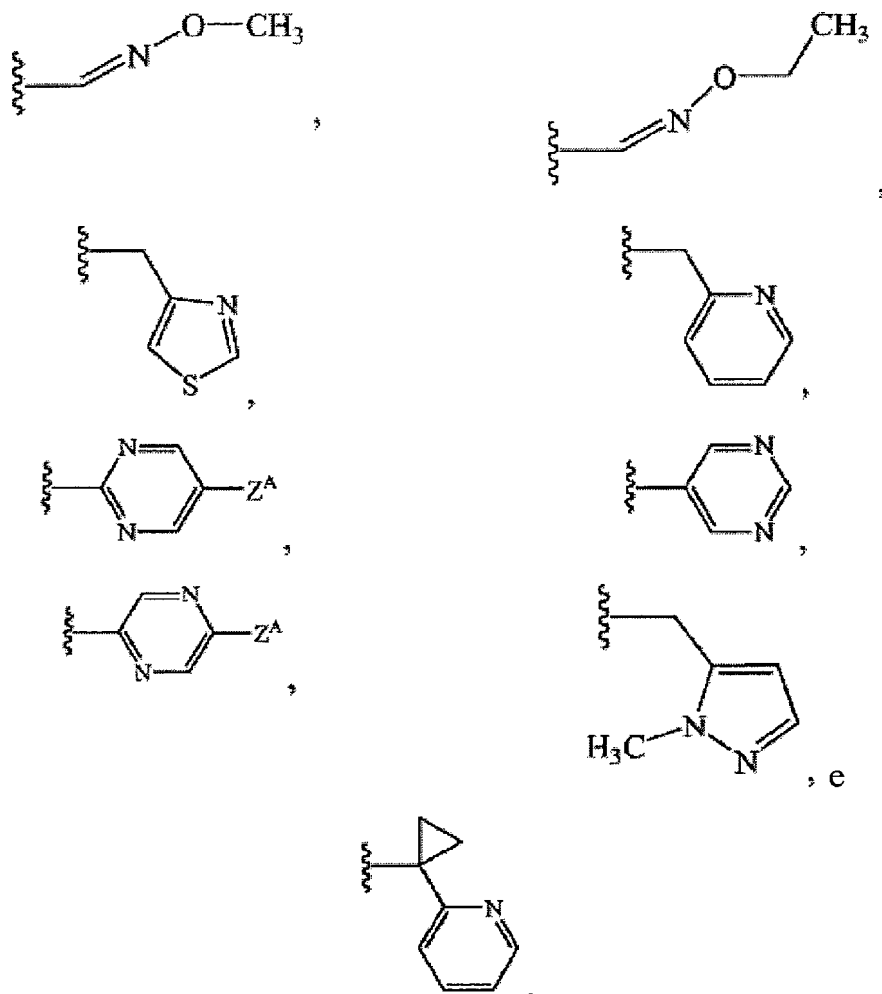
R é halometila.

X é selecionado de o grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, metila, halometila, etila e haloetila.

Em algumas formas de realização, Z^1 e Z^2 são substituintes independentes. Nestas formas de realização:

Z^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, etil-

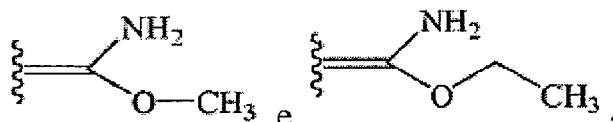
aminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinil-
 aminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonil-metila,
 haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilaminocarbonil-metila, (N,N-
 dimetilamino)-carbonilmetila, propilaminocarbonilmetila,
 5 ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonilmetila, haloetil-
 aminocarbonilciclopropila,



Quando Z^1 é outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do
 grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila,
 etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etil-carbonila,
 10 propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila,
 aminocarbonila, etilaminocarbonilmetila, etil-aminocarboniletila,
 dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetil-aminocarbonilmetila e
 haloetilaminocarboniletila.

Quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxycarbonila, metoximetilcarbonila e aminocarbonila.

5 Em outras formas de realização, Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:



Z^3 é selecionado do grupo que consiste de O e S.

Z^A é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e ciano.

10 Esta invenção também é direcionada, em parte, a um método para tratar parasitoses de um animal. Este método compreende administrar a isoxazolina acima descrita, sal, ou solvato ao animal.

15 Esta invenção também é direcionada, em parte, a um método para controlar uma infestação ectoparasítica em um ambiente que é ocupado (de maneira periódica ou contínua) por um animal (por exemplo, um animal de estimação, tal como um gato ou cachorro). Este método compreende administrar uma isoxazolina acima descrita, sal, ou solvato ao animal.

Esta invenção também é direcionada, em parte, ao uso de uma isoxazolina acima descrita, sal, ou solvato como um medicamento.

20 Esta invenção também é direcionada, em parte, ao uso de uma isoxazolina acima descrita, sal, ou solvato para fabricar um medicamento para o tratamento de parasitoses de um animal.

Esta invenção também é direcionada, em parte, a uma isoxazolina acima descrita, sal, ou solvato para tratar parasitoses de um animal.

25 Esta invenção também é direcionada, em parte, a uma composição parasiticida para o uso em um animal. A composição compreende uma isoxazolina acima descrita, sal, ou solvato em uma quantidade que é

eficaz para controlar uma infestação ectoparasítica quando a composição é administrada ao animal. A composição também compreende um excipiente (isto é, esta compreende pelo menos um excipiente).

Esta invenção também é direcionada, em parte, a um kit terapêutico. O kit compreende uma isoxazolina acima descrita, sal, ou solvato e um componente adicional. O componente adicional pode ser, por exemplo, uma ferramenta de diagnóstico, instruções para administração, um dispositivo para administração, um excipiente ou outro ingrediente ativo, ou um auxiliador de memória.

Outros benefícios da invenção do requerente serão evidentes àquele habilitado na técnica a partir da leitura deste relatório descritivo.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DAS FIGURAS

A Figura 1 apresenta a concentração plasmática média do Composto 11-1 durante o estudo no Exemplo 6, que avalia a eficácia do Composto 11-1 contra pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*) e carrapatos marrons de cães (*Rhipicephalus sanguineus*) em cães. Na Figura 1, os dados “PO” se referem ao Grupo A (1 mg/kg em peso corporal de Composto 11-1 na forma de um tablete para a administração oral); os dados “SC” se referem ao Grupo B (1 mg/kg em peso corporal de Composto 11-1 na forma de uma solução injetável para a administração subcutânea); os dados “TOP W/ENH” se referem ao Grupo C (1 mg/kg em peso corporal de Composto 11-1 na forma de uma solução tópica sobre o local contendo um intensificador de absorção); os dados “TOP W/ENH e DIFUSÃO” se referem ao Grupo D (1 mg/kg em peso corporal de Composto 11-1 na forma de uma solução tópica sobre o local contendo um intensificador de absorção e agente de difusão); e os dados “TOP W/LACTATO DE ETILA” se referem ao Grupo E (1 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1 na forma de uma solução tópica sobre o local contendo lactato de etila como um solvente).

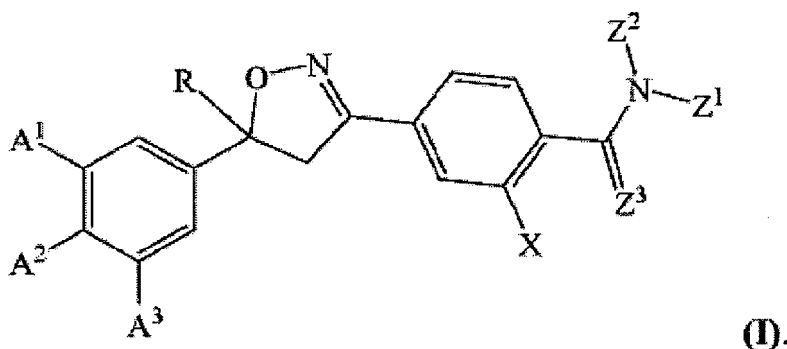
DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO

PREFERIDAS

Esta descrição detalhada das formas de realização preferidas é intencionada somente para instruir outras pessoas habilitadas na técnica com a invenção do requerente, seus princípios e sua aplicação prática de modo que outros habilitados na técnica podem adaptar e aplicar a invenção em suas formas numerosas, ao passo que estes podem ser melhor adequados aos requerimentos de um uso particular. Esta descrição detalhada e seus exemplos específicos, enquanto indicando as formas de realização preferidas desta invenção, são intencionados somente para propósitos de ilustração. Esta invenção, portanto, não é limitada às formas de realização preferidas descritas neste relatório descritivo e pode ser modificada de várias maneiras.

I. As isoxazolininas

As isoxazolininas usadas de acordo com esta invenção em geral incluem os compostos da fórmula (I):



Os substituintes preferidos na fórmula (I) incluem o seguinte:

A. Formas de realização preferidas de A^1 e A^2

Um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de halogênio e halometila. O outro de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila.

Em algumas formas de realização, A^1 é halogênio. Em algumas tais formas de realização, A^1 é bromo. Em outras formas de realização, A^1 é cloro.

Em algumas formas de realização, A^1 é halometila. Em

algumas tais formas de realização, A^1 é trifluorometila.

Em algumas formas de realização, A^2 é hidrogênio

Em algumas formas de realização, A^2 é halogênio.

5 Em algumas tais formas de realização, A^2 é flúor. Em outras formas de realização, A^2 é cloro.

B. Formas de realização preferidas de A^3

A^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila.

Em algumas formas de realização, A^3 é hidrogênio.

10 Em algumas formas de realização, A^3 é halogênio. Em algumas tais formas de realização, A^3 é cloro. Em outras formas de realização, A^3 é bromo.

Em algumas formas de realização, A^3 é halometila. Em algumas tais formas de realização, A^3 é trifluorometila.

15 C. Formas de realização preferidas de R

R é halometila. Em algumas formas de realização, R é monoclорometila. Em outras formas de realização, R é trifluorometila. Ainda em outras formas de realização, R é monoclорo-difluorometila.

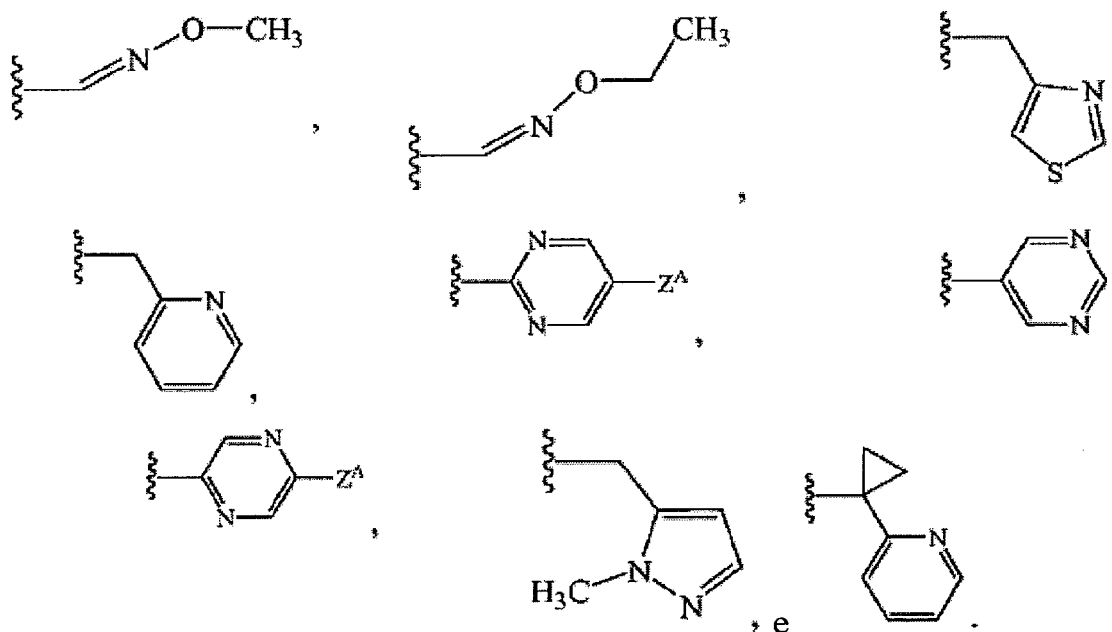
D. Formas de realização preferidas de X

20 X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, metila, halometila, etila e haloetila. Em algumas formas de realização, X é hidrogênio. Em outras formas de realização, X é bromo. Em outras formas de realização, X é iodo. Em outras formas de realização, X é cloro. Em outras formas de realização, X é metila. Em outras formas de
25 realização, X é etila. Em outras formas de realização, X é trifluorometila.

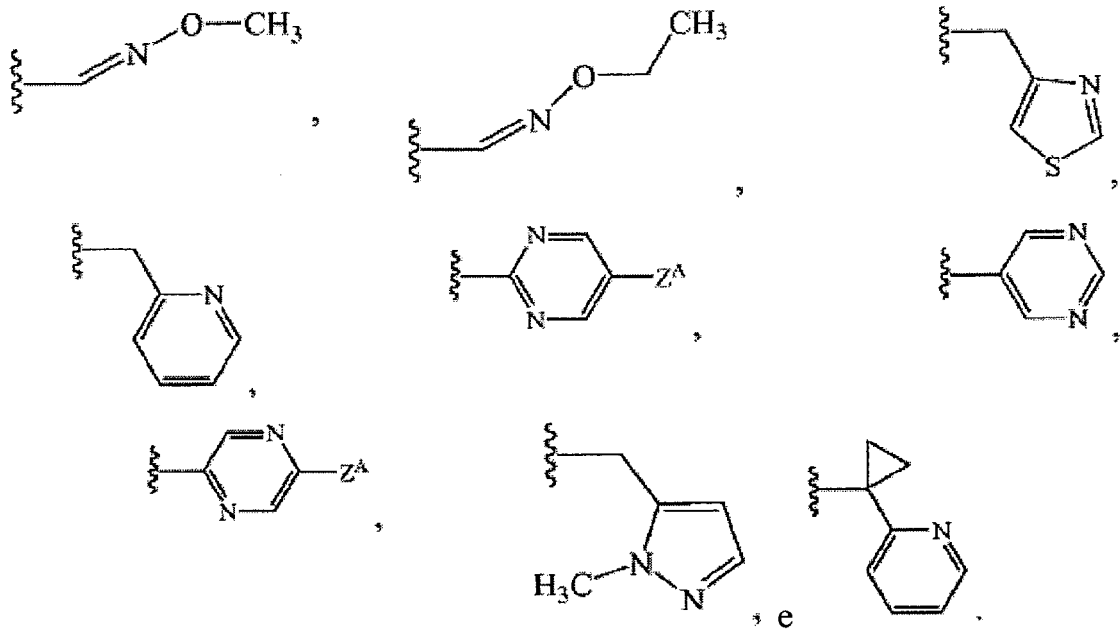
E. Formas de realização preferidas de Z^1 e Z^2

Em algumas formas de realização, Z^1 e Z^2 são substituintes independentes. Nestas formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutila,

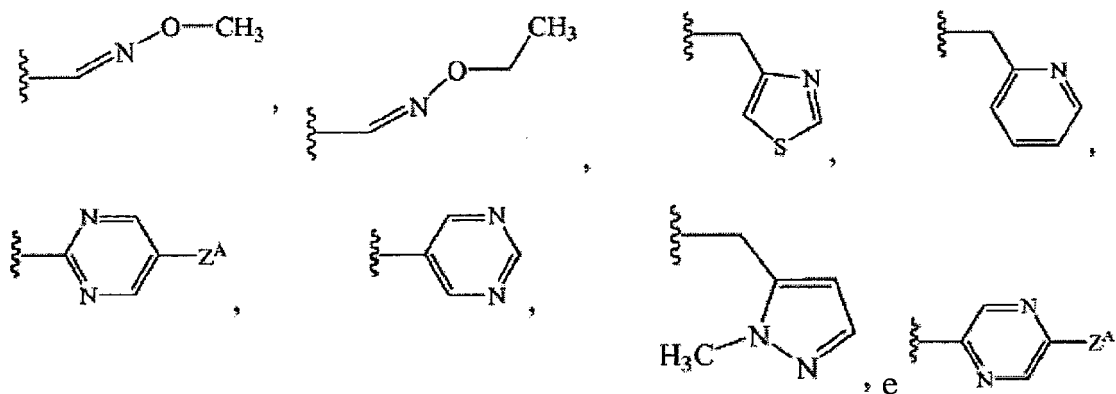
metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoxi-metila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilamino-carbonilmetila, haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilamino-carbonilmetila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, propilamino-carbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilciclopropila,



Em algumas tais formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, 2,2,2-trifluoroetila, metóxi-metila, etoximetila, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, isopropoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetoxietila, 2-propinilaminocarbonil-metila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil]etila, tetraidrofurila, metilamino-carbonilmetila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, isopropilamino-carbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, (2-propenil)-amino-carbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-amino carbonilciclopropila, (2-fluoroetil)-aminocarbonilmetila, (2-cloroetil)-aminocarbonilmetila, 1-(etilaminocarbonil)-etila,



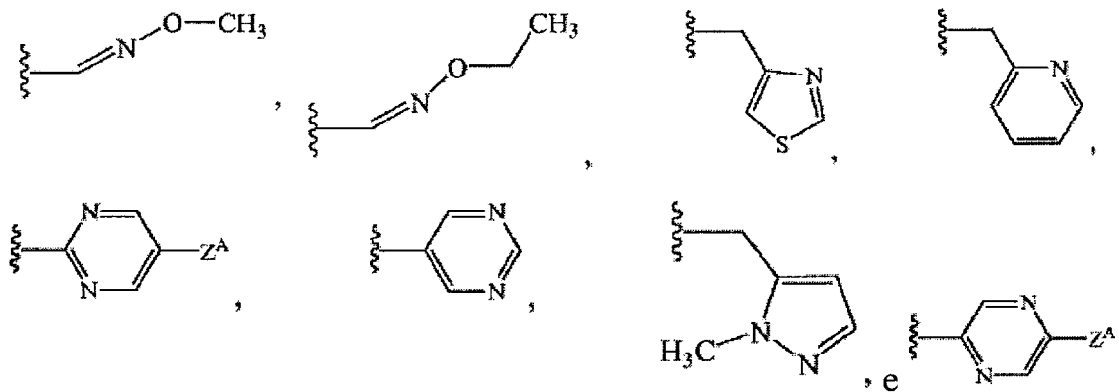
Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propóxi-metila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilaminocarbonilmetila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, propilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilciclopropila,



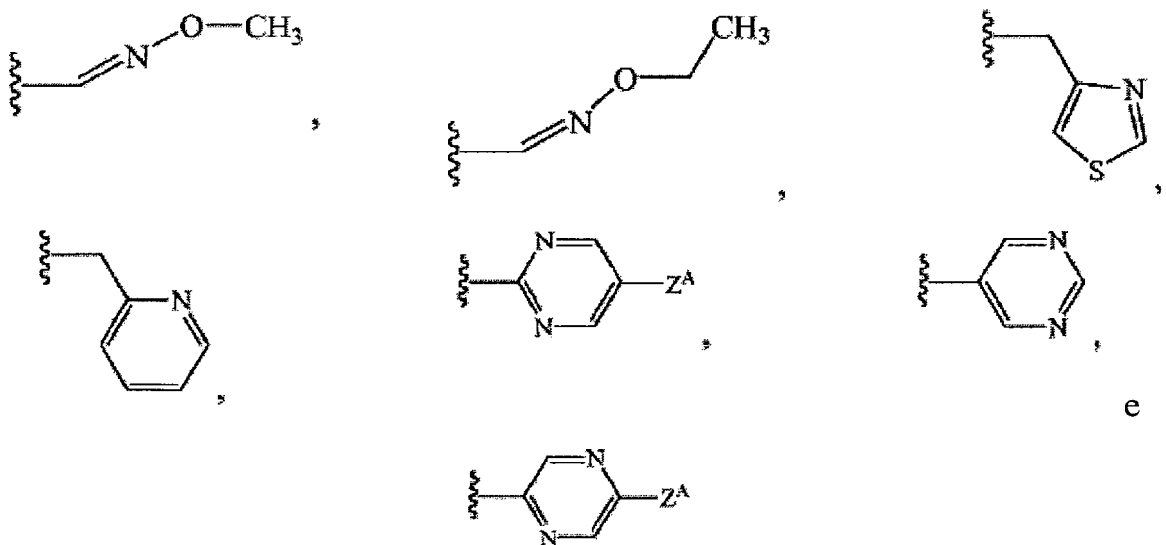
10

Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, 2,2,2-trifluoroetila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, isopropoximetila, etilamino-carbonilmetila, 2,2-

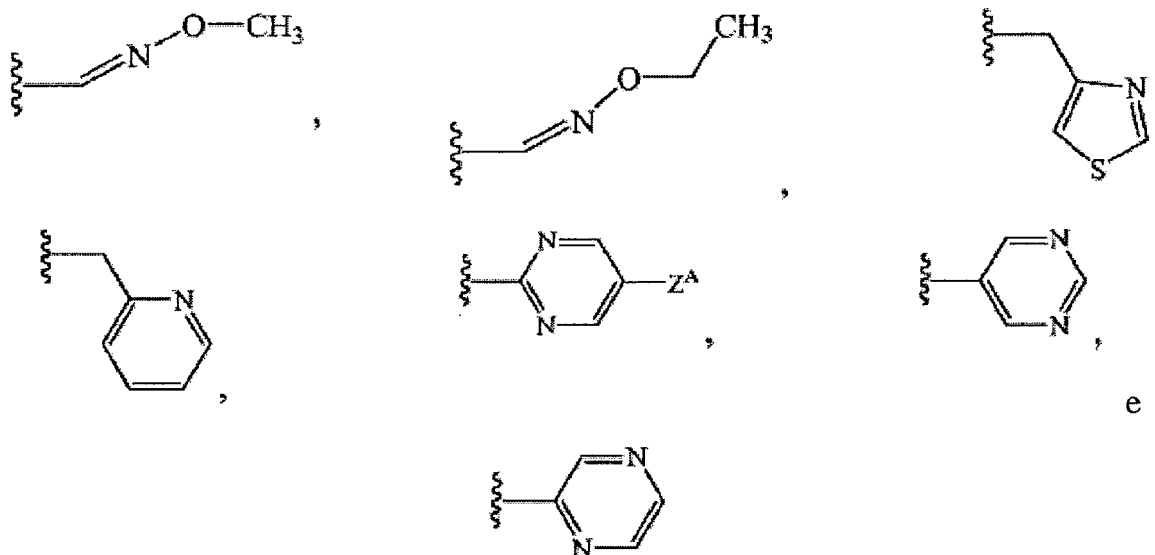
dimetoxietila, 2-propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil]etila, tetraidrofurila, metilaminocarbonil-metila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, isopropilaminocarbonil-metila, 5 ciclopropilaminocarbonilmetila, (2-propenil)-aminocarbonil-metila, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilciclopropila, (2-fluoroetil)-aminocarbonilmetila, (2-cloroetil)-aminocarbonilmetila, 1-(etilamino-carbonil)-etila,



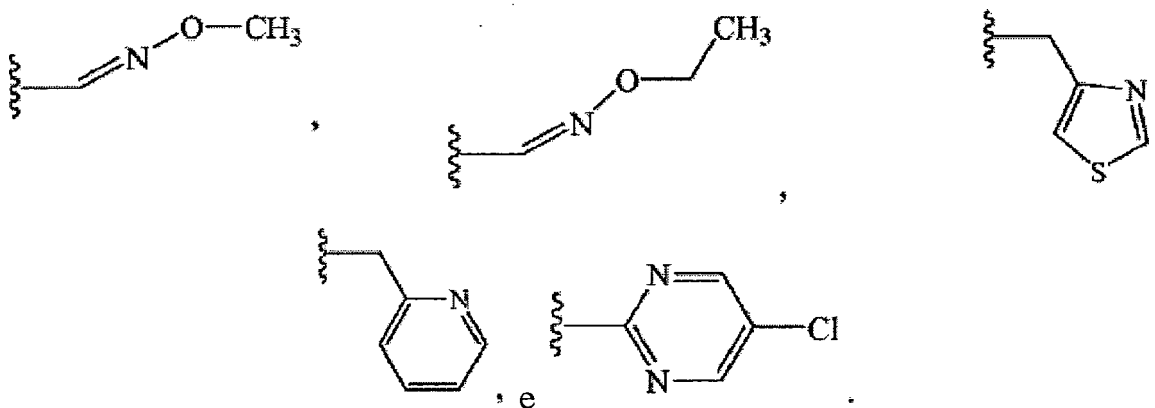
Em outras formas de realização, Z^A é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, 2,2,2-trifluoroetila, metoximetila, etoximetila, 10 (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, isopropoximetila, etilamino-carbonilmetila, 2,2-dimetoxietila, 2-propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil]etila, tetraidrofurila,



Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, isopropoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetoxietila, 2-propinilamino carbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino-carbonil]etila, tetraidrofurila,

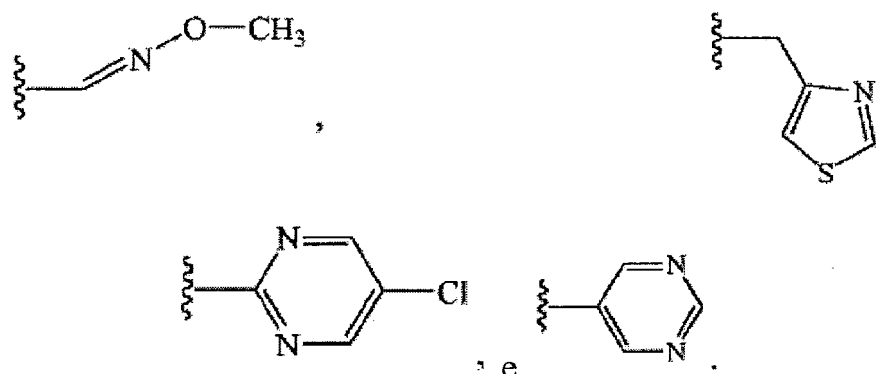


Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, isopropoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2-propinilaminocarbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, tetraidrofurila,

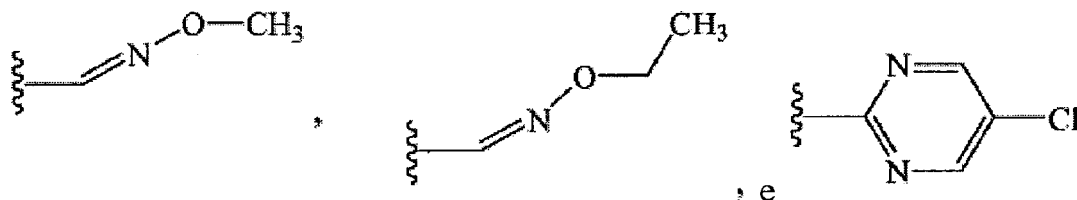


Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoro-etóxi)-

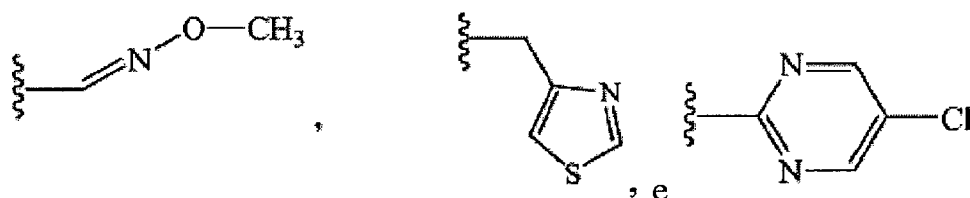
metila, etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetoxietila, 2-propinil-aminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil] etila, tetraidro-furila,



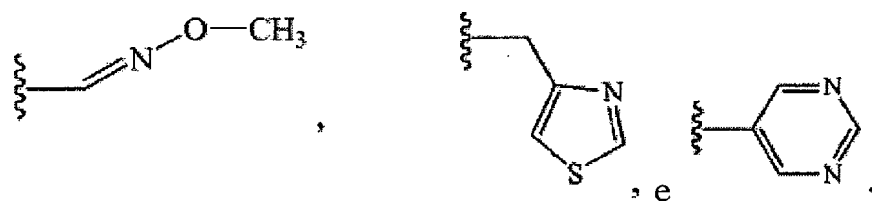
5 Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de N-fenil-N-metil-amino,



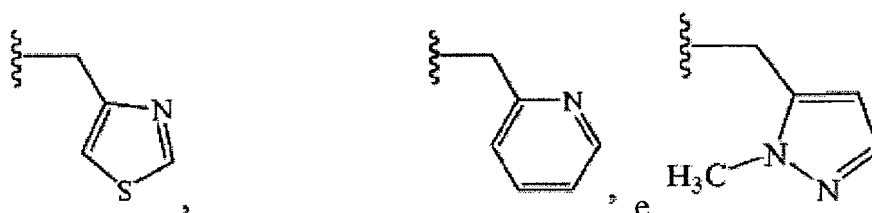
Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila,



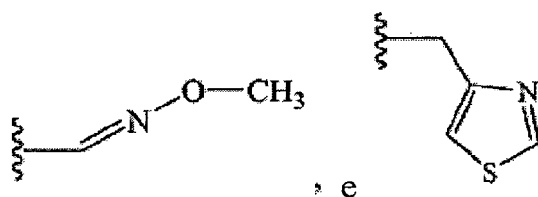
10 Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, etilamino-carbonilmetila, 2-propinilamino carbonilmetila, N-fenil-N-metilamino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino-carbonil]etila, tetraidrofurila,



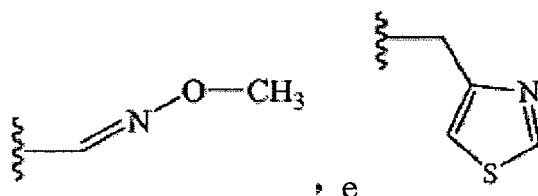
Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil]-etila, metilamino-carbonilmetila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, isopropilamino-carbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, (2-propenil)-amino-carbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilciclopropila, (2-fluoro-etil)-aminocarbonilmetila, (2-cloroetil)-aminocarbonilmetila, 1-(etil-aminocarbonil)-etila,



Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de etilaminocarbonilmetila, 2-propinilaminocarbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, tetraidrofurila,

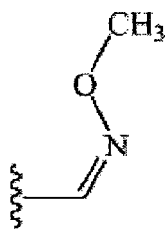


Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de metoximetila, etoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2-propinilamino carbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, tetraidrofurila,



Em outras formas de realização, Z^1 é selecionado do grupo que consiste de metoximetila, etoximetila e tetraidrofurila.

Em outras tais formas de realização, Z^1 é:



Em outras formas de realização, Z^1 é haloetilaminocarbonilmetila. Em algumas tais formas de realização, Z^1 é (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila.

Quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila e aminocarbonila. Em algumas tais formas de realização, Z^2 é metoxicarbonila. Em outras formas de realização, Z^2 é aminocarbonila.

Quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propóxi-metila, metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropil-carbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila, aminocarbonila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilmetila e haloetilaminocarboniletila.

Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etil-carbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila, aminocarbonila, etilaminocarbonilmetila, etil-aminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetil-aminocarbonilmetila e haloetilaminocarboniletila.

Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte

independente outro que não hidrogênio, Z^2 é hidrogênio.

Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é etila.

5 Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é metoximetila.

Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é metilcarbonila.

Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é etilcarbonila.

10 Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é isopropilcarbonila.

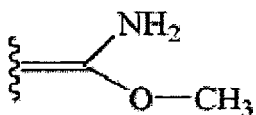
Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é ciclopropilcarbonila.

15 Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é metoxicarbonila.

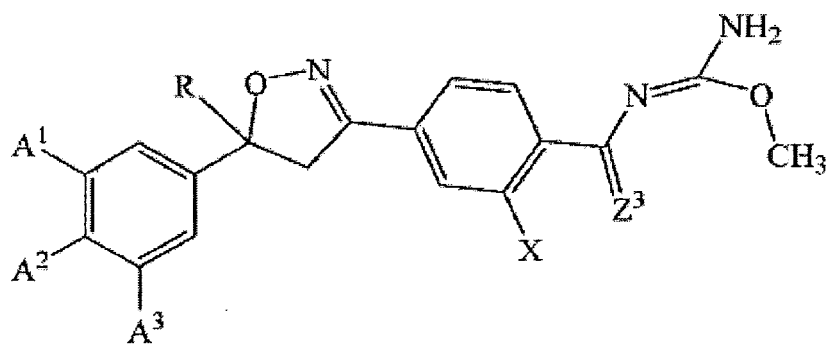
Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é metoximetilcarbonila.

20 Em algumas formas de realização quando Z^1 é um substituinte independente outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metilcarbonila e etilcarbonila.

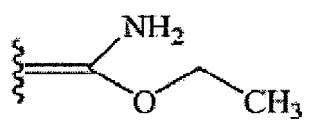
Em algumas formas de realização, Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte único ao invés de serem substituintes independentes. Nestas formas de realização, Z^1 e Z^2 juntos formam a seguinte estrutura:



25 Nestas formas de realização, a isoxazolina corresponde em estrutura a:

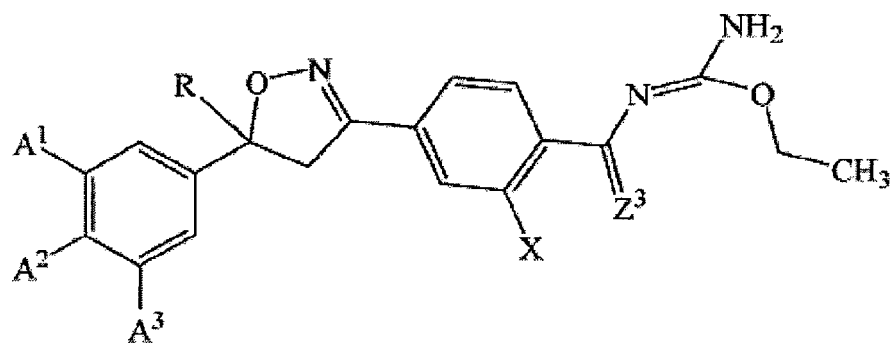


Em algumas formas de realização, Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte único ao invés de serem substituintes independentes. Nestas formas de realização, Z^1 e Z^2 juntos formam a seguinte estrutura:



Nestas formas de realização, a isoxazolina corresponde em

5 estrutura a:



F. Formas de realização preferidas de Z^3

Em algumas formas de realização, Z^3 é O (isto é, oxigênio).

Em outras formas de realização, Z^3 é S (isto é, enxofre).

G. Formas de realização preferidas de Z^A

10

Z^A é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e ciano. Em algumas tais formas de realização, Z^A é hidrogênio. Em outras formas de realização, Z^A é bromo. Em outras formas de realização, Z^A é cloro. Em outras formas de realização, Z^A é ciano.

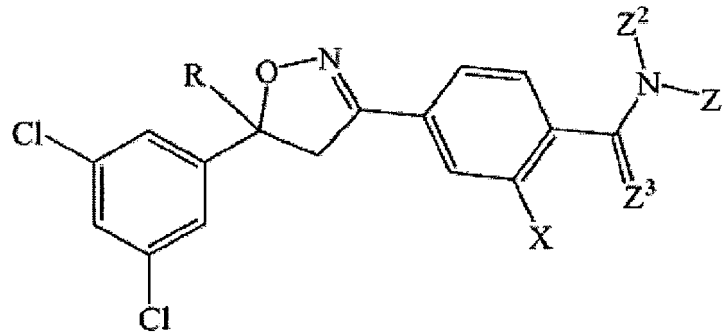
H. Combinações Ilustrativas de Substituintes

15

As seguintes combinações de substituinte são simplesmente ilustrativas e não listadas em qualquer ordem particular de preferência.

H1. Combinação Ilustrativa de Substituintes 1

Em algumas formas de realização, A^1 e A^3 são independentemente selecionados do grupo que consiste de halogênio e halometila e A^2 é hidrogênio. Em algumas tais formas de realização, por exemplo, cada um de A^1 e A^3 é cloro tal que a isoxazolina corresponde em estrutura à seguinte fórmula:



H2. Combinação Ilustrativa de Substituintes 2

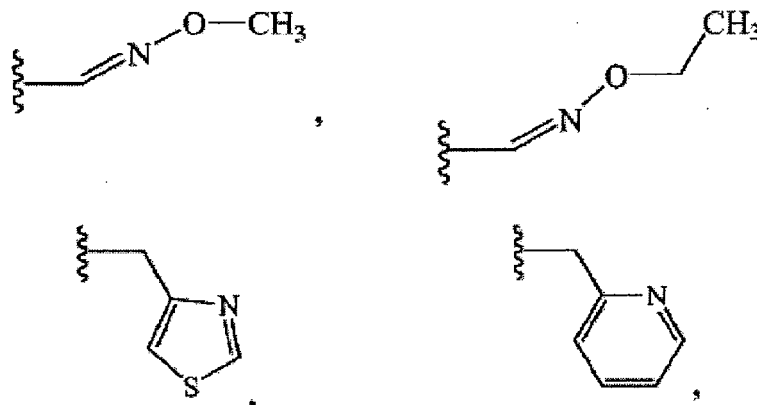
Em algumas formas de realização, Z^1 e Z^2 são substituintes independentes ou juntos formam um substituinte único como segue:

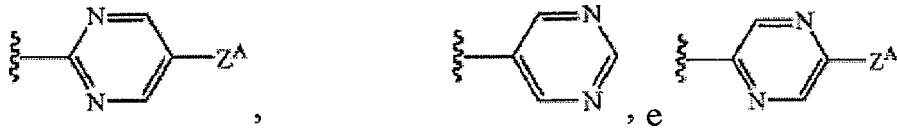
10

Quando Z^1 e Z^2 são substituintes independentes:

Z^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutyla, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonil-metila, haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila,

15

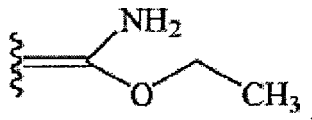




Quando Z^1 é hidrogênio e Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila e amino carbonila.

Quando Z^1 é outro que não hidrogênio e Z^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropil-carbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila, aminocarbonila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilmetila e haloetilaminocarboniletila.

Quando Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte único, estes formam:



H3. Combinação Ilustrativa de Substituintes #3

Em algumas formas de realização, os substituintes da fórmula (I) são definidos como segue:

A^1 é selecionado do grupo que consiste de cloro, bromo e trifluorometila.

A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, cloro e flúor.

A^3 é selecionado do grupo que consiste de cloro, bromo e trifluorometila.

R é selecionado do grupo que consiste de monoclorometila, trifluorometila e monocloro-difluoro-metila.

X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, bromo,

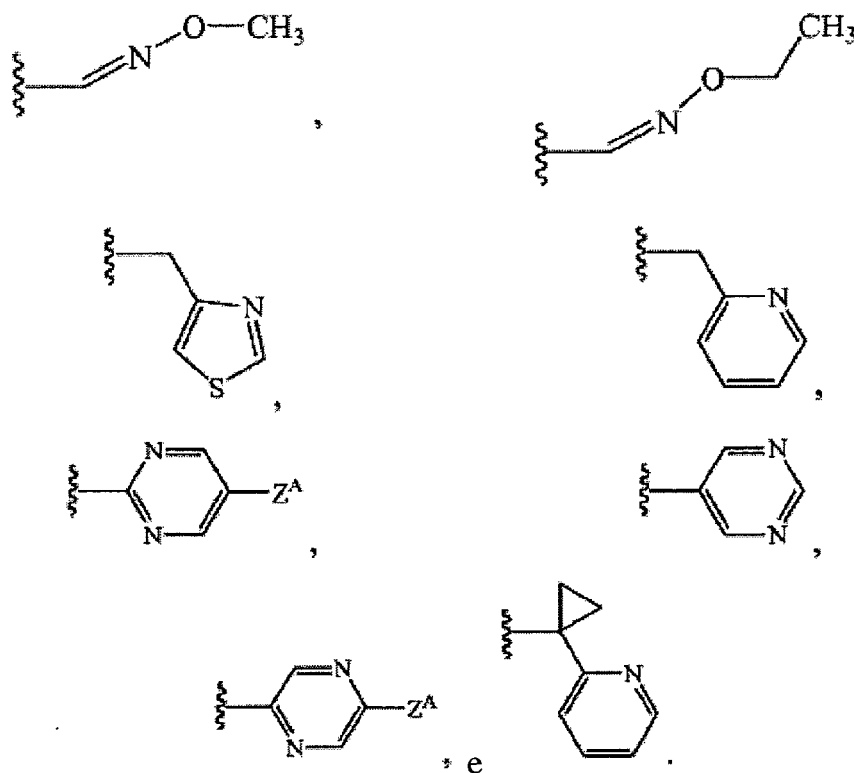
iodo, cloro, metila, etila e trifluorometila.

Z^3 é O.

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, bromo, cloro e ciano.

5 Em algumas tais formas de realização, Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, 2,2,2-trifluoroetila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoro-etóxi)-metila, isopropoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetóxi-etila, 2-
10 propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metilamino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil] etila, tetraidrofurila,

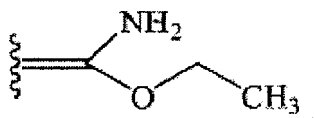


Quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metoxicarbonila e aminocarbonila.

15 Quando Z^1 é outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila e

metoximetilcarbonila.

Em outras tais formas de realização, Z^1 e Z^2 juntos formam:

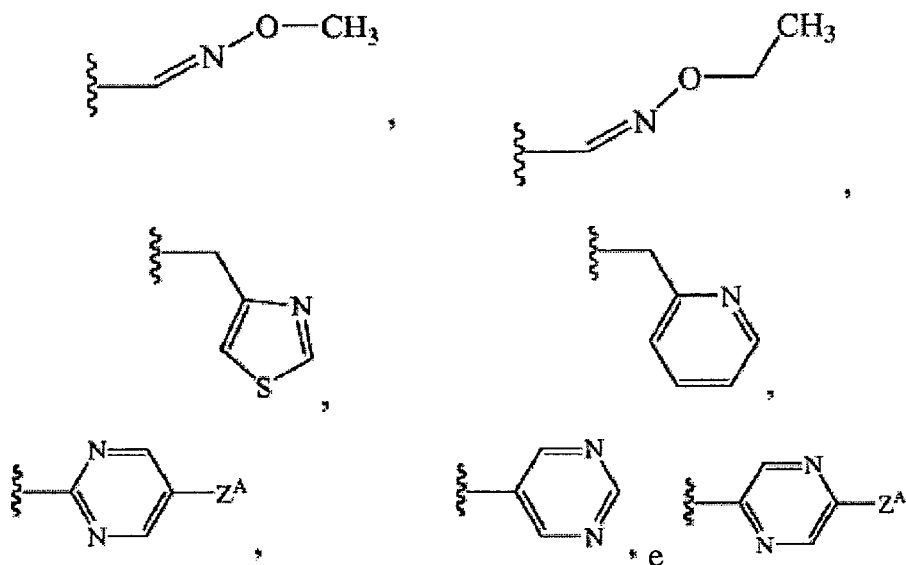


H4. Combinação Ilustrativa de Substituintes 4

Em algumas formas de realização, Z^1 e Z^2 são substituintes independentes ou juntos formam um substituinte único como segue:

Quando Z^1 e Z^2 são substituintes independentes:

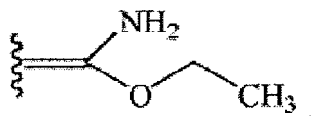
Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, 2,2,2-trifluoroetila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoro-etóxi)-metila, isopropoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetoxi-etila, 2-propinilamino carbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil] etila, tetraidrofurila,



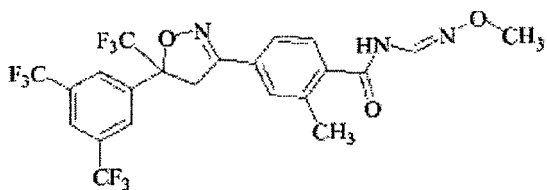
Quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metoxicarbonila e amino carbonila.

Quando Z^1 é outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila e metoximetilcarbonila.

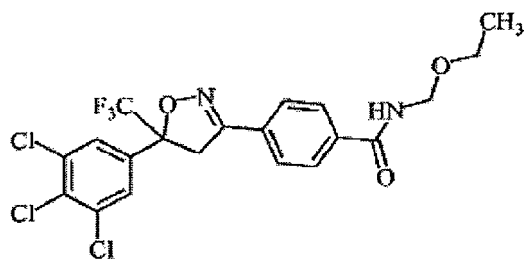
Quando Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte único, estes formam:



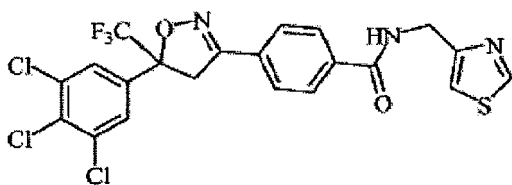
Os Exemplos de isoxazolinas abrangidos por tais formas de realização incluem o seguinte:



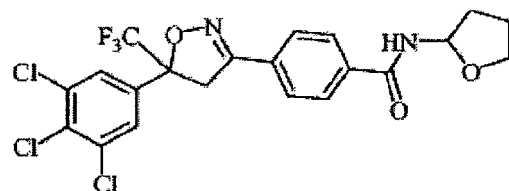
(5-1),



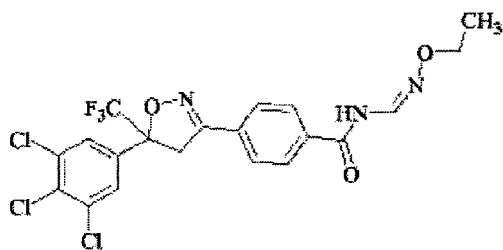
(5-2),



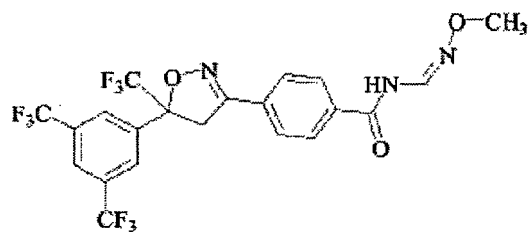
(5-3),



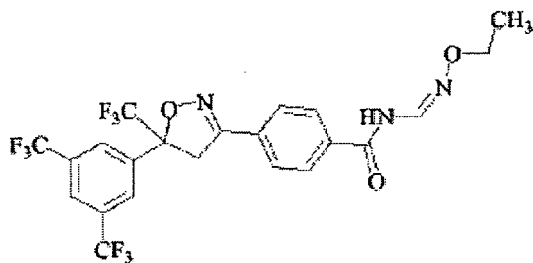
(5-4),



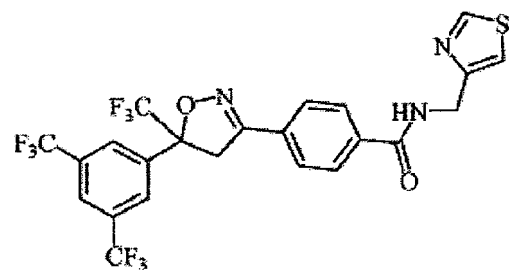
(5-5),



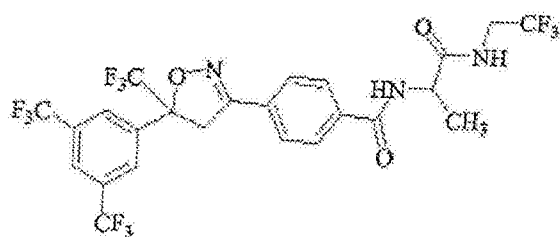
(5-6),



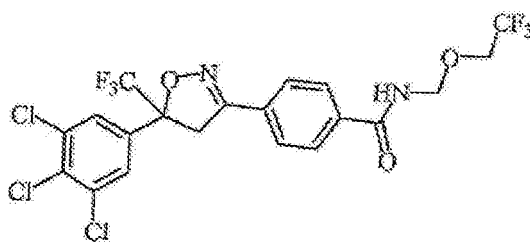
(5-7),



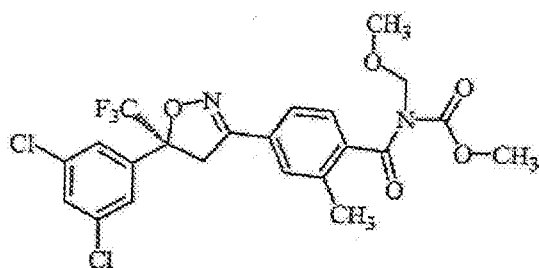
(5-8),



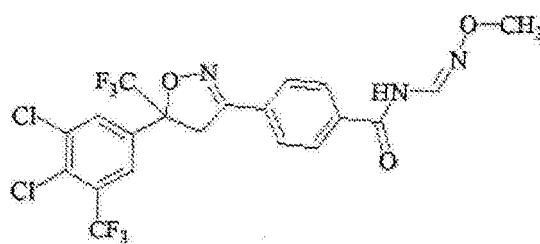
(5-9),



(5-10),



(5-11), e

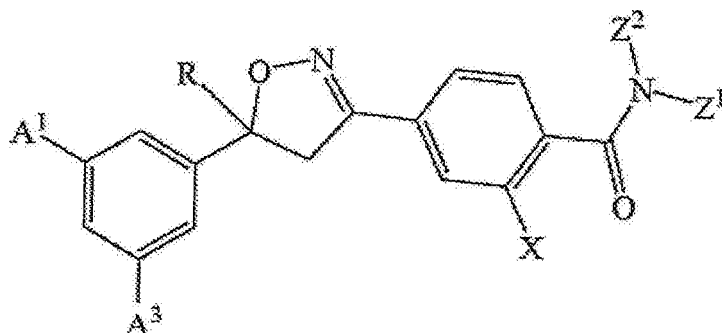


(5-12).

H5. Combinação Ilustrativa de Substituintes 5

Em algumas formas de realização, a isoxazolina da fórmula (I) é definida como segue:

A isoxazolina corresponde em estrutura a:



5

A^1 é selecionado do grupo que consiste de cloro e bromo.

A^3 é selecionado do grupo que consiste de cloro e bromo.

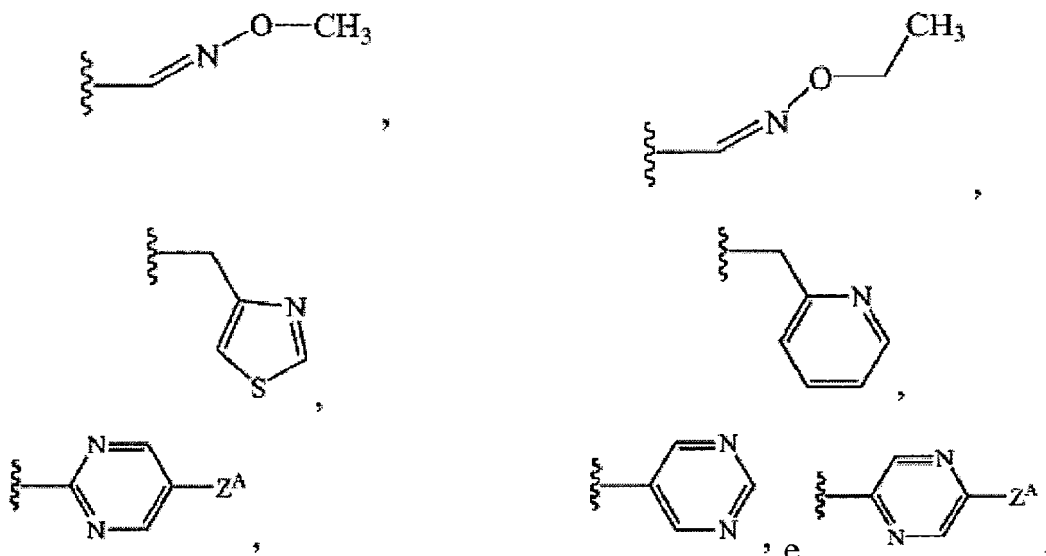
X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, bromo, iodo, cloro, metila, etila e trifluorometila.

Em algumas tais formas de realização, Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

10

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, 2,2,2-trifluoroetila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoro-etóxi)-metila, isopropoximetila, etilaminocarbonilmétila, 2,2-dimetoxi-etila, 2-

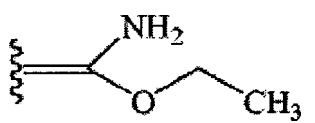
propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metilamino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil] etila, tetraidrofurila,



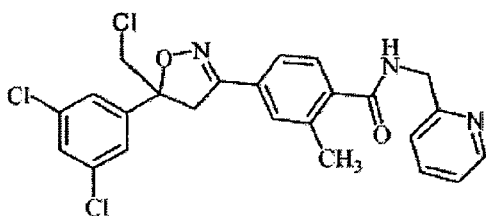
5 Quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metoxicarbonila e aminocarbonila.

Quando Z^1 é outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila e metoximetilcarbonila.

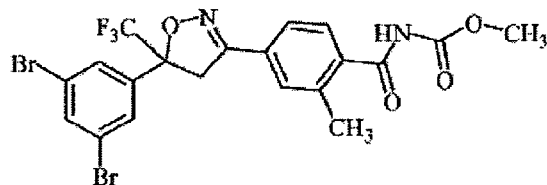
10 Em outras tais formas de realização, Z^1 e Z^2 juntos formam:



Os Exemplos de isoxazolininas abrangidos pelas formas de realização incluem o seguinte:



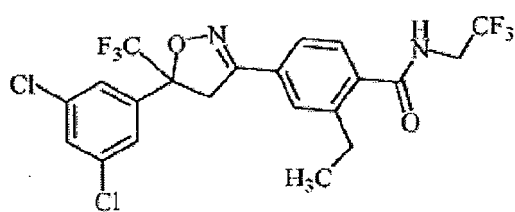
(5-13)



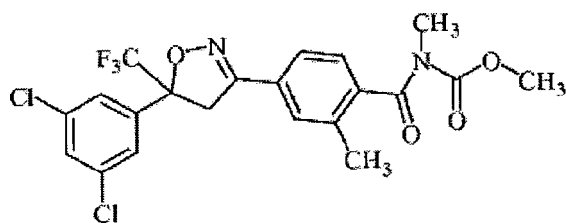
(5-14).

Ainda outros exemplos abrangidos por estas formas de

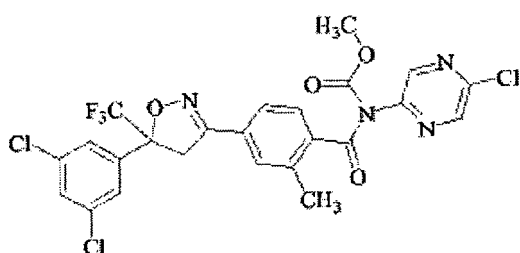
realização incluem o seguinte:



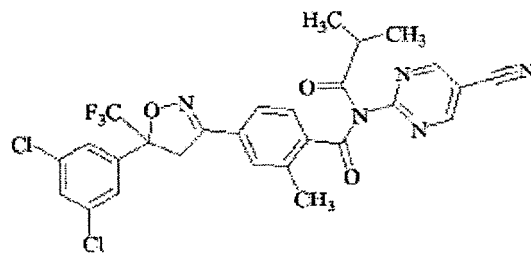
(5-15),



(5-16),



(5-17), e



(5-18).

H6. Combinação Ilustrativa de Substituintes 6

Em algumas formas de realização, os substituintes da fórmula (I) são definidos como segue:

5 A^1 e A^3 são independentemente é selecionado do grupo que consiste de cloro, bromo e trifluorometila.

A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, cloro e flúor.

10 R é selecionado do grupo que consiste de trifluorometila e monoclóro-difluoro-metila.

X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, bromo, iodo, cloro, metila e trifluorometila.

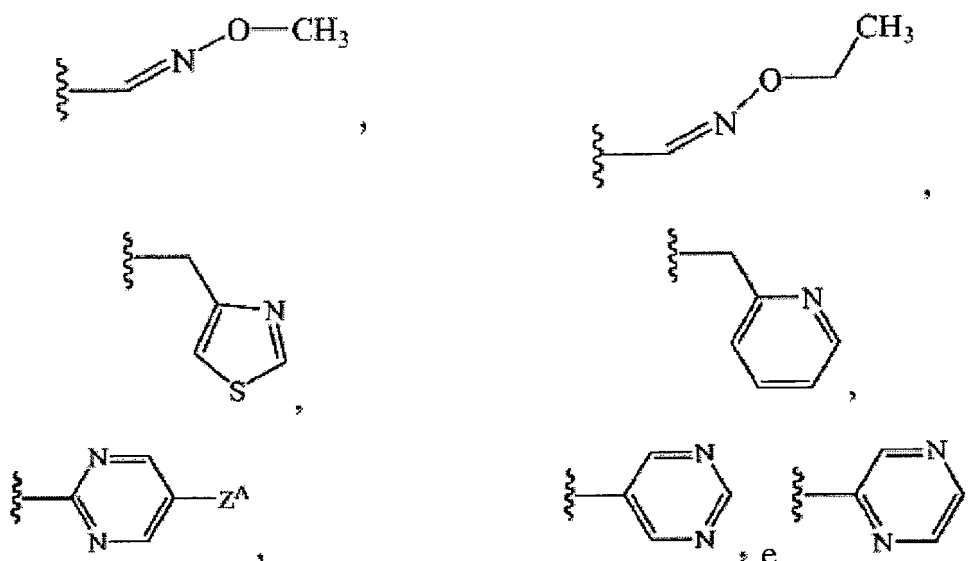
Z^3 é O.

15 Z^A é selecionado do grupo que consiste de bromo, cloro e ciano.

Em algumas tais formas de realização, Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, iso-propoximetila,

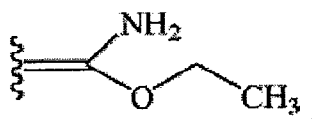
etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetoxietila, 2-propinil-amino carbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil] etila, tetra-hidrofurila,



Quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é aminocarbonila.

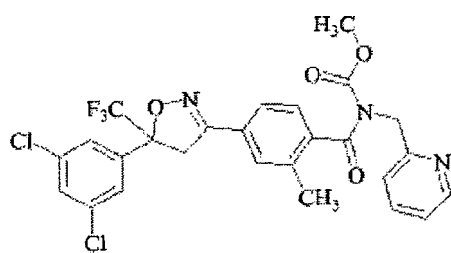
5 Quando Z^1 é outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila e metoximetilcarbonila. Quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é aminocarbonila.

Em outras tais formas de realização, Z^1 e Z^2 juntos formam:

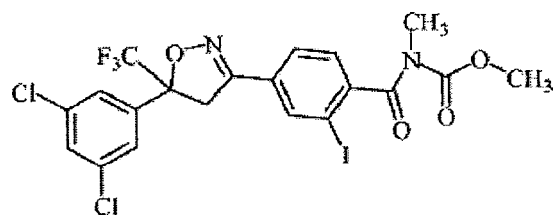


10 De acordo com esta invenção, foi descoberto que as isoxazolininas destas formas de realização tendem a apresentar inibição de pulgas *in vivo* particularmente benéficas dentro 24 e 48 horas depois da infestação. Ver, por exemplo, o Exemplo 3 abaixo.

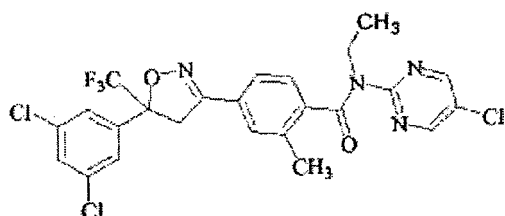
15 Os exemplos de isoxazolininas abrangidos por estas formas de realização incluem o seguinte:



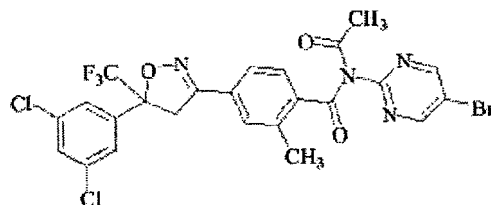
(5-19),



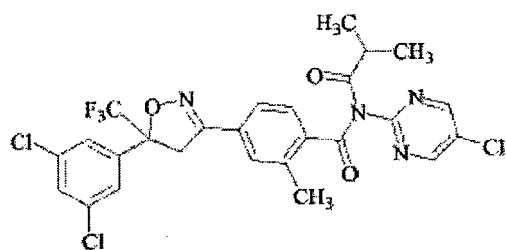
(5-20),



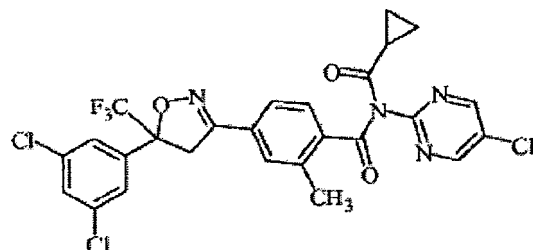
(5-21),



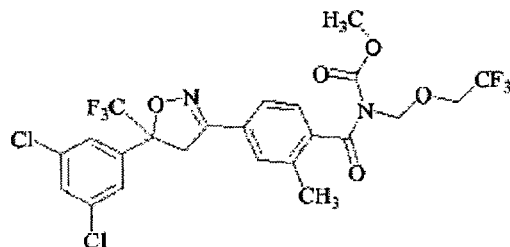
(5-22),



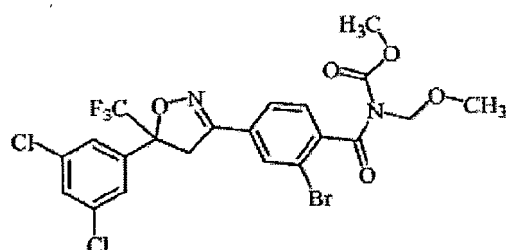
(5-23),



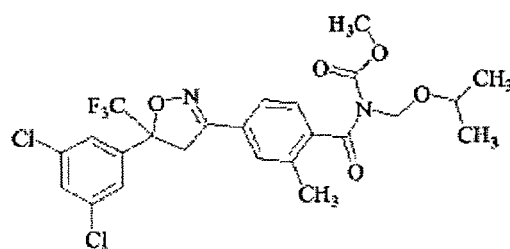
(5-24),



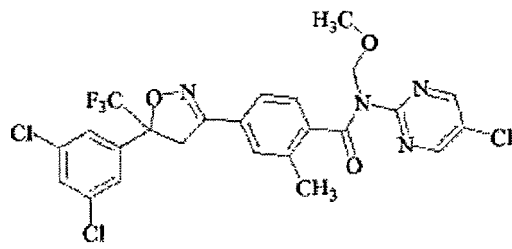
(5-25),



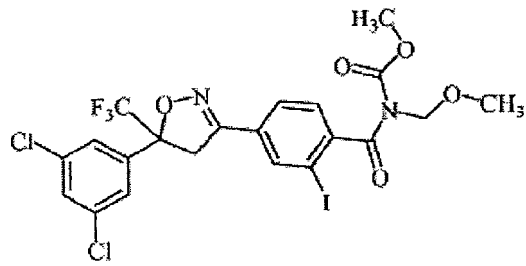
(5-26),



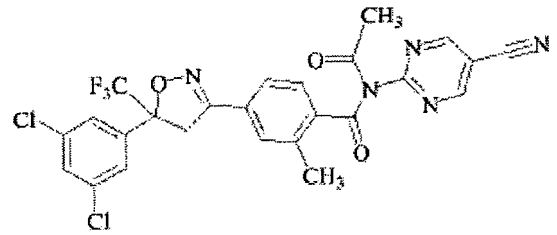
(5-27),



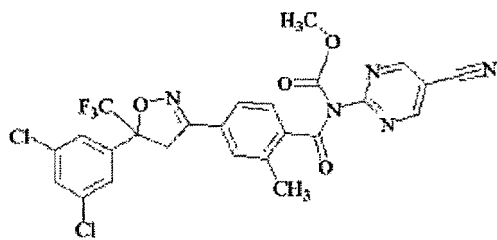
(5-28),



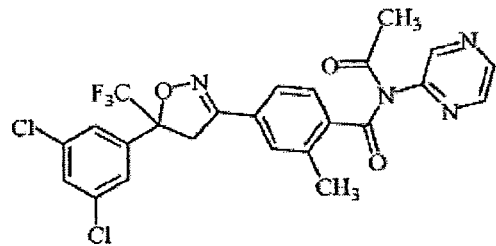
(5-29),



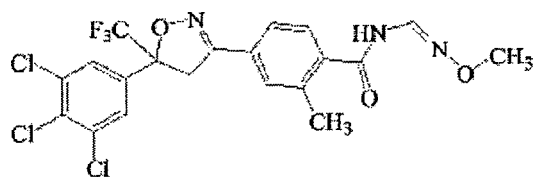
(5-30),



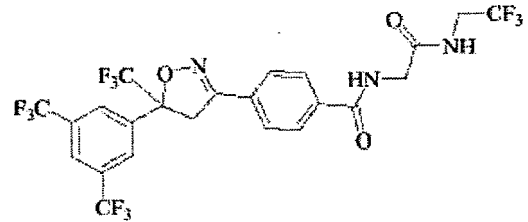
(5-31),



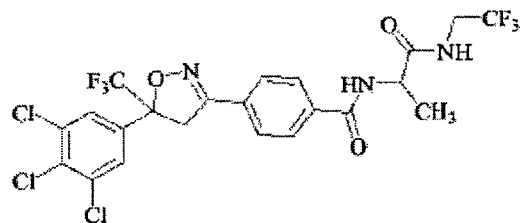
(5-32),



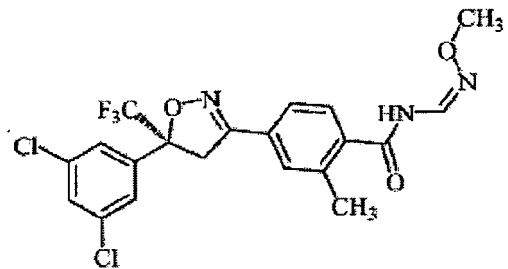
(5-33),



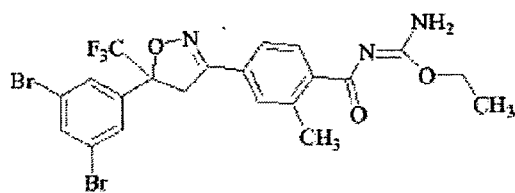
(5-34),



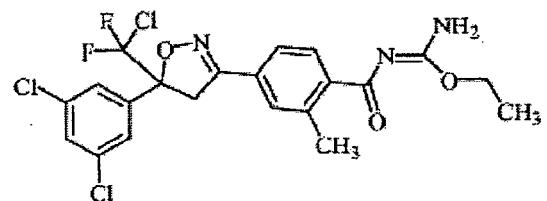
(5-35),



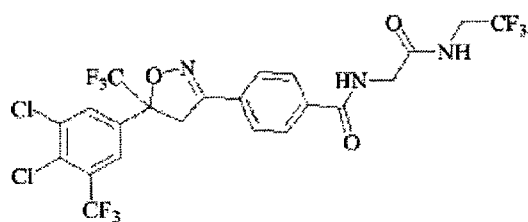
(5-36),



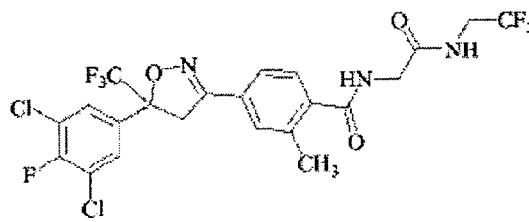
(5-37),



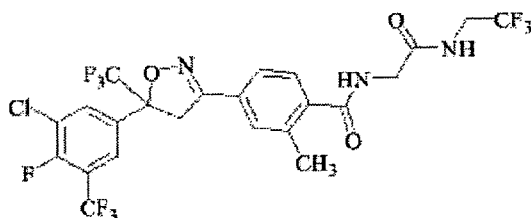
(5-38),



(5-39),

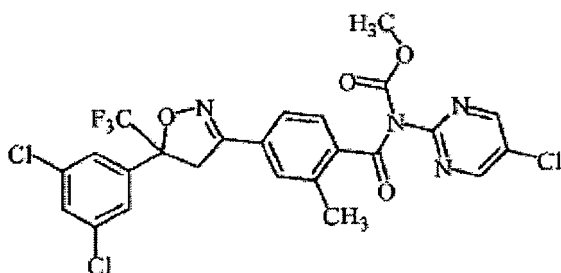


(5-40), e

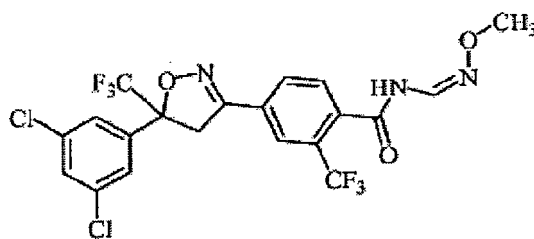


(5-41).

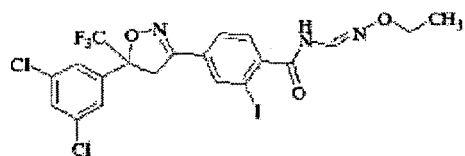
Ainda outros exemplos abrangidos por estas formas de realização incluem o seguinte:



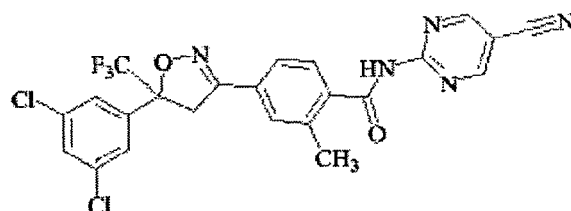
(5-42),



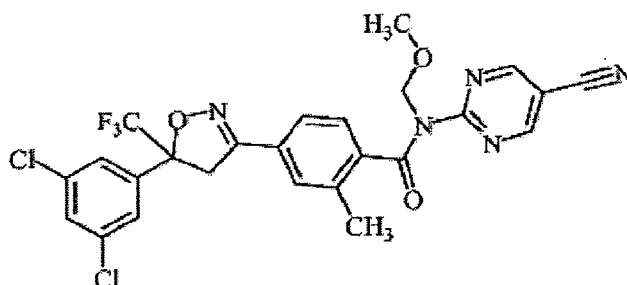
(5-43),



(5-44),



(5-45), e

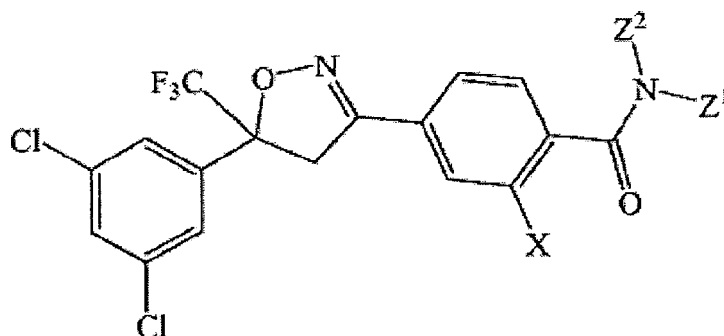


(5-46).

H7. Combinação Ilustrativa de Substituintes 7

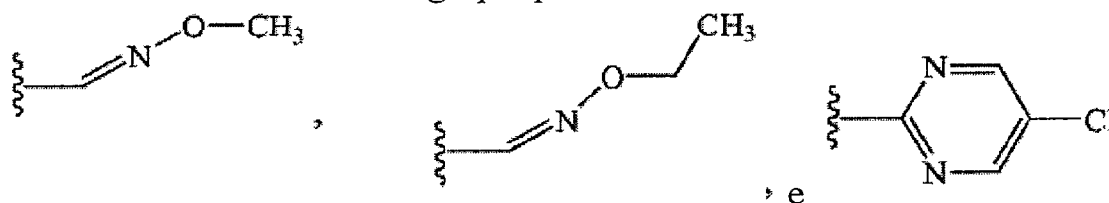
Em algumas formas de realização, a isoxazolina da fórmula (I) é definida como segue:

A isoxazolina corresponde em estrutura a:



X é selecionado do grupo que consiste de cloro e metila.

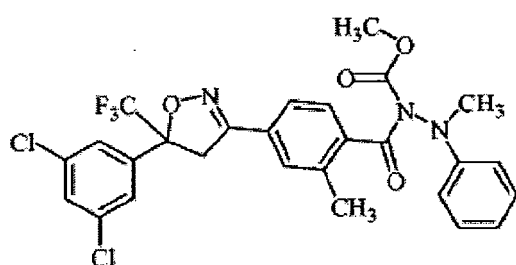
Z¹ é selecionado do grupo que consiste de N-fenil-N-metil-



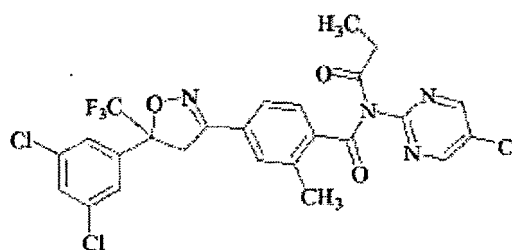
5 Z² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etilcarbonila, metoxicarbonila e metoximetilcarbonila.

De acordo com esta invenção, foi descoberto que as isoxazolininas destas formas de realização tendem a apresentar inibição de pulgas *in vivo* particularmente benéfica dentro de 24 e 48 horas depois da infestação. Ver, por exemplo, o Exemplo 3 abaixo.

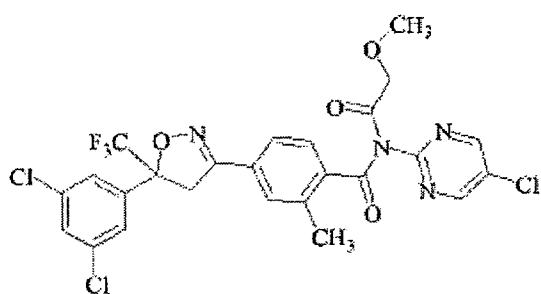
Os exemplos de isoxazolininas abrangidos por estas formas de realização incluem o seguinte:



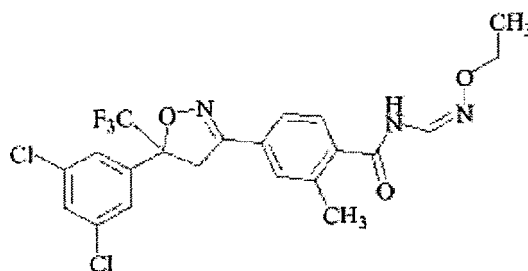
(5-47),



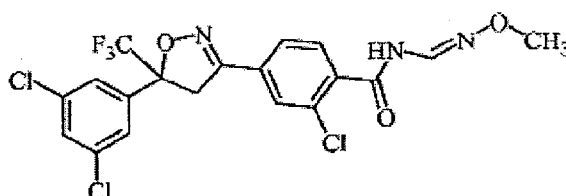
(5-48),



(5-49),



(5-50), e

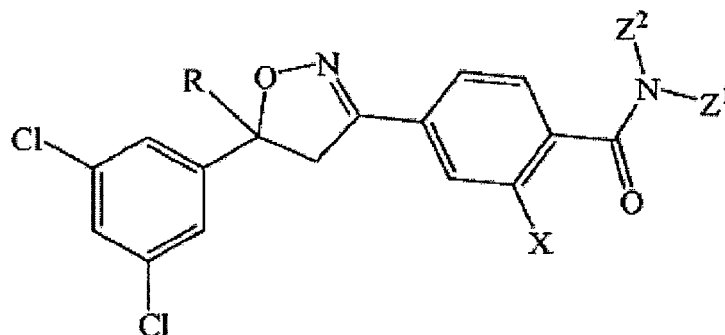


(5-51).

H8. Combinação Ilustrativa de Substituintes 8

Em algumas formas de realização, a isoxazolina da fórmula (I) é definida como segue:

A isoxazolina corresponde em estrutura a:



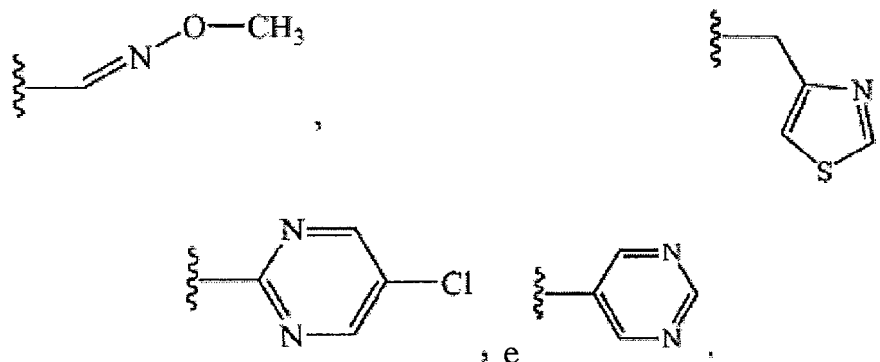
5

R é selecionado do grupo que consiste de trifluorometila e monoclorodifluoro-metila.

X é selecionado do grupo que consiste de iodo e metila.

Z¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, etilamino-carbonilmetila, 2,2-dimetoxietila, 2-propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil]etila, tetraidrofurila,

10

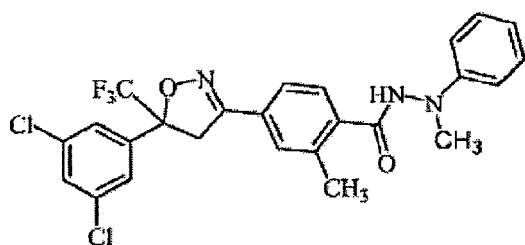


Quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é aminocarbonila.

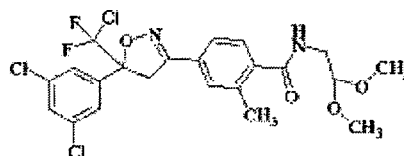
Quando Z^1 é outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metilcarbonila, etilcarbonila e metoxycarbonila.

5 De acordo com esta invenção, foi descoberto que as isoxazolininas destas formas de realização tendem a apresentar particularmente resultados benéficos *in vivo* com relação à inibição das pulgas dentro de 24 e 48 horas depois da infestação, e carrapatos por pelo menos 8 dias. Ver , por exemplo, os Exemplos 3 e 4 abaixo.

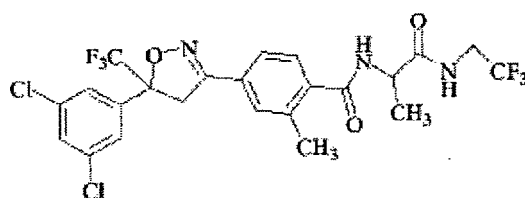
10 Os Exemplos de isoxazolininas abrangidos por estas formas de realização incluem o seguinte:



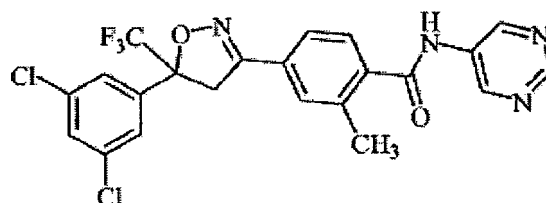
(5-52),



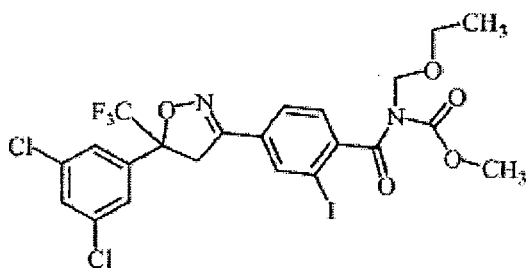
(5-53),



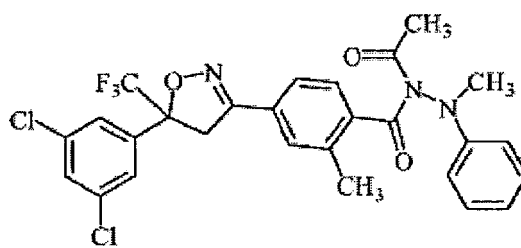
(5-54),



(5-55),



(5-56), e

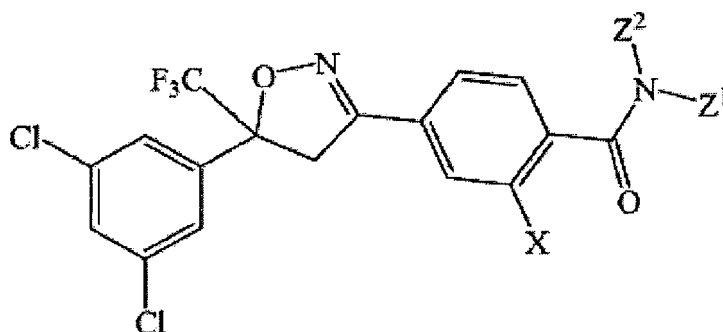


(5-57).

H9. Combinação Ilustrativa de Substituintes 9

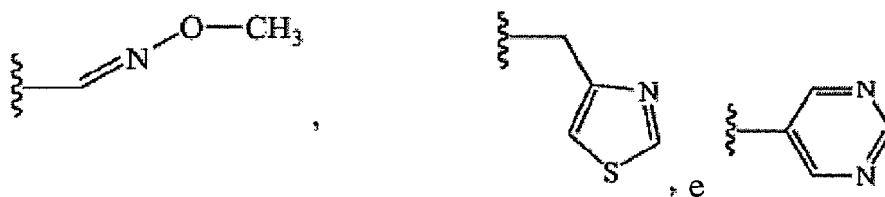
Em algumas formas de realização, a isoxazolina da fórmula (I) é definida como segue:

A isoxazolina corresponde em estrutura a:



5 X é selecionado do grupo que consiste de iodo e metila.

Z¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, etilaminocarbonilmetila, 2-propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil]etila, tetraidro-furila,



10 Quando Z¹ é hidrogênio, Z² é aminocarbonila.

Quando Z¹ é outro que não hidrogênio, Z² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e etilcarbonila.

De acordo com esta invenção, foi descoberto que as isoxazolinas destas formas de realização também tendem a apresentar particularmente resultados benéficos *in vivo* com relação tanto à inibição de

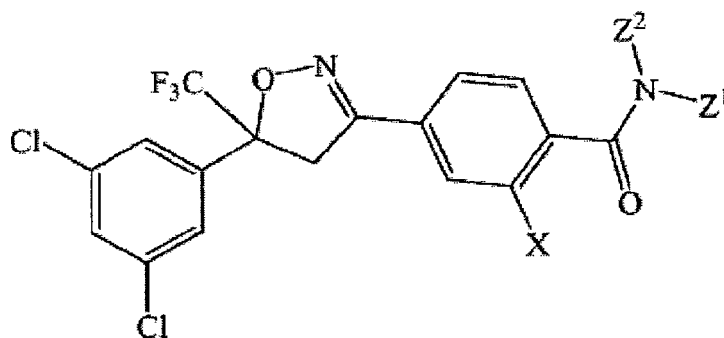
15

pulgas dentro de 24 e 48 horas e carrapatos por pelo menos 8 dias. Ver, por exemplo, os Exemplos 3 e 4 abaixo.

H10. Combinação Ilustrativa de Substituintes 10

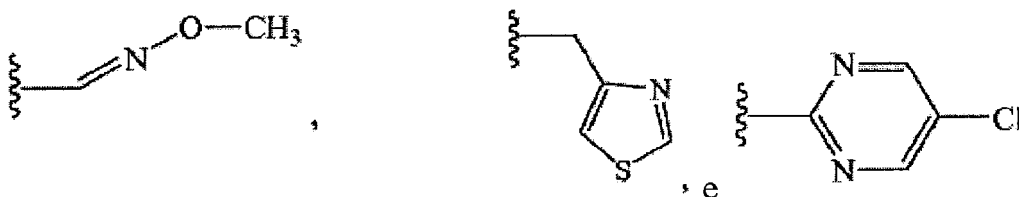
Em algumas formas de realização, a isoxazolina da fórmula (I) é definida como segue:

A isoxazolina corresponde em estrutura a:



X é selecionado do grupo que consiste de iodo e metila.

Z¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila,

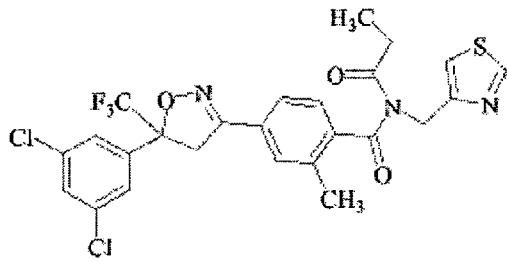


Quando Z¹ é hidrogênio, Z² é aminocarbonila.

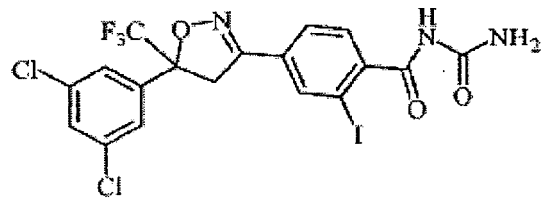
Quando Z¹ é outro que não hidrogênio, Z² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metilcarbonila e etilcarbonila.

De acordo com esta invenção, foi descoberto que as isoxazolininas destas formas de realização tendem a apresentar particularmente resultados benéficos *in vivo* com relação à inibição de pulgas dentro de 24 e 48 horas depois da infestação e carrapatos por pelo menos 8 dias. Ver, por exemplo, os Exemplos 3 e 4 abaixo.

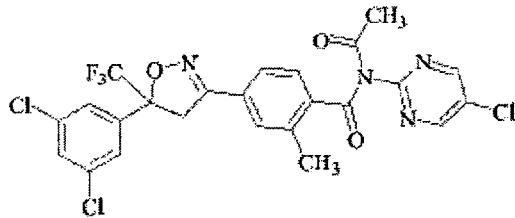
Os exemplos de isoxazolininas abrangidos por estas formas de realização incluem o seguinte:



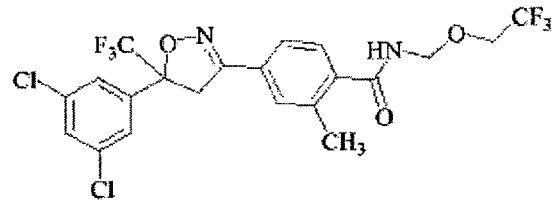
(5-58),



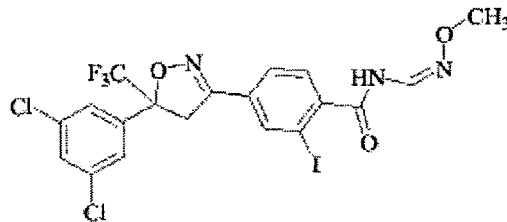
(5-59),



(5-60),



(5-61), e

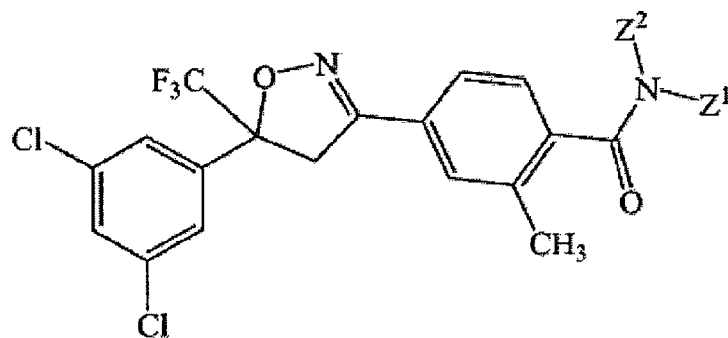


(5-62).

H11. Combinação Ilustrativa de Substituintes 11

Em algumas formas de realização, a isoxazolina da fórmula (I) é definida como segue:

A isoxazolina corresponde em estrutura a:



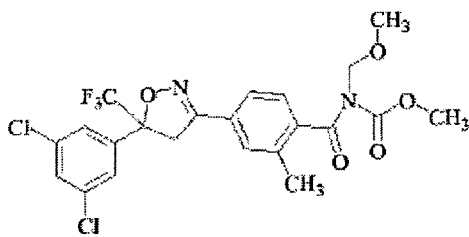
5

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de metoximetila, etoximetila e tetraidro furila.

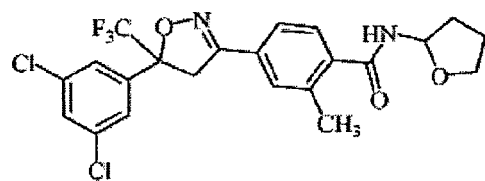
Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e metoxicarbonila.

De acordo com esta invenção, foi descoberto que as isoxazolininas destas formas de realização tendem a apresentar particularmente resultados benéficos *in vivo* com relação à inibição de pulgas dentro 24 e 48 horas depois da infestação e de carrapatos por pelo menos 8 dias. Ver, por exemplo, os Exemplos 3 e 4 abaixo.

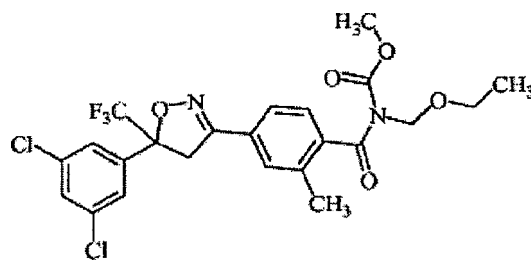
Os exemplos de isoxazolininas abrangidos por estas formas de realização incluem o seguinte:



(5-63),



(5-64), e

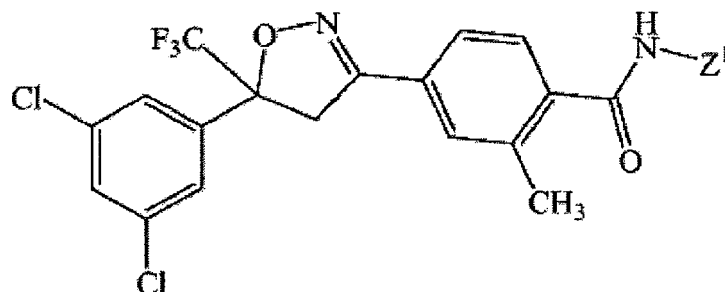


(5-65).

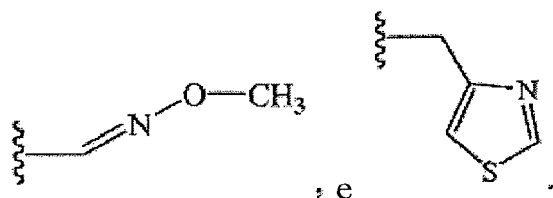
H12. Combinação Ilustrativa de Substituintes 12

Em algumas formas de realização, a isoxazolinina da fórmula (I) é definida como segue:

A isoxazolinina corresponde em estrutura a:

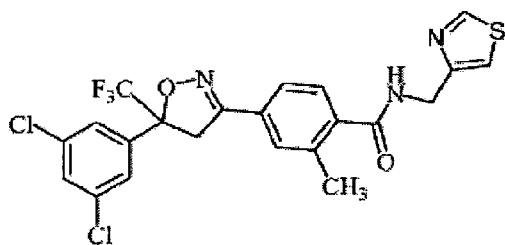


Z^1 é selecionado do grupo que consiste de etilaminocarbonilmetila, 2-propinilamino carbonilmetila, (2,2,2-tri-fluoroetil)-aminocarbonilmetila, tetrahydrofurila,

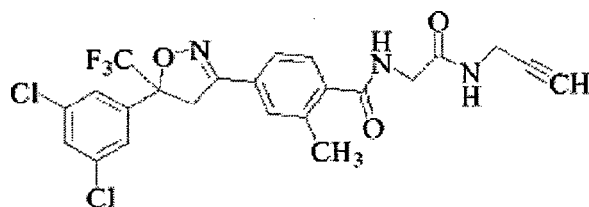


De acordo com esta invenção, foi descoberto que as isoxazolininas destas formas de realização tendem a apresentar resultados particularmente benéficos *in vivo* com relação à inibição de pulgas dentro 1, 24 e 48 horas depois da infestação e de carrapatos por pelo menos 8 dias. Ver, por exemplo, os Exemplos 3 e 4 abaixo.

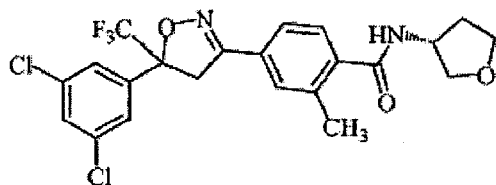
Os exemplos de isoxazolininas abrangidos por estas formas de realização incluem o seguinte:



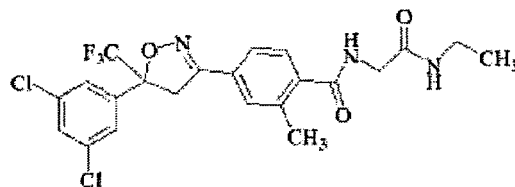
(5-66).



(5-67).

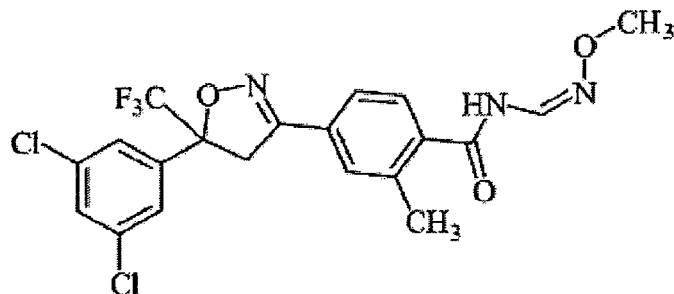


(5-68), e



(14-1).

Outras isoxazolininas abrangidas por estas formas de realização incluem o seguinte:



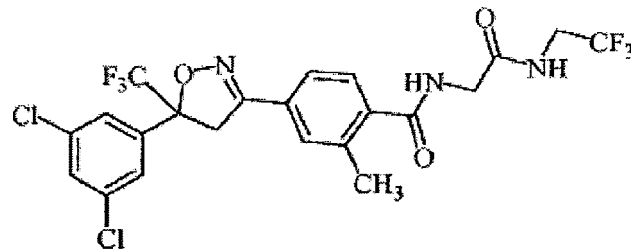
(10-1).

10

O nome químico para esta isoxazolinina é (Z)-4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il]-N-[(metoxiimino)-

metil]-2-metilbenzamida. Isto pode ser encontrada em, por exemplo, CAS RN [928789-76-8].

Ainda outra isoxazolininas abrangidas por estas formas de realização incluem o seguinte:



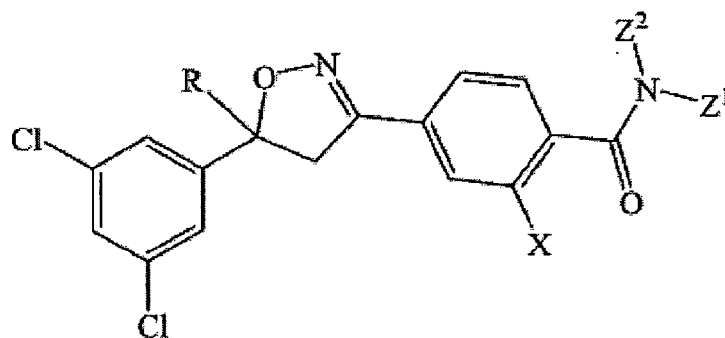
5 O nome químico para esta isoxazolina é 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-diidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida.

Isto pode ser encontrado, por exemplo, em CAS RN [864731-61-3]. De acordo com esta invenção, foi descoberto que o Composto 11-1
10 apresenta resultados particularmente benéficos *in vivo* com relação à duração da inibição de pulgas usando uma de várias vias de administração, incluindo tópica, oral, ou subcutânea. Ver, por exemplo, o Exemplo 5 abaixo.

H13. Combinação Ilustrativa de Substituintes 13

Em algumas formas de realização, a isoxazolina da fórmula (I)
15 é definida como segue:

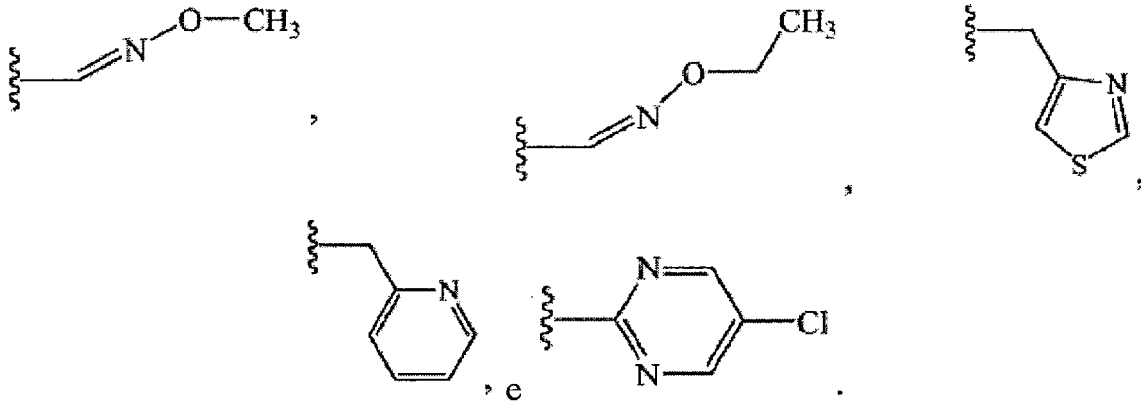
A isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula(I):



R é selecionado do grupo que consiste de monoclorometila e trifluorometila.

X é selecionado do grupo que consiste de iodo e metila.

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, isopropóxi-metila, etilaminocarbonilmetila, 2-propinilaminocarbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-amino carbonilmetila, tetraidrofurila,



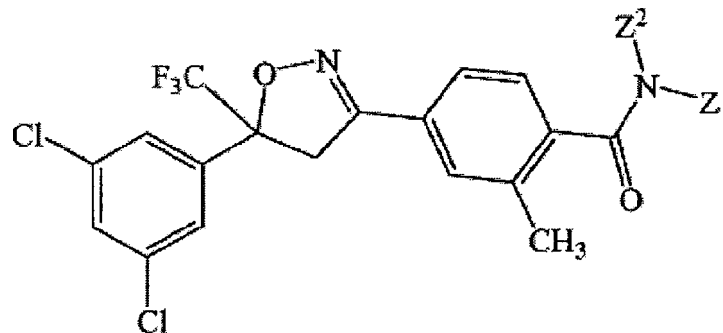
5 Quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é aminocarbonila.

Quando Z^1 é outro que não hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metilcarbonila, etilcarbonila e metoxicarbonila, exceto que:

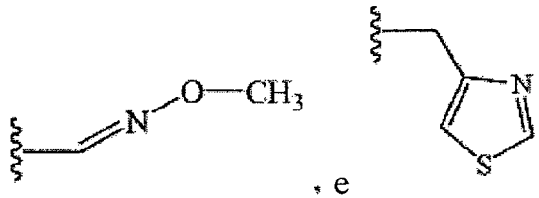
H14. Combinação Ilustrativa de Substituintes 14

10 Em algumas formas de realização, a isoxazolina da fórmula (I) é definida como segue:

A isoxazolina corresponde em estrutura a:



15 Z^1 é selecionado do grupo que consiste de metoximetila, etoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2-propinilaminocarbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, tetraidrofurila,

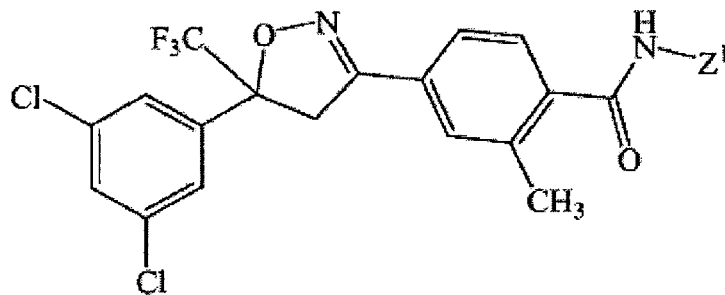


Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e metoxicarbonila.

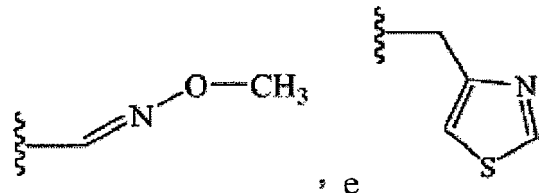
H15. Combinação Ilustrativa de Substituintes 15

5 Em algumas formas de realização, a isoxazolina da fórmula (I) é definido como segue:

A isoxazolina corresponde em estrutura a:

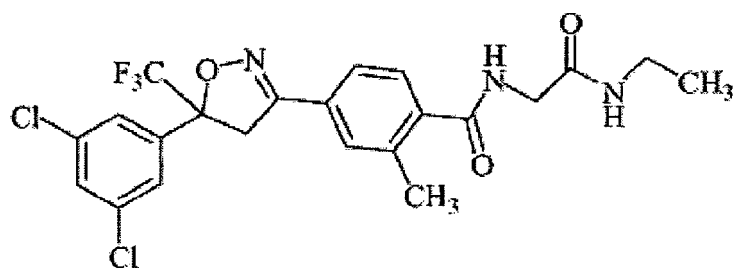


Z^1 é selecionado do grupo que consiste de etilaminocarbonilmetila, 2-propinilamino carbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, tetraidrofurila,



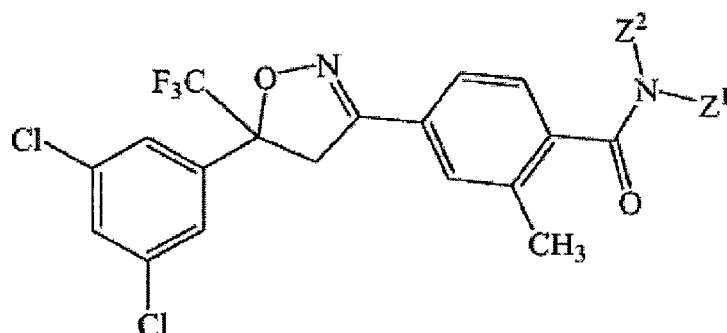
10 De acordo com esta invenção, foi descoberto que as isoxazolinas destas formas de realização tendem a apresentar resultados particularmente benéficos *in vivo* com relação à inibição de pulgas dentro de 1, 24 e 48 horas depois da infestação. Ver, por exemplo, o Exemplo 3.

15 Um exemplo de uma isoxazolina abrangida por estas formas de realização incluem o seguinte:



H16. Combinação Ilustrativa de Substituintes 16

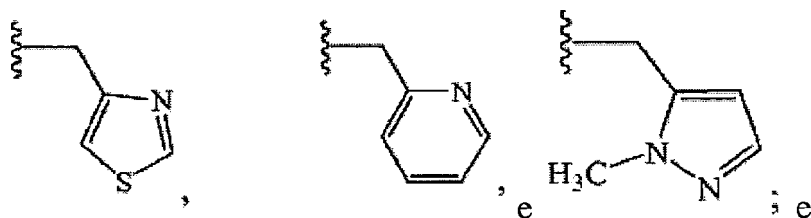
Em algumas formas de realização, a isoxazolina corresponde em estrutura a:



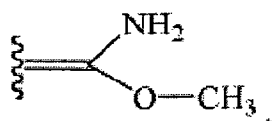
Nestas formas de realização, Z^1 e Z^2 são substituintes independentes ou juntos formam um substituinte único.

Quando Z^1 e Z^2 são substituintes independentes:

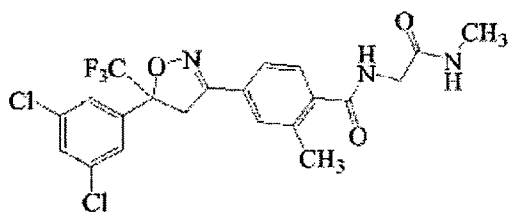
Z^1 é selecionado do grupo que consiste de 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil]-etila, metilaminocarbonilmetila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, isopropilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, (2-propenil)-aminocarbonilmetila, (2,2,2-trifluoro-etil)-aminocarbonilciclopropila, (2-fluoroetil)-aminocarbonilmetila, (2-cloroetil)-aminocarbonilmetila, 1-(etilaminocarbonil)-etila,



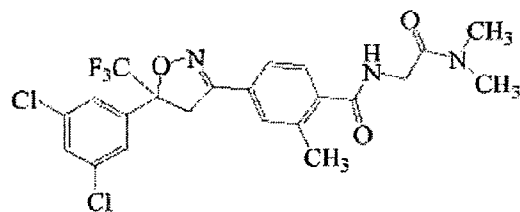
Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metilcarbonila e etilcarbonila. Quando Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte único, estes formam:



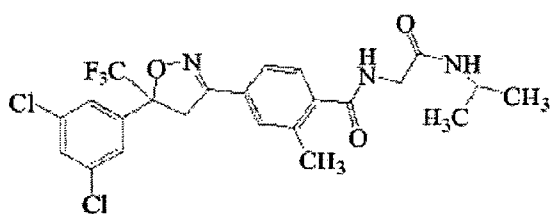
Os exemplos de isoxazolininas abrangidas por estas formas de realização incluem o seguinte:



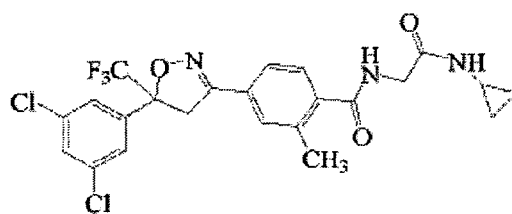
(5-69),



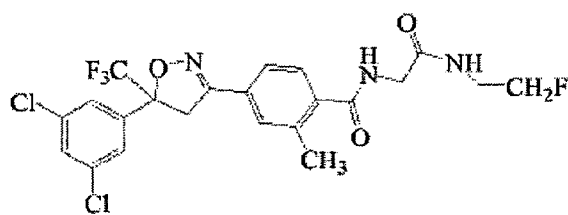
(5-70),



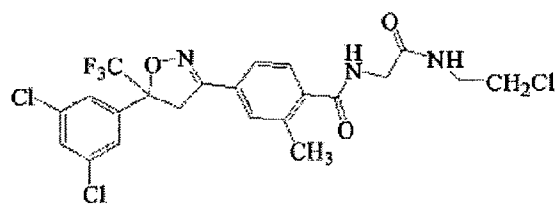
(5-71),



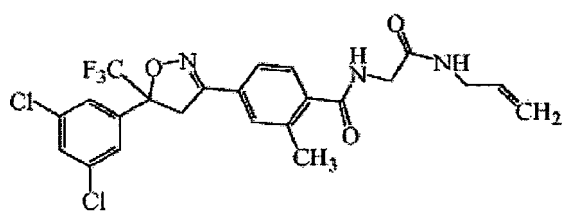
(5-72),



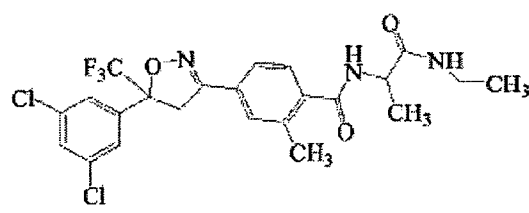
(5-73),



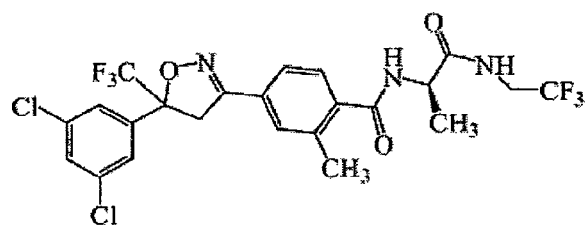
(5-74),



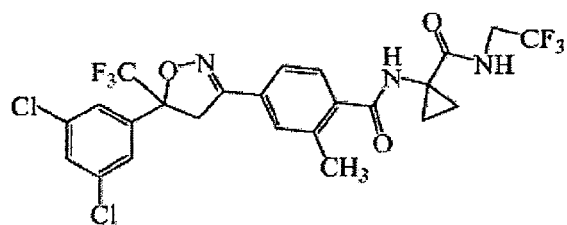
(5-75),



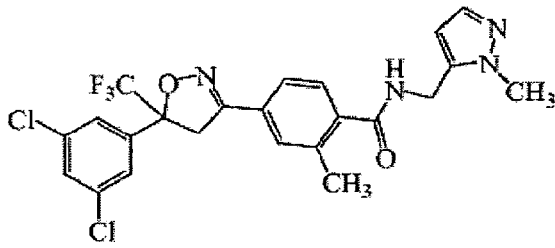
(5-76),



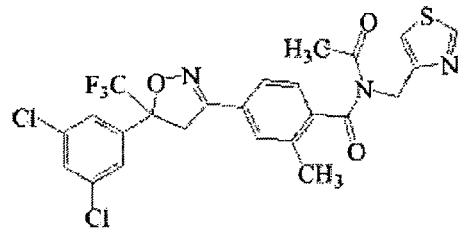
(5-77),



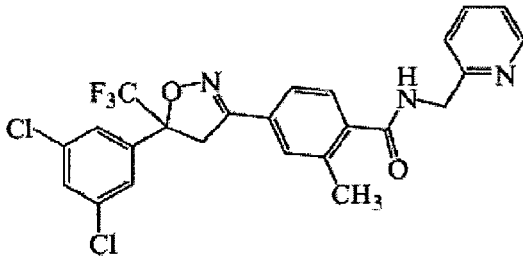
(5-78),



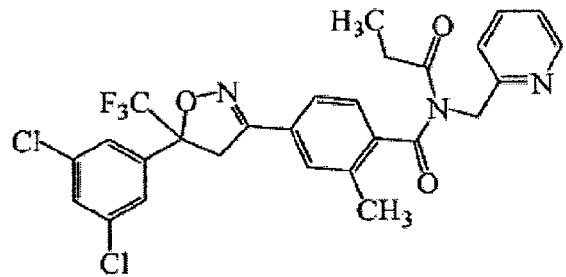
(5-79),



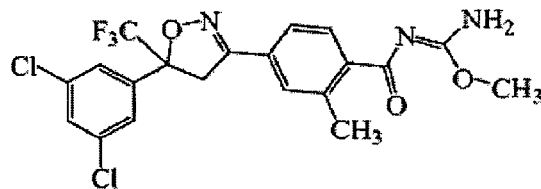
(5-81),



(5-82),



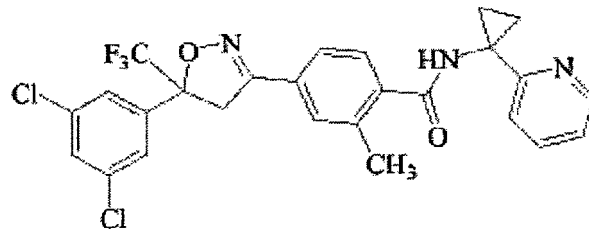
(5-83), e



(5-84).

H17. Combinação Ilustrativa de Substituintes 17

Em algumas formas de realização, a isoxazolina corresponde em estrutura a:

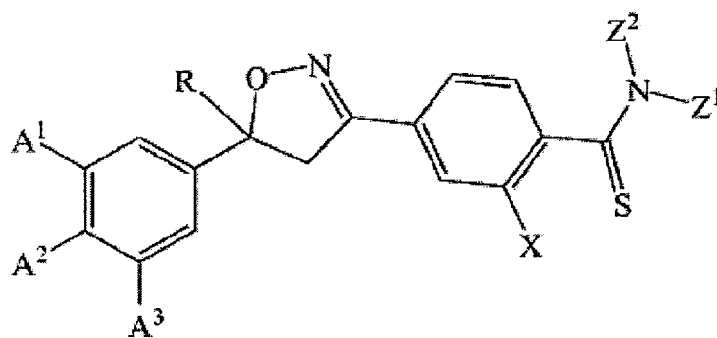


(X-1).

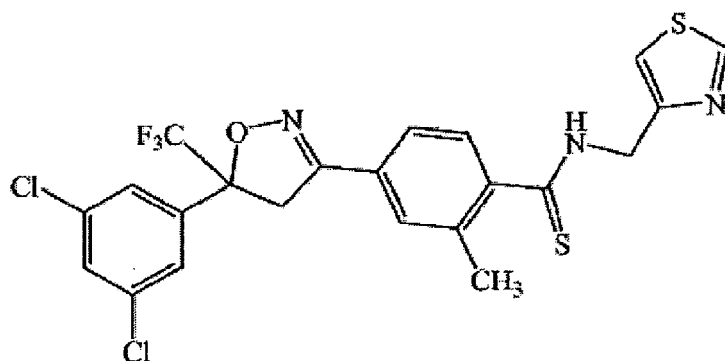
H18. Combinação Ilustrativa de Substituintes 18

5

Em algumas formas de realização, a isoxazolina corresponde em estrutura a:



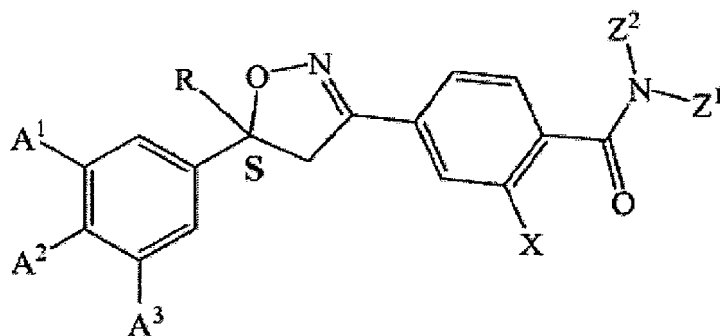
Os exemplos de isoxazolininas abrangidos por estas formas de realização incluem o seguinte composto:



(5-80).

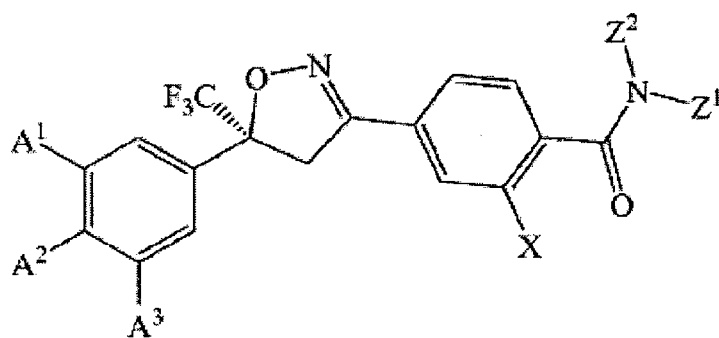
I. Isômeros

As isoxazolininas usadas nesta invenção em geral podem ter duas ou mais estruturas conformacionais. No mínimo, por exemplo, todas as isoxazolininas compreendem um carbono quiral (ou assimétrico) na posição 5-do anel de isoxazolinina. Em algumas formas de realização, por exemplo, o carbono quiral tem um configuração à esquerda (ou “S” ou “esquerdo”). Tais isoxazolininas incluem aquelas tendo a seguinte estrutura:

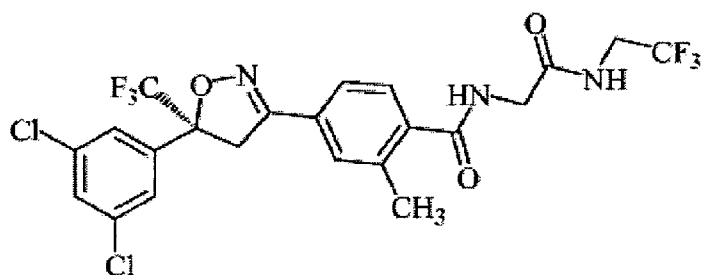


10

Em algumas tais formas de realização, por exemplo, as isoxazolininas correspondem em estrutura a:

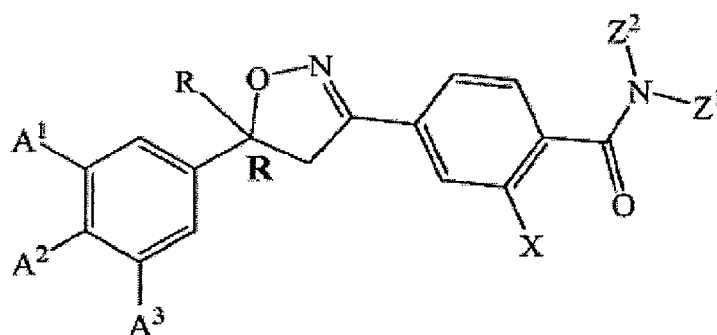


Um exemplo de tal composto é:



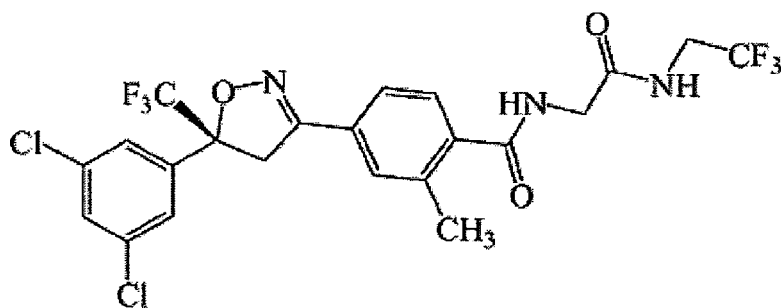
(17-1).

Em outras formas de realização, o carbono quiral tem uma configuração à esquerda (ou “R” ou “reto”). Tais isoxazolininas incluem aquelas que correspondem à seguinte estrutura:



5

Um exemplo de tal composto é:



(11-1R).

As isoxazolininas podem ter adicionalmente outros isômeros conformacionais, tais como, por exemplo, substituintes com uma ligação dupla cis ou trans.

Um isômero específico, muitas vezes, pode ser isolado da mistura racêmica correspondente (ou um sal destes) usando, por exemplo, técnicas de cromatografia líquida de alto desempenho quiral (HPLC). Uma tal técnica é ilustrada no Exemplo 7 abaixo para isolar os enantiômeros R e S do Composto racêmico 11-1. Em alguns exemplos, quando um isômero é difícil de separar, um derivado mais facilmente isolável do isômero é isolado da mistura do derivado racêmica correspondente (ou um sal deste) e depois convertido no isômero. Alternativamente, um isômero específico pode ser muitas vezes sintetizado diretamente a partir de, por exemplo, um material de partida opticamente puro.

Em algumas formas de realização, a razão de um enantiômero (por exemplo, Composto 17-1) para um outro enantiômero (por exemplo, Composto 11-1R) na composição farmacêutica usada com esta invenção é maior do que 1:1. Em alguns exemplos, por exemplo, a razão é maior do que cerca de 70:30, maior do que cerca de 85:15, maior do que cerca de 90:10, maior do que cerca de 95:5, maior do que cerca de 98:2, ou maior do que cerca de 99:1.

Em algumas formas de realização, a concentração de um enantiômero (por exemplo, Composto 17-1) na composição (ou, mais tipicamente, uma composição precursora) é maior do que cerca de 50 % (em peso). Em algumas tais formas de realização, por exemplo, a concentração é maior do que cerca de 70 % (em peso), maior do que cerca de 85 % (em peso), maior do que cerca de 90 % (em peso), maior do que cerca de 95 % (em peso), maior do que cerca de 98 % (em peso), maior do que cerca de 99 % (em peso), ou maior do que cerca de 99,5 % (em peso).

A menos que de outro estabelecido, uma estrutura de isoxazolina que não indica uma configuração particular é intencionada abranger composições todos os isômeros conformacionais possíveis da isoxazolina, assim como as composições que compreende menos do que todos

os (por exemplo, somente um dos) isômeros conformacionais possíveis.

J. Sais das isoxazolinias

Como indicado acima, muitas isoxazolinias usadas com esta invenção podem estar na forma de um sal. Um sal pode ser vantajoso devido a uma ou mais das propriedades físicas, tais como estabilidade farmacêutica em temperatura e umidade diferentes e; propriedades cristalinas; e/ou uma solubilidade desejável em água, óleo, ou outros solventes. O ácido e sais de base podem ser tipicamente formados, por exemplo, misturando um composto com um ácido ou base, respectivamente, usando vários métodos conhecidos na técnica. Em geral, quando o sal é intencionado ser administrado *in vivo* (isto é, a um animal) para um benefício terapêutico, o sal preferivelmente é farmacologicamente aceitáveis.

Em alguns exemplos, uma sal de adição de base de uma isoxazolina da fórmula (I) pode ser preparado reagindo-se a isoxazolina com uma quantidade aproximadamente estequiométrica de uma base inorgânica ou orgânica, tipicamente uma base inorgânica ou orgânica forte. Os exemplos de sal de adição de bases podem incluir, por exemplo, sais metálicos e sais orgânicos. Sais metálicos, em particular, incluem sais de metal alcalino (grupo Ia, por exemplo, lítio, sódio, ou potássio), sais de metal alcalino terroso (grupo IIa, por exemplo, bário, cálcio e magnésio), sais de metal pesado (por exemplo, zinco e ferro) e outros sais metálicos aceitáveis do ponto de vista fisiológico. Tais sais podem ser feitos a partir de cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco. Por exemplo, uma isoxazolina de ácido livre pode ser misturada com hidróxido de sódio para formar um tal sal de adição de base.

Em alguns exemplos, um sal de adição de ácido de uma isoxazolina da fórmula (I) pode ser preparado reagindo-se a isoxazolina com uma quantidade aproximadamente estequiométrica de um ácido inorgânico ou orgânico. Os exemplos de ácidos inorgânicos considerados para fabricar sais

farmaceuticamente aceitáveis incluem ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbônico, enxofrêico e fosfórico. Os exemplos de ácidos orgânicos frequentemente adequados para fabricar os sais farmaceuticamente aceitáveis em geral incluem, por exemplo, as classes alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifático, heterocíclico, carboxílicas e sulfônicos dos ácidos orgânicos. Os exemplos específicos de ácidos orgânicos incluem ácido cólico, sórbico, láurico, acético, trifluoroacético, fórmico, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, diglucônico, lático, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurônico, maléico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, ácido aril carboxílico (por exemplo, benzóico), ácido antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzóico, fenilacético, mandélico, embônico (pamóico), alquilsulfônico (por exemplo, etanossulfônico), arilsulfônico (por exemplo, benzeno-sulfônico), pantotênico, 2-hidroxi-etanossulfônico, sulfanílico, ciclohexilaminossulfônico, (3-hidroxi)butírico, galatárico, galacturônico, adípico, algínico, butírico, canfórico, canforsulfônico, ciclopentano-propiônico, dodecilsulfico, glicoeptanóico, glicerofósfico, heptanóico, hexanóico, nicotínico, 2-naftalossulfônico, oxálico, palmóico, pectínico, 3-fenilpropiônico, pírico, piválico, tiociânico, tossílico e undecanóico.

Em alguns exemplos, um sal orgânico de uma isoxazolina da fórmula (I) podem ser feitas, por exemplo, quaternizado um grupo contendo nitrogênio básico na isoxazolina com um agente tal como um haleto alquila C_1-C_6 (por exemplo, cloretos, brometos, ou iodeto de metila, etila, propila e butila), sulfato de dialquila (por exemplo, dimetila, dietila, dibutila, ou sulfato de diamila), haleto de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodeto de decila, laurila, miristila e estearila), haleto de arilalquila (por exemplo, brometo de benzila e fenetila) e outros.

Deve ser entendido que o contra-íon de um sal ácido ou básico pode, em alguns exemplos, ser opticamente ativo (por exemplo, sais de D-lactato e L-lisina) ou racêmico (por exemplo, sais de DL-tartrato e DL-

arginina).

K. Solvatos das isoxazolininas

Em alguns exemplos, as isoxazolininas da fórmula (I) estão na forma de complexos estáveis com moléculas de solvente que permanecem intactas depois das moléculas de solvente não complexadas serem removidas dos compostos. Estes complexos em geral são indicados como “solvatos.” Em alguns exemplos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na treliça de cristal do sólido cristalino. Um “solvato” abrange tanto os solvatos de fase de solução quanto os isoláveis. Os exemplos de solvatos adequados incluem os etanolatos, metanolatos e outros. Um “hidrato” é um solvato em que a molécula solvente é água. Um solvato intencionado a ser usado *in vivo* é preferivelmente farmacologicamente aceitável.

L. Pró-drogas das isoxazolininas

É considerado que as pró-drogas das isoxazolininas da fórmula (I) podem ser usadas com os métodos desta invenção. Como usado nesta patente, o termo “pró-droga” é um composto que pode ser submetido à conversão no uso (por exemplo, *in vivo*) através de meios metabólicos ou de outros processos (por exemplo, hidrólise) a uma isoxazolinina da fórmula (I). Em algumas formas de realização, a liberação da isoxazolinina em uma forma e pró-droga obtém a liberação melhorada da isoxazolinina melhorando-se suas propriedades físico-químicas ou farmacocinéticas, por exemplo, intensificando-se a absorção sistêmica, atrasando a liberação, ou atrasando o desarranjo *in vivo*.

II. Preparação das isoxazolininas da fórmula (I)

Os métodos para preparar as isoxazolininas são conhecidos na técnica. Os métodos para preparar as várias isoxazolininas da fórmula (I), por exemplo, foram divulgadas na Patente US Publicada Nº US2007/0066617 (aqui incorporada por referência na sua patente). Publicação de Patente

Internacional Nº WO2007/026965 (incorporada por referência nesta patente) e Pedido de Patente Japonesa Publicado Nº JP2007/308471 (incorporado por referência nesta patente). Por exemplo, a Patente US Publicada Nº US2007/0066617 divulga a preparação do Composto 11-1 no Exemplo 21 na página 72, a preparação do Composto 5-19 no Exemplo 28 nas páginas 74 e 75, a preparação do Composto 5-61 no Exemplo 30 nas páginas 76 e 77 e a preparação do Composto 5-64 no Exemplo 34 nas páginas 77 e 78; Publicação de Patente Internacional Nº WO2007/026965 divulga a preparação do Composto 5-16 no Exemplo 21 na página 317, a preparação do Composto 5-25 no Exemplo 22 na página 317 e 318, a preparação do Composto 5-49 no Exemplo 12 na página 312, a preparação do Composto 5-60 no Exemplo 11 na página 311-312 e a preparação do Composto 10-1 no Exemplo 32 na página 321-322; e Pedido de Patente Japonesa Publicado Nº JP2007/308471 divulga a preparação do Composto 5-45 no Exemplo 38 na página 381. Além disso, os métodos para preparar as várias isoxazolininas também são divulgadas, por exemplo, na Publicação de Patente Internacional Nº WO 2005/085216 (incorporada por referência nesta patente), Pedido de Patente Internacional Nº PCT/JP/2008/054096 (incorporada por referência nesta patente), Pedido de Patente Europeu Publicado Nº EP1932836 (incorporado por referência nesta patente) e Pedido de Patente Japonesa Publicado Nº JP2008/133242 (incorporado por referência nesta patente). Outras isoxazolininas da fórmula (I) podem ser preparadas usando, por exemplo, os métodos ilustrados nestas referências, sozinhas ou em combinação com outras práticas conhecidas na técnica.

25 III. Métodos de tratamento usando uma composição desta invenção

As isoxazolininas da fórmula (I) em geral podem ser usadas para controlar ectoparasitas em animais, e, ao invés disso, doenças diretamente causadas por tais ectoparasitas e/ou doenças causadas pelos patógenos

carregados por tais ectoparasitas. É considerado que a composição pode ser usada para tratar uma faixa de animais, especialmente animais de sangue quente. Tais animais de sangue quente incluem, por exemplo, mamíferos. Os mamíferos incluem, por exemplo, seres humanos. Outros mamíferos incluem, por exemplo, mamíferos de fazendas ou de criação (por exemplo, suínos, bovinos, ovelhas, cabras, etc.), mamíferos de laboratório (por exemplo, camundongos, ratos, gerbos, etc.), mamíferos de estimação (por exemplo, cães, gatos, equinos, etc.), animais que carregam peles (por exemplo, martas, raposas, chinchilas, coelhos, etc.) e mamíferos selvagens e do zoológico (por exemplo, búfalos, cervídeos, etc.). Em algumas formas de realização, as composições são usadas para tratar caninos (por exemplo, cães, tais como, por exemplo, cães de estimação de sangue puro e/ou mestiço, cães de apresentação, cães de trabalho, cães de manada, cães caçadores, cães de guarda, cães policiais, cães de corrida, e/ou cães de laboratório). Em outras formas de realização, as composições são usadas para tratar felinos (por exemplo, gatos domésticos). É considerado que as composições também são adequadas para tratar não mamíferos, tais como pássaros (por exemplo, perus, galinhas, gansos, patos, papagaios, etc.). Também é considerado que tais composições podem ser úteis para tratar animais de sangue frio bem, tais como, por exemplo, peixe (por exemplo, salmão, truta, carpa, etc.).

De acordo com esta invenção, foi descoberto que as isoxazolininas da fórmula (I) são em geral de valor particular para controlar ectoparasitas, isto é, antropóides que são nocivos, ou disseminam ou atuam como vetores de doenças em, animais de sangue quente. As isoxazolininas são em geral benéficas para controlar vários estágios do ciclo de vida de parasitas, incluindo estágios de ovo, ninfa, larva, juvenil e adulto. Os ectoparasitas (em geral insetos e pestes acarídeas) incluem o seguinte.

A. Insetos que picam. Estes incluem, por exemplo, larvas díperas migratórias, tais como, por exemplo, *Hypoderma sp.* no gado,

Gastrophilus em cavalos e *Cuterebra sp.* Em roedores; moscas que picam, tais como, por exemplo, moscas adultas sugadoras de sangue (por exemplo, moscas dos chifres (*Haematobia irritans*), mutucas (*Tabanus spp.*), moscas de estábulo (*Stomoxis calcitrans*), moscas negras (*Simulium spp.*), moscas de cervídeos (*Chrysops spp.*), moscas de piolho (*Melophagus ovinus*), mosca tsetse (*Glossina spp.*)); larvas de mosca parasítica, tais como, por exemplo, moscas de berne (*Oestrus ovis* e *Cuterebra spp.*), moscas domésticas (*Phaenicia spp.*), larvas de varejeiras (*Cochliomyia hominivorax*), larva em bovinos (*Hypoderma spp.*) e varejeiras; e mosquitos, tais como, por exemplo, *Culex spp.*, *Anopheles spp.* e *Aedes spp.*

B. Acarinos. Estes incluem:

- i. *Mesostigmata spp.*, tais como os ácaros, que incluem acarinos do frango (*Dermanyssus gallinae*).
- ii. *Astigmata spp.*, tais como acarinos de coceira ou sarna, que incluem *Sarcoptidae spp.* (por exemplo, *Sarcoptes scabiei*); e acarinos de sarna, que incluem *Psoroptidae spp.* (por exemplo, *Chorioptes bovis* e *Psoroptes ovis*).
- iii. *Prostigmata spp.*, tais como ácaros, que incluem *Trombiculidae spp.* (por exemplo, ácaros da América do Norte, *Trombicula alfreddugesi*).

iv. Demodex.

C. Carrapatos. Estes incluem, por exemplo, carrapatos de corpo macio, tais como *Argasidae spp.* (por exemplo, *Argas spp.* e *Ornithodoros spp.*); e carrapatos de corpo duro, tais como *Ixodidae spp.* (por exemplo, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis spp.*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum* e *Boophilus spp.*).

D. Piolhos. Estes incluem, por exemplo, piolhos mastigadores, tais como *Menopon spp.* e *Bovicola spp.*; e piolhos sugadores, tais como

Haematopinus spp., *Linognathus spp.* e *Solenopotes spp.*

E. Pulgas. Estas incluem, por exemplo, *Ctenocephalides spp.*, tais como pulgas caninas (*Ctenocephalides canis*) e pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsilla spp.*, tais como pulgas de rato oriental (*Xenopsilla cheopis*); *Pulex spp.*, tais como pulgas humanas (*Pulex irritans*); pulgas de porco-espinho (*Archaeopsilla erinacei*); e pulgas de pássaros (*Ceratophyllus gallinae*).

F. Insetos Verdadeiros. Estes incluem, por exemplo, *Cimicidae* ou o insetos comuns de colchões (*Cimex lectularius*); e *Triatominae spp.*, tais como insetos triatomídeos (também conhecidos como insetos do beijo) (por exemplo, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma spp.*).

Uma “infestação” refere-se à presença de parasitas em números que apresentam um risco de incômodo ou prejuízo aos seres humanos ou animais. A presença pode estar no ambiente (por exemplo, na forragem que o animal dorme), no couro ou pele de um animal, etc. A menos que de outro estabelecido, quando a infestação está dentro de um animal (por exemplo, no sangue ou outro tecido interno), o termo infestação é intencionado ser sinônimo ao termo, “infecção,” ao passo que este termo em geral é entendido na técnica.

A expressão “controle de infestação ectoparasita” significa reduzir ou erradicar os números de parasitas em e/ou no animal, e/ou para inibir de maneira parcial ou completa o desenvolvimento da infestação de parasitas em e/ou no animal. Isto pode ser obtido, por exemplo, matando-se, repelindo-se, expelindo-se, incapacitando-se, impedindo-se, eliminando-se, aliviando-se, ou minimizando-se o parasita. O controle de ectoparasitas pode ser inseticida e/ou acaricida. O efeito da isoxazolina pode ser, por exemplo, ovicida, larvicida, ninficida, adulticida, ou uma combinação destes. Além disso, o efeito pode se manifestar por si diretamente matando os parasitas imediatamente ou depois de algum tempo decorrido (por exemplo, quando a

fusão ocorre destruindo-se os ovos). O efeito alternativamente (ou adicionalmente) pode se manifestar por si indiretamente, por exemplo, reduzindo-se o número de ovos postos e/ou a taxa de choco.

Em geral, uma quantidade de uma isoxazolina que é suficiente para “controlar” ou ser “eficaz” contra um parasita alvo é uma quantidade que é suficiente para reduzir ou erradicar vários parasita em e/ou no animal, e/ou inibir de maneira parcial ou completa o desenvolvimento da infestação de parasitas em e/ou no animal. Quando a isoxazolina é administrada de maneira sistêmica, uma quantidade eficaz em geral constitui uma quantidade que resulta em concentrações de tecido e/ou sangue em geral tóxicas quando ingeridas por um parasita alvo.

Aquele de habilidade comum na técnica pode tipicamente determinar uma dose “eficaz”, por exemplo, observando-se ou detectando-se as mudanças em uma condição ou comportamento clínico de um animal hospedeiro, assim como observando-se ou detectando-se as mudanças relativas nos números de parasitas depois de tal tratamento. Em geral, uma dose é considerada eficaz para controlar um parasita alvo quando a dose é suficiente para fazer que um parasita alvo existente ou potencial conte como reduzido pelo menos cerca de 5 %. Em alguns tais exemplos, por exemplo, a dose é considerada eficaz quando a dose é suficiente para fazer que um parasita existente ou potencial conte como reduzido pelo menos cerca de 10 % (ou pelo menos cerca de 30 %, pelo menos cerca de 50 %, pelo menos cerca de 60 %, pelo menos cerca de 75 %, pelo menos cerca de 90 %, pelo menos cerca de 95 %, ou pelo menos cerca de 99 %).

A dosagem ótima em geral depende de múltiplos fatores, incluindo, por exemplo, a isoxazolina particular; a identidade de qualquer outro ingrediente ativo sendo administrado ao animal receptor; a via de administração; o tipo e a gravidade da condição e patógeno alvo; o (por exemplo, espécie e gênero), idade, tamanho, sexo, dieta, atividade e condição

do receptor animal intencionado; e as considerações farmacológicas, tais como a atividade, eficácia, perfis farmacocinéticos e toxicológicos da isoxazolina e outro(s) ingrediente(s) ativo(s) sendo administrado(s) ao animal receptor. Até o grau em que os ingredientes ativos múltiplos são administrados para um efeito combinado em um parasita ou condição alvo, a quantidade de cada ingrediente que constitui uma “quantidade eficaz” é uma quantidade que, quando combinada com os outros ingredientes ativo, causa o efeito desejado.

As isoxazolinas da fórmula (I) podem ser administradas múltiplas vezes para um tratamento único. Tais tratamentos de dosagem múltipla são considerados incluir doses múltiplas por dia por uma ou mais dias, as doses diárias para múltiplos dias, e/ou doses administradas dois ou mais dias isoladamente. Em algumas formas de realização desta invenção, contudo, uma dose única é administrada para controlar de maneira eficaz um parasita alvo por uma duração mais longa, tal como, por exemplo, pelo menos cerca de uma semana. Em algumas tais formas de realização, por exemplo, a dose única é eficaz para controlar um parasita alvo por pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Portanto, em algumas formas de realização, a frequência dos tratamentos podem ser, por exemplo, semanal, bi-semanal, mensal, bi-mensal, trimestralmente, semestral, ou ainda mais longo (por exemplo, anualmente). As durações sobre nas quais as isoxazolinas da fórmula (I) tendem a ser eficazes contra vários ectoparasitas através da administração sistêmica são surpreendentes. Isto é particularmente verdade, dado que tais longas atividades, em muitos exemplos, podem ser obtidas usando baixas doses que são não tóxicas aos receptores animais sem necessitar do uso de um meio de liberação controlada. Sem ser limitado a qualquer teoria particular, é hipotetizado que esta atividade de longa duração

suporta as isoxazolininas tendo particularmente alta toxicidade quando ingeridos pelo parasita alvo.

Para muitos receptores animais, a dose e formulação de isoxazolina são escolhidas para manter um nível de soro de isoxazolina de pelo menos cerca de 1 ng/ml (por exemplo, 1 a 50 ng/ml). Em geral, a quantidade de isoxazolina administrada ao receptor animal é de cerca de 0,001 a cerca de 200 mg/kg em peso corporal. Em algumas formas de realização, por exemplo, de cerca de 0,01 a cerca de 200 mg/kg em peso corporal é administrado. Em outras formas de realização, por exemplo, de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg em peso corporal é administrado. Em algumas tais formas de realização, por exemplo, de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg/kg em peso corporal é administrado. Em outras tais formas de realização, de cerca de 1 a cerca de 30 mg/kg em peso corporal é administrado. As doses maiores tendem a fornecer uma maior duração da atividade.

É considerado que a duração da atividade de uma isoxazolina pode ser estendida mesmo (ou tornada mais consistente) usando-se uma formulação ou forma de dosagem de liberação controlada. Por exemplo, a isoxazolina pode ser administrada em microesferas, grânulos, ou implantes (por exemplo, um implante subcutâneo) que libera a isoxazolina, exemplo, através da difusão e/ou erosão. O uso de uma tal forma de dosagem contendo de cerca de 1 e cerca de 50 mg/kg em peso corporal (ou de cerca de 10 a cerca de 30 mg/kg em peso corporal, tal como cerca de 20 mg/kg em peso corporal) da isoxazolina pode permitir uma atividade consistente duradoura durante vários meses ou mais (por exemplo, um ano).

Em algumas formas de realização desta invenção, uma isoxazolina da fórmula (I) é administrada para tratar parasitoses de um animal (ou fabricar um medicamento para tratar parasitoses de um animal). O termo “parasitoses” inclui condições patológicas e doenças associadas com ou

causadas por um ou mais ectoparasitas diretamente, tal como, por exemplo, anemia e dermatite por alergia a pulgas. Também inclui condições patológicas ou doenças associadas com ou causadas por um ou mais patógenos transmitidos por vetor, tais como, por exemplo, doença de Lyme, erliquiose (particularmente erliquiose canina) e febre maculada das montanhas rochosas a partir de carrapatos vetores. A expressão “tratamento de parasitoses” significa inibir de maneira parcial ou completa o desenvolvimento de parasitoses de um animal suscetível a parasitoses, reduzir ou eliminar completamente os sintomas das parasitoses de um animal tendo as parasitoses, e/ou curar de maneira parcial ou completa as parasitoses de um animal tendo as parasitoses. Em geral, o tratamento das parasitoses é obtido administrando-se uma isoxazolina da fórmula (I) para controlar uma ectoinfestação de parasitas.

Esta invenção também diz respeito aos métodos de tratamento em que pelo menos uma meta ancilar de controlar em e/ou no animal é controlar uma infestação ectoparasítica em um ambiente que é ocupado (de maneira periódica ou contínua) pelo animal. Em algumas tais formas de realização, por exemplo, o animal é um animal de estimação (por exemplo, um gato ou cão). O ambiente pode ser, por exemplo, uma casa ou outro abrigo; um quarto; um galinheiro, um estábulo, ou outros meios de confinamento; local de repouso; etc.

Os termos “administrar” e “administração” se referem à liberação de uma isoxazolina da fórmula (I), sal de isoxazolina, solvato de isoxazolina ou sal, ou pró-droga da isoxazolina. Em algumas formas de realização desta invenção, a administração sistêmica é desejável. “Administração sistêmica” é uma administração em um local remoto de um local em que pelo menos uma porção dos alvos parasíticos residem. Com a administração sistêmica, pelo menos uma porção da isoxazolina atinge o parasita alvo por intermédio da corrente sanguínea do animal receptor, outros

fluidos corporais (fluidos da linfa), e/ou tecidos (por exemplo, pele ou tecido adiposo). Tipicamente, o parasita ingere a isoxazolina junto com o sangue do animal receptor, outros fluidos corporais, e/ou tecidos. A administração sistêmica pode ser obtida de várias formas.

5 Em algumas formas de realização, a composição de isoxazolina é sistemicamente administrada por intermédio de uma via oral em uma forma única de dosagem, tal como, por exemplo, um cápsula dura ou macia, uma pílula, um pó, grânulos, um tablete (por exemplo, um tablete mastigável), uma pasta, uma solução, uma suspensão (aquosa ou não-aquosa),
10 um emulsão (óleo-em-água ou água-em-óleo), um elixir, um xarope, uma pílula grande, um remédio líquido, ou por intermédio da alimentação ou água de beber do animal receptor. Quando a composição é administrada por intermédio da alimentação do animal, este pode, por exemplo, ser alimentado como uma alimentação discreto ou como um tratamento mastigável.
15 Alternativamente (ou adicionalmente), esta pode, por exemplo, ser intimamente dispersada na alimentação regular do animal receptor, usado como uma cobertura, ou na forma de pelotas ou líquido que é adicionado ao alimento terminado. Quando a composição é administrada como um aditivo de alimentos, pode ser conveniente preparar uma “pré-mistura” em que a
20 composição é dispersada em um carregador líquido ou sólido. Esta “pré-mistura” é, por sua vez, dispersada na alimentação do animal usando, por exemplo, um misturador convencional. Quando a composição é administrada na água para beber do animal receptor ou como um remédio líquido, pode ser conveniente usar uma formulação de solução ou suspensão. Esta formulação
25 pode ser, por exemplo, uma suspensão concentrada que é misturada com água ou uma preparação seca que é misturada e colocada em suspensão na água. Em ambos os exemplos, é preferível ter a isoxazolina em uma forma finamente pulverizada.

A composição de isoxazolina alternativamente (ou

adicionalmente) pode ser sistemicamente administrada de maneira tópica usando uma formulação transdérmica (isto é, uma formulação que passa através da pele). Alternativamente (ou adicionalmente), a composição pode ser sistemicamente administrada de maneira tópica por intermédio da mucosa.

5 As formulações típicas para a administração transdérmica e de mucosa incluem, por exemplo, derramamentos, esguichos, imersões, aerossóis, musses, xampus, pós, géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, unguentos, pós pulverizáveis, emplastos, espumas, películas, esparadrapos para pele, bandagens de membros, colares, etiqueta de orelha, bolinhos, esponjas, fibras,
10 bandagens e microemulsões. Os métodos de derramamento ou esguicho, por exemplo, compreendem aplicar a composição de isoxazolina a um local específico do couro ou pele, tal como no pescoço ou nuca do animal. Isto pode ser obtido, por exemplo, aplicando-se uma mecha de algodão ou gota da formulação de derramamento ou esguicho a uma área relativamente pequena
15 do couro ou pele do animal receptor (isto é, em geral não mais do que cerca de 10 % do couro ou pele do animal receptor). Em algumas formas de realização, a isoxazolina é dispersa a partir do local de aplicação até áreas amplas da pele devido à natureza difusora dos componentes na formulação e dos movimentos do animal enquanto, em paralelo, sendo absorvida através da
20 pele e distribuída por intermédio dos fluidos e/ou tecidos do animal receptor.

A composição de isoxazolina alternativamente (ou adicionalmente) pode ser sistemicamente administrada de maneira parenteral, tal como por intermédio da injeção intramuscular, injeção intravenosa, injeção subcutânea, implante (por exemplo, implante subcutâneo), infusão, bolo, etc.
25 Em algumas tais formas de realização, a forma de dosagem fornece ao receptor animal cerca de 0,01 a cerca de 200 mg/kg em peso corporal da isoxazolina.

Outras formas consideradas de administração incluem, por exemplo, retal, vaginal e por intermédio de inalação (por exemplo, por

intermédio de uma névoa ou aerossol).

IV. Composições farmacêuticas

Esta invenção também é direcionada às composições farmacêuticas (ou medicamentos) que compreendem uma isoxazolina da fórmula (I), sal de isoxazolina, solvato de isoxazolina ou sal, ou pró-droga da isoxazolina. As composições também podem compreender (e em geral compreenderão) um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas, por exemplo, através de processos conhecidos na técnica. Estes processos incluem, por exemplo, uma variedade de misturas conhecidas, dissolvendo, granulando, emulsificando, encapsulando, aprisionando e processos de liofilização. A formulação ótima depende, por exemplo, da via de administração.

As formas de dosagem sólidas, por exemplo, podem ser preparadas, por exemplo, misturando-se de maneira íntima e uniforme a isoxazolina com os enchedores, aglutinantes, lubrificantes, deslizantes, desintegrantes, agentes de sabor (por exemplo, adoçantes), tampões, conservadores, corantes ou pigmentos de grau farmacêutico e agentes de liberação controlada.

As formas de dosagem orais outras que não sólidas podem ser preparadas misturando-se a isoxazolina com, por exemplo, um ou mais solventes, agentes intensificadores de viscosidade, tensoativos, conservadores, estabilizantes, resinas, preenchedores, aglutinantes, lubrificantes, deslizantes, desintegrantes, co-solventes, adoçantes, agentes de sabor, agentes de perfume, tampões, agentes de suspensão e corantes ou pigmentos de grau farmacêutico.

Os aglutinantes considerados incluem, por exemplo, gelatina, acácia e carboximetil celulose.

Os lubrificantes considerados incluem, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico e talco.

Os desintegrantes considerados incluem, por exemplo, amido de milho, ácido algínico, carboximetilcelulose de sódio e croscarmelose de sódio.

5 Os tampões considerados incluem, por exemplo, citrato de sódio e carbonato e bicarbonato de magnésio e cálcio.

Os solventes considerados incluem, por exemplo, água, petróleo, óleos animais, óleos vegetais, óleos minerais e óleo sintético. As soluções salinas fisiológicas ou glicóis (por exemplo, etileno glicol, propileno glicol, ou polietileno glicol) também podem ser incluídos. O solvente
10 preferivelmente tem propriedades e quantidades químicas suficientes para manter a isoxazolina solubilizada em temperaturas em que a composição é armazenada e usado.

Os agentes intensificadores de viscosidade considerados incluem, por exemplo, polietileno, metilcelulose, carboximetilcelulose de
15 sódio, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, alginato de sódio, carbômero, povidona, acácia, goma guar, goma xantana, tragacanto, metilcelulose, carbômero, goma xantana, goma guar, povidona, carboximetilcelulose de sódio, alumino silicato de magnésio, polímeros de carboxivinila, carragenano, hidroxietil celulose, laponita, sais solúveis em
20 água, éteres de celulose, gomas naturais, magnésio coloidal, silicato de alumínio ou sílica finamente dividida, homopolímeros de ácido acrílico reticulado com um éter alquílico de pentaeritritol ou um éter alquílico de sacarose e carbômeros.

Os tensoativos considerados incluem, por exemplo, ésteres
25 polioxietilênicos sorbitano de ácido graxo; éter polioxietileno monoalquílicos; monoésteres de sacarose; ésteres e éteres de lanolina; sais de alquil sulfato; e sais de sódio, potássio e amônio de ácidos graxos.

Os conservadores considerados incluem, por exemplo, fenol, ésteres alquílicos do ácido paraidroxibenzóico (por exemplo, p-

hidroxibenzoato de metila (ou “metilparabeno”) e p-hidroxibenzoato de propila (ou “propilparabeno”), ácido sórbico, ácido o-fenilenol benzóico e os sais destes, clorobutanol, álcool benzílico, timerosal, acetato e nitrato de fenilmercúrio, nitromersol, cloreto de benzalcônio e cloreto de cetilpiridínio.

5 Os estabilizantes considerados incluem, por exemplo, agentes quelantes e antioxidantes.

As formas de dosagem sólidas também podem compreender, por exemplo, um ou mais excipientes par controlar a liberação da isoxazolina. Por exemplo, é considerado que a isoxazolina pode ser dispersa, por exemplo,
10 em hidroxipropilmetil celulose. Algumas formas de dosagem orais (por exemplo, tabletes e pílulas) também podem ser preparadas com revestimentos entéricos.

A administração tópica pode ser obtida usando, por exemplo, uma solução, suspensão (aquosa ou não-aquosa), emulsão (água-em-óleo ou
15 óleo-em-água), ou microemulsão concentradas que compreendem uma isoxazolina dissolvida, colocada em suspensão, ou igualada em um veículo líquido farmacologicamente aceitável. Em tais formas de realização, um inibidor de cristalização pode em geral, estar opcionalmente presente.

Quando uma formulação líquida é usada topicamente na pele,
20 esta pode ser administrada, por exemplo, vertendo-se, difundindo-se, friccionando-se, atomizando-se, pulverizando-se, imergindo-se, banhando-se, ou lavando-se. Uma formulação de derramamento ou esguicho, por exemplo, pode ser vertida ou atomizada em um local limitado na pele (tipicamente não mais do que cerca de 10 % da pele). Em algumas tais formas de realização, a
25 formulação permite ou facilita que a isoxazolina penetre a pele e aja em outras partes do corpo (por exemplo, no corpo inteiro). Uma tal formulação de derramamento ou esguicho pode ser preparada dissolvendo-se, colocando-se em suspensão, ou emulsificando-se a isoxazolina em um solvente adequado para a pele ou mistura de solventes. Outros excipientes podem ser incluídos,

bem como, por exemplo, um tensoativo, corante, antioxidante, estabilizador, adesivo, etc. Os solventes considerados incluem, por exemplo, água, álcool, glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, glicerina, benzila álcool, feniletanol, fenoxietanol, etila acetato, acetato de butila, benzoato de benzila, éter de dipropileno glicol monometílico, éter de dietileno glicol monobutílico, acetona, metil etil cetona, hidrocarbonetos aromático e/ou alifático, óleo vegetal ou sintético, DMF, parafina líquida, silicona, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, ou 2,2-dimetil-4-oxi-metileno-1,3-dioxolano.

Em algumas formas de realização, um formulação tópica (particularmente uma formulação de derramamento ou esguicho) compreende um carregador que promove a absorção ou penetração da isoxazolina através da corrente sanguíneas, outros fluidos corporal (linfa), e/ou tecido corporal (tecido adiposo). Os exemplos considerados de intensificadores de penetração dérmica incluem, por exemplo, sulfóxido de dimetila, miristato de isopropila, pelargonato de dipropileno glicol, óleo de silicona, ésteres alifáticos, álcoois triglicerídeos e graxos.

As formulações tópicas também (ou alternativamente) podem compreender, por exemplo, um ou mais agentes de difusão. Estas substâncias agem como carregadores que auxiliam na distribuição de um ingrediente ativo sobre a pele ou couro do animal receptor. Estes pode incluir, por exemplo, miristato de isopropila, pelargonato de dipropileno glicol, óleos de silicona, ésteres de ácido graxo, triglicerídeos, e/ou álcoois graxos. Várias combinações de óleo de dispersão/solvente também podem ser adequadas, tais como, por exemplo, soluções oleosas, soluções alcóolicas e isopropanólicas (por exemplo, soluções de álcool 2-octil dodecanol ou oleíla), soluções de ésteres de ácidos monocarboxílicos (por exemplo, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, éster oxálico do ácido láurico, éster oleílico do ácido oléico, éster decílico do ácido oléico, laurato de hexila, oleato de oleíla, oleato de decila e ésteres do ácido capróico de álcoois graxos saturados tendo uma

cadeia de carbono de 12 a 18 carbonos), soluções de ésteres de ácidos dicarboxílicos (por exemplo, ftalato de dibutila, isoftalato de diisopropila, éster de diisopropila do ácido adípico e adipato de di-n-butila), ou soluções de ésteres de ácidos alifáticos (por exemplo, glicóis). Quando a formulação
5 compreende um agente de difusão, também pode ser vantajoso incluir um dispersante, tal como, por exemplo, pirrolidin-2-ona, N-alquilpirrolidin-2-ona, acetona, polietileno glicol ou um éter ou éster destes, propileno glicol, ou triglicerídeos sintéticos.

Quando formulados em, por exemplo, um unguento, é
10 considerado que a isoxazolina pode ser misturada com, por exemplo, com uma base parafínica ou de unguento miscível em água. Quando formulada em um creme, é considerado que a isoxazolina pode ser formulada com, por exemplo, uma base cremosa de óleo-em-água. Em alguns exemplos, a fase aquosa da base cremosa inclui, por exemplo pelo menos cerca de 30 % (p/p)
15 de um álcool poliidríco, tal como propileno glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietileno glicol, ou um mistura destes.

As preparações injetáveis podem ser formuladas de acordo com, por exemplo, a técnica conhecida usando os solventes adequados, agentes de solubilização, agentes de proteção, agentes de dispersão, agentes
20 de umectação, e/ou agentes de suspensão. Os materiais carregadores considerados incluem, por exemplo, água, etanol, butanol, álcool benzílico, glicerina, 1,3-butanodiol, solução de Ringer, solução de cloreto de sódio isotônico, óleos suaves fixos (por exemplo, mono- ou diglicerídeos sintéticos), óleo vegetal (por exemplo, óleo de milho), dextrose, manitol,
25 ácidos graxos (por exemplo, ácido oléico), dimetil acetamida, tensoativos (por exemplo, detergentes iônicos e não-iônicos), N-metilpirrolidona, propileno glicol, e/ou polietileno glicóis (por exemplo, PEG 400). Os agentes de solubilização considerados incluem, por exemplo, polivinil pirrolidona, óleo de mamona polioxietilado, éster de sorbitano polioxietilado e outros. Os

agentes de proteção considerados incluem, por exemplo, álcool benzílico, triclorobutanol, éster do ácido p-hidroxibenzóico, n-butanol e outros.

Em algumas formas de realização, uma formulação parenteral é, por exemplo, preparada a partir de pós ou grânulos estéreis tendo um ou mais dos materiais carregadores divulgados acima para outras formulações. A isoxazolina é, por exemplo, dissolvida ou colocada em suspensão em um líquido que compreende água, polietileno glicol, propileno glicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, álcool benzílico, cloreto de sódio, e/ou vários tampões. O pH em pode ser em geral, ajustado se necessário com um ácido base, ou tampão adequados.

Para a administração retal, um supositório pode ser usado. O supositório podem ser preparados, por exemplo, misturando-se uma isoxazolina com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperaturas comuns, mas líquido na temperatura retal e, portanto, fundirá no reto para liberar o medicamento. Os excipientes considerados incluem, por exemplo, manteiga de cacau; mono-, di-, ou triglicerídeos sintéticos; ácidos graxos; e/ou polietileno glicóis.

Outros ingredientes inertes podem ser em geral adicionados à composição como desejado. Para ilustrar, é considerado que estes podem incluir, por exemplo, lactose, manitol, sorbitol, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, fosfato de cálcio tribásico, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de sódio, caulim, açúcar comprimível, amido, sulfato de cálcio, celulose dextro ou microcristalina, dióxido de silício coloidal, amido, amido glicolato de sódio, crospovidona, celulose microcristalina, tragacanto, hidroxipropilcelulose, amido pré-gelatinizado, povidona, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e metil-celulose.

Uma argumentação geral com relação à formulação dos medicamentos e vários excipientes pode ser encontrada, por exemplo, em Gennaro, A.R., *et al.*, eds., Remington: The Science and Practice of Pharmacy

(Lippincott Williams & Wilkins, 20^a Ed., 2000). Uma outra argumentação com relação à formulação de medicamentos e vários excipientes pode ser encontrado, por exemplo, em Liberman, H. a., *et al.*, eds., *Pharmaceutical Dosage Forms* (Marcel Decker, Nova Iorque, N.I., 1980).

5 A concentração da isoxazolina da fórmula (I) (ou qualquer sal de isoxazolina, solvato de isoxazolina ou sal, ou pró-droga de isoxazolina) na composição pode variar amplamente dependendo, por exemplo, do modo de administração. Em geral, a concentração é de cerca de 1 a cerca de 70 % (em peso). Em algumas tais formas de realização, por exemplo, a concentração é
10 de cerca de 1 a cerca de 50 % (em peso), ou de cerca de 10 a cerca de 50 % (em peso). Em outras formas de realização, a concentração é de cerca de 35 a cerca de 65 % (em peso), de cerca de 40 a cerca de 60 % (em peso), de cerca de 45 a cerca de 55 % (em peso), ou cerca de 50 % (em peso).

V. Exemplos das terapias de combinação consideradas

15 O métodos desta invenção abrangem os métodos em que uma isoxazolina é o ingrediente ativo único administrado ao animal receptor. Não obstante, é considerado que os métodos também abrangem as terapias de combinação em que uma isoxazolina é administrada em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos. Os outros ingredientes ativo podem ser,
20 por exemplo, uma ou mais outras isoxazolinas. Alternativamente (ou adicionalmente), os outros ingredientes ativo podem ser um ou mais compostos que não são isoxazolinas. Os outros ingredientes ativos podem alvejar os mesmos e/ou diferentes patógenos e condições.

25 Os ingredientes ativo considerados que podem ser administrados em combinação com a isoxazolina incluem, por exemplo, antelmínticos, inseticidas e acaricidas, reguladores de crescimento de insetos e análogos de hormônio juvenil, anti-inflamatórios, agentes anti-infecção, hormônios, preparações dermatológicas (por exemplo, antissépticos e desinfetantes) e imunobiológicas (por exemplo, vacinas e antissoros) para a

prevenção da doença.

Os antelmínticos incluem, por exemplo, avermectinas (por exemplo, ivermectina, moxidectina e milbemicina), benzimidazóis (por exemplo, fenbendazol, albendazol e triclabendazol), salicilanilidas (por exemplo, closantel e oxiclozanida), fenóis substituídos (por exemplo, nitroxinila), pirimidinas (por exemplo, pirantel), imidazotiazóis (por exemplo, levamisol), ciclooctadepsipeptídeo (por exemplo, Emodepsídeo) e tetraidropirimidinas (por exemplo, praziquantel). Os antelmínticos também incluem, por exemplo, derivados de amino acetonitrila, tais como, por exemplo, aquelas divulgadas em Kaminsky, R., *et al.*, “A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes,” *Nature*, vol. 452, pp. 176-180 (13 de março de 2008); e Publicação de Patente Internacional N^{os} WO2006/050887 e WO2005/044784.

Em algumas formas de realização, a isoxazolina é administrado em combinação com (e, em alguns exemplos, na mesma composição com) um ou mais parasiticidas macrocíclicos de lactona endectocidal. Estes parasiticidas tendem a ser úteis contra, por exemplo, um amplo espectro de endoparasitas e ectoparasitas em mamíferos.

Um parasiticida macrocíclico de lactona endectocidal particularmente considerado é ivermectina. A ivermectina é um derivado semi-sintético de avermectina e em geral, é produzido como uma mistura de pelo menos 80 % de 22,23-diidroavermectina B_{1a} e menos do que 20 % de 22,23-diidroavermectina B_{1b}. A ivermectina é divulgada na Patente US 4.199.569. A ivermectina foi usada como um agente antiparasítico para tratar várias doenças parasíticas desde o meio da década de 1980.

Outros parasiticidas macrocíclicos de lactona incluem, por exemplo:

A. Abamectina. Este composto é, por exemplo, identificado como avermectina B_{1a}/B_{1b} na Patente U.S. 4.310.519. A abamectina contém

pelo menos 80 % de avermectina B_{1a} e não mais do que 20 % de avermectina B_{1b}.

5 B. Doramectina. Este composto é conhecido como 25-cicloexil-avermectina B₁. Sua estrutura e preparação são divulgadas, por exemplo, na Patente US 5.089.480.

C. Moxidectina. Este composto é divulgado, por exemplo, na Patente US. 4.916.154.

10 D. Selamectina. Este composto também é conhecido como 25-cicloexil-25-de(1-metilpropil)-5-deóxi-22, monossacarídeo de 23-diidro-5-(hidroxiimino)-avermectina B₁.

E. Milbemicina. Este composto também é conhecido como B₄₁. Este é isolado do caldo de fermentação de uma cepa de *Streptomyces* que produz Milbemicina. O microorganismo, as condições de fermentação e os procedimentos de isolamento são divulgados, por exemplo, nas Patentes
15 US 3.950.360 e 3.984.564.

F. Emamectina. Este composto também é conhecido como 4''-deóxi-4''-epi-metilaminoavermectina B₁. Sua preparação é divulgada, por exemplo, nas Patentes US N^{os} 5.288.710 e 5.399.717. Este é uma mistura de dois homólogos, 4''-deóxi-4''-epi-metilaminoavermectina B_{1a} e 4''-deóxi-4''-epi-metilaminoavermectina B_{1b}. O sal de emamectina é comumente usado. Os exemplos não limitantes de tais sais são aqueles divulgados na Patente US 5.288.710, que inclui os sais derivados de ácido benzóico, ácido benzóico substituído, ácido benzenossulfônico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico e ácido maléico. Um sal particularmente considerado é benzoato de
25 emamectina.

G. Eprinomectina. Este composto é conhecido como 4''-epi-acetilamino-4''-deoxiavermectina B₁. Este foi desenvolvido para o uso em todas as classes de gado e grupos de idade. Foi a primeira avermectina em geral a apresentar um amplo espectro de atividade tanto contra endo quanto

ecto-parasitas, enquanto também deixando mínimos resíduos na carne e no leite. Em geral, este tem uma vantagem adicional de ser altamente potente quando liberado topicamente.

Os inseticidas e acaricidas incluem, por exemplo, acefato, acetamiprid, acetoprol, amitraz, amidoflumet, avermectina, azadiractina, azinfos-metila, bifentrina, bifenazato, buprofezina, bistrifluron, buprofezina, carbofurano, cartap, clorfenapir, clorfluazuron, clorantraniliprol), clorpirifos, clorpirifos-metila, cromafenozida, clotianidina, ciflumetofeno, ciflutiina, 13-ciflutrina, cialotrina, γ -cialotrina λ -cialotrina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiuron, diazinon, dieldrina, diflubenzuron, dimeflutrina, dimetoato, dinotefurano, diofenolano, emamectina, endossulfano, esfenvalerato, etiprol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronila, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenerim, flufenoxuron, fonofos, halo fenozida, hexaflumuron, hidrametilnon, imidacloprid, indoxacarb, isofenfos, lufenuron, malation, meta-flumizona, metaldeído, metamidofos, metidation, metomila, metopreno, metoxiclor, metoflutrina, monocrotofos, metoxifenoazida, monocrotofos, nitenpiram, nitiazina, novaluron, noviflumuron, oxamila, paration, paration-metila, permetrina, forato, fosalona, fosmet, fosfamidori, pirimicarb, profenofos, proflutrina, protrifenbuto, pimetozina, pirafluprol, piretrina, piridalila, pirifluquinazon, piriprol, piriproxifeno, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofen, espiromesifen, espirotetramat, sulprofos, tebufenozida, teflubenzuron, teflutrina, terbufos, tetraclorvinfos, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiossultap-sódio, tolfenpirad, tralometrin, triazamato, triclorfona e triflumuron. As referências gerais examinando os agentes antiparasíticos, tais como inseticidas e acaricidas, incluem, por exemplo, The Pesticide Manual, 13^a Edição, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, R.U. (2003).

Em algumas formas de realização consideradas, a isoxazolina

é administrada com os derivados de piridilmetilamina, tais como, por exemplo, derivados de piridilmetilamina divulgados no Pedido de Patente Europeu EP0539588 ou Publicação do Pedido de Patente Internacional WO2007/115643.

5 Em algumas formas de realização consideradas, a isoxazolina é administrada com ácidos noduliespóricos e derivados destes, tais como, por exemplo, compostos divulgados na Patente US 5.399.582; 5.945.317; 5.962.499; 5.834.260; 6.221.894; ou 5.595.991; ou Publicação do Pedido de Patente Internacional 1996/29073.

10 Os reguladores de crescimento de insetos incluem, por exemplo, agridino, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetraidroazadiractina, clorfluazuron, ciro-mazina, diflubenzuron, fluazuron, flucicloخورon, flufenoxuron, hexaflumuron, ifenuron, tebufenozida e triflumuron. Estes compostos tendem a fornecer o
15 controle tanto inicial quanto sustentado dos parasitas em todos os estágios de desenvolvimento dos insetos, incluindo ovos, no paciente animal, assim como dentro do ambiente do paciente animal.

 Outros compostos antiparasíticos considerados ser úteis nas terapias de combinação com a isoxazolina incluem, por exemplo, os
20 compostos de imidazo[1,2-b]piridazina divulgados na Publicação do Pedido de Patente U.S Nº 2005-0182059; compostos de 1-(4-mono e dihalometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol divulgados na Patente US 7.361.689; compostos de éter de trifluorometano-sulfonamida de óxima na Patente US 7.312.248; n-[(fenilóxi)fenil]-1,1,1-
25 trifluorometanossulfonamida e compostos de n-[(fenilsulfanil)-fenil]-1,1,1-trifluorometanossulfonamida divulgados na Publicação do Pedido de Patente U.S 2006-0281695; e compostos de 2-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)acrilonitrila divulgados na Publicação do Pedido US 2006/0128779.

 Os agentes anti-inflamatórios incluem, por exemplo,

corticosteróides, que, por sua vez, incluem, por exemplo, dipropionato de beclometasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, fluocinolona acetonida, fluticasona, propionato, furoato de fluticasona, loteprednol, etabonato, mometasona e furoato de mometasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, rofleponida e triancinolona acetonida. Os agentes anti-inflamatórios também incluem, por exemplo, um ou mais medicamentos anti-inflamatório não esteroidais (“NSAIDs”). Os NSAIDs incluem, por exemplo, salicilatos, ácidos arilalcanóicos, ácidos 2-arilpropiônicos (ou “profenos”), ácido N-aril antranílicos, derivados de pirazolidina, oxicanos, inibidores de COX-2, sulfonanilidas e licofelona. Os ingredientes anti-inflamatório também podem incluir, por exemplo, anti-histaminas. As Anti-histaminas incluem, por exemplo, agonistas do receptor H₁, agonistas do receptor H₂, agonistas do receptor H₃, agonistas do receptor H₄, estabilizantes da célula mastócita e vitamina C.

Nas terapias de combinação consideradas, a isoxazolina da fórmula (I) pode ser administrada antes, simultaneamente, e/ou depois dos outros ingredientes ativo. Além disso, a isoxazolina pode ser administrada na mesma composição como os outros ingredientes ativo e/ou em uma composição separada do outro ingrediente ativo. Além disso, a isoxazolina e os outros ingredientes ativos podem ser administrados por intermédio das mesmas vias e/ou vias diferentes de administração.

Quando a isoxazolina é administrada em uma terapia de combinação, a razão em peso dos ingredientes ativos pode variar amplamente. Os fatores que influenciam esta razão incluem, por exemplo, a isoxazolina particular; a identidade dos outros ingredientes ativos a ser administrados na terapia de combinação; os modo de administração da isoxazolina e dos outros ingredientes ativo; a condição e patógeno alvos; o tipo (por exemplo, espécie e gênero), idade, tamanho, sexo, dieta, atividade e condição do receptor

intencionado; e as considerações farmacológicas, tais como a atividade, eficácia, perfis farmacocinéticos e toxicológicos da isoxazolina e outros ingredientes ativos. Em algumas formas de realização consideradas, por exemplo, a razão em peso da isoxazolina para os outros ingredientes ativos, por exemplo, é de cerca de 1:3000 a cerca de 3000:1. Em alguns tais exemplos, a razão em peso é de cerca de 1:300 a cerca de 300:1. Em outros tais exemplos, a razão em peso é de cerca de 1:30 e cerca de 30:1.

Além dos outros ingredientes ativos, é considerado que a isoxazolina pode ser administrada com um ou mais outros compostos que afetam de maneira benéfica (por exemplo, intensifica ou prolonga) a atividade (ou outra característica, tal como segurança) da isoxazolina. Por exemplo, é considerado que a isoxazolina pode ser administrada com um ou mais sinergistas, tais como, por exemplo, butóxido de piperonila (PBO) e fosfato de trifenila (TPP). Outros sinergistas incluem, por exemplo: N-(2-etilexil)-8,9,10-trinorborn-5-eno-2,3-dicarboxamida (também conhecido como “ENT 8184” ou “MGK 264”) e Verbutin (também conhecido como “MB-599”). Uma discussão relacionada aos sinergistas inseticidas pode ser encontrada, por exemplo, em *The Pesticide Manual*, 13^a Edição, acima citado.

VI. Kits terapêuticos

Esta invenção também é direcionada aos kits que são, por exemplo, adequados para o uso na realização de métodos de tratamento descritos acima. Em geral, um tal kit compreenderá uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma isoxazolina da fórmula (I) e um componente adicional. Os componentes adicionais podem ser, por exemplo, um ou mais do seguinte: uma ferramenta de diagnóstico, instruções para administrar a composição, um dispositivo para administrar a composição, um recipiente que compreende um excipiente ou outro ingrediente ativo a ser misturado ou administrado em combinação com a composição, ou um auxiliador de memória (por exemplo, uma estampa para aderir a um calendário para

lembrar ao dono de um animal das datas de administração de uma dose subsequente da composição).

EXEMPLOS

O seguinte exemplos são meramente ilustrativos e não limitantes ao restante desta divulgação de qualquer maneira. Os números dos composto indicados nesses exemplos se referem aos números dos composto para as estruturas na descrição acima detalhada e reivindicações abaixo.

Exemplo 1. Eficácia dos compostos 10-1 e 11-1 contra pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*).

10 Pulgas adultas (20-30) foram alimentadas em membranas artificiais com sangue reforçado com o Composto 10-1, Composto 11-1, ou um controle positivo (fipronila) em uma concentração de 100, 10, ou 1 ppm. A eficácia da pulga foi avaliada depois de 48 hora de alimentação contínua comparando-se o número de pulgas mortas e danificadas com o número de pulgas alimentadas. A eficácia das pulgas foi 100 de % para o Composto 10-1, Composto 11-1 e fipronila a 100, 10 e 1 ppm.

Exemplo 2. Estudos de animais modelo para o Composto 11-1.

O objetivo destes estudos foi avaliar a eficácia do Composto 11-1 contra vários parasitas. Os parasitas eram:

Artrópoda	Espécies	Família	Nome comum
<i>Insecta</i>	<i>Ctenocephalides felis</i>	<i>Pulicidae</i>	Pulga de gato
<i>Insecta</i>	<i>Cimex lectularius</i>	<i>Cimicidae</i>	Insetos de colchões
<i>Acari</i>	<i>Ornithodoros moubata</i>	<i>Argasidae</i>	Carrapato de frangos
<i>Acari</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<i>Ixodidae</i>	Carrapato marrom de cães
<i>Acari</i>	<i>Myocoptes musculus</i>	<i>Myocoptidae</i>	Acarídeos que roem peles

20 A. Eficácia contra pulgas em camundongos

Os camundongos foram divididos em grupos de três e tratados topicamente com 100 ppm em peso corporal, oralmente com 10 mg/kg em peso corporal, ou subcutaneamente com 10 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1, fipronila (controle positivo), ou nada (controle negativo).

25 Estes camundongos foram sedados e enfeitados com pulgas adultas (*C. felis*)

1, 3, 6 e 24 horas depois do tratamento. As pulgas foram recuperadas dos camundongos depois de aproximadamente 30 minutos de alimentação. A avaliação da inibição de pulgas (% das pulgas mortas e avariadas) foi conduzidas 1 e 24 horas depois de cada infestação. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1
Resultados da Avaliação da Experiência

Eficácia *In vivo* do Composto 11-1 Contra Pulgas em Camundongos

	Tempo de infestação depois do tratamento			
	1 hora	3 horas	6 horas	24 horas
Inibição de pulgas usando a administração oral do Composto 11-1 a 1 hora depois da infestação	43,3 %	44,3 %	17,7 %	37,7 %
Inibição de pulgas usando a administração subcutânea do Composto 11-1 a 1 hora depois da infestação	7,7 %	31,0 %	21,0 %	100 %
Inibição de pulgas usando a administração tópica do Composto 11-1 a hora depois da infestação	0 %	0 %	0 %	2 %
Inibição usando a administração oral do Composto 11-1 a 24 horas depois da infestação	67,7 %	48,7 %	26,7 %	82,0 %
Inibição usando a administração subcutânea do Composto 11-1 a 24 horas depois da infestação	40,0 %	42,3 %	36,7 %	100 %
Inibição usando a administração tópica do Composto 11-1 a 24 horas depois da infestação	97,7 %	99,0 %	81,0 %	93,3 %
Inibição usando a administração oral de fipronila a 1 hora depois da infestação	0-2 %	0-2 %	0-2 %	0-2 %
Inibição usando a administração subcutânea de fipronila a 1 hora depois da infestação	0-2 %	0-2 %	0-2 %	0-2 %
Inibição usando a administração tópica de fipronila a 1 hora depois da infestação	0-2 %	0-2 %	0-2 %	0-2 %
Inibição usando a administração oral de fipronila a 24 horas depois da infestação	3,3 %	12,3 %	6,7 %	7,7 %
Inibição usando a administração subcutânea de fipronila a 24 horas depois da infestação	1,0 %	15,7 %	97,7 %	94,3 %
Inibição usando a administração tópica do fipronila a 24 hora depois da infestação	100 %	94,3 %	100 %	76,7 %
Inibição do controle negativo a 1 hora depois da infestação	Nada detectado	Nada detectado	Nada detectado	Nada detectado
Inibição do controle negativo a 24 horas depois da infestação	Nada detectado	Nada detectado	Nada detectado	Nada detectado

Em geral, com o Composto 11-1, somente poucas pulgas avariadas foram encontradas com relação às pulgas mortas. Com a fipronila, não obstante, as pulgas mortas e danificadas foram em geral encontradas em quantidades iguais. Nenhum efeito colateral foi observado com o Composto 11-1 ou fipronila durante esta experiência.

B. Eficácia contra acarinos em camundongos

Todos os camundongos usados no estudo têm uma presente infestação de acarinos com *M. musculus* que consiste de todos os estágios do parasita com pelo menos uma taxa de infestação média (“++”). Os camundongos foram divididos em grupos de três e tratados topicamente com 100 ppm em peso corporal, oralmente com 10 mg/kg em peso corporal, ou subcutaneamente com 10 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1, fipronila (controle positivo), ou nada (controle negativo). Este tratamento foi depois repetido 7 dias depois. A taxa de infestação por camundongo (“+” = taxa de infestação baixa, “++” = taxa de infestação média, “+++” = taxa de infestação alta) foi avaliada repetidamente nos dias 1, 6, 9, 13 e 23. A eficácia foi definida como a inibição da taxa de infestação de acarídeos nos camundongos tratados com relação ao grupo de controle negativo. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

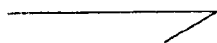


Tabela 2
 Resultados da Avaliação da Experiência
 Eficácia *In vivo* do Composto 11-1 Contra Acarinos em Camundongos

	Dia 0	Dia 1	Dia 6	Dia 9	Dia 13	Dia 23
Infestação depois da administração oral do Composto 11-1	+++ a ++++	a ++ restantes levemente avariados)	++ (acarinos restantes levemente avariados)	2 camundongos: detectado 1 camundongo: + (acarinos restantes avariados)	Nada detectado	Nada detectado
Infestação depois da administração subcutânea do Composto 11-1	+++ a ++++	a ++ restantes levemente avariados)	++ (acarinos restantes levemente avariados)	Nada detectado	Nada detectado	Nada detectado
Infestação depois da administração tópica do Composto 11-1	+++ a ++++	+++ (acarinos restantes levemente avariados)	2 camundongos: detectado 1 camundongo: + (acarinos restantes avariados)	Nada detectado	Nada detectado	Nada detectado
Infestação depois da administração oral de fipronila	+++ a ++++	+++	+++	+++ a +++	+	+
Infestação depois da administração subcutânea de fipronila	+++ a ++++	+++	2 camundongos: + a ++ 1 camundongo: +++	2 camundongos: + a ++ 1 camundongo: +++	+	+ a ++
Infestação depois da administração tópica de fipronila	+++ a ++++	2 camundongos: + a ++ 1 camundongo: +++ (todos os acarinos avariados)	2 camundongos: + a ++ 1 camundongo: +++	2 camundongos: detectado 1 camundongo: + (acarinos restantes avariados)	Nada detectado	Nada detectado
Infestação com controle negativo	+++ a ++++	+++ a +++	+++ a +++	+++ a +++	+++ a +++	+++ a +++

Nenhum efeito colateral foi observado com o Composto 11-1 ou fipronila durante o estudo da eficácia em acarídeos.

C. Eficácia contra carrapatos macios (*argasidae*) e insetos de colchão em porquinhos-da-índia

5 Seis porquinhos-da-índia foram tratados oralmente, subcutaneamente, ou intraperitonealmente com 10 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1 ou fipronila (controle positivo). Os porquinhos-da-índia foram localmente co-infestados com carrapatos macios jovens (*O. moubata*) e insetos de colchões (*C. lectularius*) uma vez antes do tratamento e em pontos
10 de tempo diferentes depois do tratamento entre os dias 2 e 50. Depois carrapatos/insetos de colchões alimentados foram coleados para avaliar a porcentagem de indivíduos mortos por espécie 24 horas depois de cada infestação.

Para os porquinhos-da-índia tratados com o Composto 11-1, os
15 carrapatos e insetos de colchões morreram dentro de 1 a 5 horas depois da infestação até o dia 29 e dentro 8 a 24 horas depois do dia 29. Para os porquinhos-da-índia tratados com fipronila, os carrapatos e insetos de colchões morreram dentro de 1 a 7 horas depois da infestação até o Dia 29 e dentro de 8 a 24 horas depois do dia 29. Os resultados de eficácia com relação
20 aos carrapatos são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3

Resultados para Avaliar a Eficácia *In vivo* da Experiência do Composto 11-1
Contra Carrapatos Macios (*O. moubata*) em Porquinhos-da-Índia

Animal	Tratamento	Observações
1	Administração oral do Composto 11-1	Eficácia de 100 % de foi observada até o Dia 31.
2	Administração subcutânea do Composto 11-1	Eficácia de 100 % de foi observada até o Dia 31. Eficácia de 70 % de foi observada até o Dia 33. Nenhuma eficácia foi detectada após o Dia 33.
3	administração Intraperitoneal do Composto 11-1	Eficácia de 100 % de foi observada até o Dia 31. Nenhuma eficácia foi detectada após o Dia 31.
4	Administração oral de fipronila	Eficácia de 100 % de foi observada até o Dia 50.
5	Administração subcutânea de fipronila	Eficácia de 100 % de foi observada até o Dia 50.
6	administração Intraperitoneal de fipronila	Eficácia de 100 % de foi observada até o Dia 50.

Os resultados da eficácia com ralação aos insetos de colchões são mostrados na Tabela 4

Tabela 4

Resultados para Avaliar a Eficácia da Experiência *In vivo* do Composto 11-1

5

Contra Insetos de colchões (*C. lectularius*) em Porquinhos-da-Índia

Animal	Tratamento	Observações
2	Administração subcutânea do Composto 11-1	Eficácia de 100 % foi observada até o Dia 35. Eficácia de 90 % foi observada até o Dia 40. e Eficácia de 20 % foi observada até o dia 42. Nenhuma eficácia foi detectada após o Dia 42.
3	Administração Intraperitoneal do Composto 11-1	Eficácia de 100 % foi observada até o Dia 33. e Eficácia de 90 % foi observada até o Dia 35. Nenhuma eficácia foi detectada após o Dia 35.
4	Administração oral de fipronila	Eficácia de 100 % foi observada até o Dia 18. Eficácia de 80 to 100 % foi observada até o Dia 33. e Nenhuma eficácia foi detectada através do Dia 46.
5	Administração subcutânea de Fipronila	Eficácia de 90 a 100 % foi observada até o Dia 16. Eficácia de 80 a 100 % foi observada até o Dia 35. Eficácia de 50 % foi observada no Dia 37. e Eficácia de zero a 20 % foi detectada após o Dia 37.
6	Administração Intraperitoneal de fipronila	Eficácia de 100 % foi observada até o Dia 18. Eficácia de 70 to 100 % foi observada até o Dia 31. e Nenhuma eficácia foi detectada através Dia 48.

Nenhum efeito colateral foi observado com o Composto 11-1 ou fipronila durante este estudo. Embora os porquinhos-da-índia oralmente tratados com o Composto 11-1 (isto é, Animal Nº 1) morreram depois Dia 31, sua morte não teve sintomas clínicos e não foram considerados relacionados com o tratamento, dado que esta ocorreu muito depois do tratamento.

10

D. Eficácia contra carrapatos duros (ixodida) em Porquinhos-da-Índia

Porquinhos-da-Índia foram divididos em grupos de três. Cada grupo foi submetido a um dos seguintes tratamentos com o Composto 11-1, fipronila (controle positivo), ou nenhum (controle negativo):

15

Estudo 1:

100 ppm em peso corporal de administração tópica por imersão do animal

10 mg/kg em peso corporal de administração oral

20

10 mg/kg em peso corporal de administração subcutânea

Sem tratamento (controle negativo)

Estudo 2:

25 ppm em peso corporal de administração tópica pela imersão do animal

5 2,5 mg/kg em peso corporal de administração oral

2,5 mg/kg em peso corporal de administração subcutânea

Nenhum tratamento (controle negativo)

Um dia antes do tratamento, todos os Porquinhos-da-Índia foram infestados com 100 carrapatos duros jovens vivos (carrapatos marrons de cães, *R. sanguineus*). As ninfas entupidas com sangue, separadas foram contadas (eN) do Dia 4 ao Dia 8 para calcular a eficácia dos tratamentos de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{A eficácia nas ninfas entupidas (\%)} = \frac{(\sum \text{eN Grupo de Controle} - \sum \text{eN Grupo de Tratamento})}{\sum \text{eN Grupo de Controle}}$$

Além disso, os carrapatos coletados foram avaliados quanto à ecdise na etapa seguinte.

15 No primeiro estudo, 32 ninfas de *R. sanguineus* entupidas foram coletadas de animais do grupo de controle negativo não tratado. E no segundo estudo, 75 ninfas de *R. sanguineus entupidas* foram coletadas a partir dos animais do grupo de controle negativo não tratado. A ecdise na etapa seguinte foi observada quanto os grupos de controle negativo de ambos os estudos. Ao contrário, nenhuma ninfa foi coletada a partir de qualquer um dos grupos tratados com o Composto 11-1 ou fipronila no estudo. Deste modo, a inibição das ninfas entupidas tanto para o Composto 11-1 quanto para fipronila foi de 100 %. Nenhum efeito colateral foi observado com o Composto 11-1 ou fipronila durante o estudo.

25 Exemplo 3. Eficácia de várias isoxazolinias contra pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*) em camundongos.

Nesta experiência, os camundongos foram aleatoriamente designados a um grupo de tratamento ou um grupo de controle negativo (não

tratado). Cada grupo consistiu de três camundongos. Os camundongos no grupo de tratamento foram oralmente administrados com 20 mg/kg em peso corporal de várias isoxazolinias dissolvidas em 7 % de pré-mistura de DMF e 93 % de água purificada (*aqua ad injectabilia*). O volume de aplicação destes tratamentos foi de 0,01 ml/g em peso corporal. Uma hora depois do tratamento, cada camundongo foi sedado e em geral infestado (corpo todo) com 30 pulgas adultas vivas (*C. fells*). Para obter isso, os camundongos sedados foram colocados em um jarro de infestação e as pulgas foram colocadas diretamente na pele. Após aproximadamente 30 minutos de alimentação, as pulgas foram recuperadas dos camundongos. As avaliações quanto a inibição e mortalidade foram conduzidas 1 hora, 24 horas e 48 horas depois de cada infestação. A eficácia foi calculada como a porcentagem de pulgas inibidas nos grupos de tratamento com relação ao grupo de controle negativo.

$$\text{Eficácia das pulgas} = \frac{(M_c - M_t)}{M_c} \times 100$$

Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 5. Todos os tratamentos mostrados na Tabela 5 foram bem tolerados pelos camundongos.

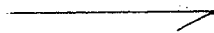


Tabela 5

Resultados para a avaliação experimental da Eficácia *In vivo* de várias isoxazolininas contra pulgas em Camundongos

Tempo depois da infestação	Compostos que apresentam inibição < 10 %	Compostos mostrando 10 % ≤ inibição < 30 %	Compostos mostrando 30 % ≤ inibição < 60 %	Compostos mostrando 60 % ≤ inibição < 90 %	Compostos mostrando inibição ≥ 90 %
1 hora	5-15 (0 %), 5-19 (0 %), 5-52 (0 %), 5-53 (0 %), 5-47 (0 %), 5-54 (0 %), 5-16 (0 %), 5-48 (0 %), 5-21 (0 %), 5-22 (0 %), 5-23 (0 %), 5-49 (0 %), 5-24 (0 %), 5-25 (0 %), 5-55 (0 %), 5-29 (0 %), 5-26 (0 %), 5-43 (0 %), 5-44 (0 %), 5-51 (0 %), 5-56 (0 %), 5-45 (0 %), 5-17 (0 %), 5-46 (0 %), 5-31 (0 %), 5-18 (0 %), 5-32 (0 %), 5-57 (0 %), 5-33 (0 %), 5-35 (0 %), 5-40 (0 %), 5-41 (0 %), 5-28 (1,1 %), 5-30 (2,2 %), 5-34 (2,3 %), 5-38 (2,3 %), X-1 (4,3 %), 5-20 (4,4 %), 5-14 (4,4 %), 5-42 (5,5 %), 5-37 (7,7 %), e 11-IR (0 %)	5-62 (10 %), 5-58 (11,1 %), 5-27 (12,2 %), 5-39 (13,3 %), 5-13 (16,7 %), 5-59 (18,8 %), 5-61 (21,1 %), 5-60 (26,6 %), e 5-50 (27,7 %)	5-63 (30 %), 5-36 (45,7 %), 5-64 (50 %), e 5-65 (58,8 %)	10-1 (63,3 %), 5-68 (75,5 %), 66 (77,8 %), 11-1 (78,9 %), e 5-67 (80 %)	5-14-1 (97,8 %) e 17-1 (100 %)
24 horas	11-IR (0 %)	5-14 (13,3 %) e 5-13 (18,9 %)	5-15 (31,1 %), 5-17 (36,7 %), (46,7 %) e 5-18 (54,4 %)	165-31 (65,6 %), 5-30 (67,8 %), 29 (68,9 %), 5-32 (70 %), (70 %), 5-27 (72,2 %), 5-21 (75,6 %), 5-25 (75,6 %), 5-44 (75,6 %), 5-26 (77,8 %), 5-62 (81,1 %), 53 (82,2 %), 5-22 (82,2 %), (84,4 %), 5-46 (85,6 %), (85,6 %), 5-57 (86,7 %), (87,8 %), e 5-56 (87,8 %)	5-5-19 (90 %), 5-48 (91,1 %), 5-55 (92,2 %), 5-43 (92,2 %), 5-45 (92,2 %), 5-41 (94,3 %), 5-59 (94,4 %), 5-47 (95,6 %), 5-61 (95,6 %), 5-50 (95,6 %), 5-34 (96,6 %), 10-1 (95,6 %), 5-49 (96,7 %), (96,7 %), 5-20 (96,7 %), (96,7 %), 11-1 (96,7 %), 5-5197,8 (97,8 %), 5-54 (98,9 %), 5-37 (99 %), (5-39 (99 %), 5-36 (99 %), 5-33

Tempo depois da infestação	Compostos que apresentam inibição < 10 %	Compostos mostrando 10 % ≤ inibição < 30 %	Compostos mostrando 30 % ≤ inibição < 60 %	Compostos mostrando 60 % ≤ inibição < 90 %	Compostos mostrando inibição ≥ 90 %
48 horas	11-1R (0 %)	5-13 (18,9 %) e 5-14 (22,2 %)	5-15 (36,7 %), 5-17 (41,1 %), 5-16 (54,4 %) e 5-18 (54,4 %)	5-31 (65,6 %), 5-29 (68,9 %), 30 (68,9 %), 5-32 (71,1 %), 5-28 (71,1 %), 5-21 (77,8 %), 5-26 (77,8 %), 5-44 (78,9 %), 5-62 (81,1 %), 5-22 (83,3 %), 5-25 (84,4 %), 5-27 (84,4 %), 5-40 (85,6 %), 5-24 (86,7 %), 5-46 (86,7 %), 5-57 (87,7 %), e 5-56 (88,9 %)	5-45-53 (91,1 %), 5-48 (91,1 %), 5-43 (92,2 %), 5-55 (93,3 %), 5-45 (93,3 %), 5-26 (93,3 %), 5-65 (94,4 %), 5-23 (94,4 %), 5-41 (95,6 %), 5-25-59 (95,6 %), 5-68 (96,6 %), 5-52 (96,7 %), 5-47 (96,7 %), 5-60 (96,7 %), 5-38 (97,7 %), 5-49 (97,8 %), 5-51 (97,8 %), 5-20 (97,8 %), 5-61 (97,8 %), 5-64 (97,8 %), 10-1 (97,8 %), 11-1 (97,8 %), 5-63 (99 %), 5-36 (99 %), 5-54 (100 (100 %), 5-33 (100 %), 5-35 (100 %), 5-42 (100 %), 5-37 (100 %), 5-58 (100 %), 5-50 (100 %), 5-66 (100 (100 %), 5-67 (100 %), 17-1 (100 %), 14-1 (100 %), e X-1 (100 %)

Exemplo 4. Eficácia de várias isoxazolininas contra carrapatos marrons de cães (*Rhipicephalus sanguineus*) em Porquinhos-da-Índia.

Nesta experiência, os porquinhos-da-índia aleatoriamente foram designados a um grupo de tratamento ou um grupo de controle negativo (não tratado). Cada grupo consistiu de três Porquinhos-da-Índia. No dia Zero, cada porquinho-da-índia foi infestado com 100 ninfas vivas de *R. sanguineus*. No Dia 1, os Porquinhos-da-Índia nos grupos de tratamento foram oralmente administrados com 10 mg/kg em peso corporal de várias isoxazolininas dissolvidas em 7 % de pré-mistura de DMF e 93 % de água purificada (*aqua ad injectabilia*). As ninfas entupidas separadas foram contadas (eN) do Dia 4 ao Dia 8 para calcular a eficácia das isoxazolininas de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{A eficácia nas ninfas entupidas (\%)} = \frac{(\sum \text{eN Grupo de Controle} - \sum \text{eN Grupo de Tratamento})}{\sum \text{eN Grupo de Controle}}$$

Além disso, os carrapatos coletados foram avaliados quanto à ecclise na etapa seguinte. Os resultados da eficácia são mostrados na Tabela 6. Nenhum efeito colateral foi observado com qualquer um dos compostos na Tabela 6 durante o estudo.

Tabela 6

Resultados para a Avaliação Experimental da Eficácia *In vivo* das Várias isoxazolininas contra Carrapatos marrons de cães em Porquinhos-da-Índia

Compostos mostrando inibição < 10 %	5-43 (0 %) e 5-45 (0 %)
Compostos mostrando 10 % ≤ inibição < 30 %	5-44 (15,6 %), 5-42 (16,5 %), 5-14 (22,4 %), e 5-46 (26,4 %)
Compostos mostrando 30 % ≤ inibição < 60 %	5-50 (32,3 %), 5-47 (58,5 %) 5-48 (36,5 %), 5-51 (52,1 %), 5-49 (54,2 %), e 5-47 (58,5 %)
Compostos mostrando 60 % ≤ inibição < 90 %	5-57 (71,9 %), 5-65 (79,2 %), 5-56 (76,0 %), 5-63 (85,3 %), 5-53 (76,4 %), 5-60 e 5-62 (88,5 %) (78,9 %), 5-65 (79,2), 5-63 (85,3 %) e 5-62 (88,5 %)
Compostos mostrando inibição ≥ 90 %	5-52 (93,4 %), 5-58 (100 %), (100 %), 5-67 14-1 (100 %) 5-55 (94,8 %), 5-59 (96,3 %), 5-54 (100 %), 5-61 (100 %), 5-64 (100 %), 5-68 (100 %), 5-66 (100 %), 10-1 (100 %), 11-1 (100 %), e 14-1 (100%)

(*C. felis*) e carrapatos marrons de cães (*R. sanguineus*) em cães.

No Dia Zero, um grupo de 4 beagles foi tratado oralmente com cápsulas de gelatina contendo 20 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1. Um outra grupo de 4 beagles foi tratado topicamente lavando-se com 2 L de solução contendo 200 ppm em peso corporal do Composto 11-1 dissolvido em uma pré-mistura de DMF/água de torneira (1:100, com base em volume). Finalmente, um grupo de 3 beagles restantes não tratados como o controle negativo. Dois dias antes tratamento no Dia Zero, todos os beagles foram cada um infestados com aproximadamente 80 pulgas adultas não alimentadas (*C. felis*) e aproximadamente 60 carrapatos adultos não alimentados (*R. sanguineus*). A carga de parasita de cada beagle foi avaliada no Dia 2 (aproximadamente 48 horas depois do tratamento) removendo-se e contando-se as pulgas e carrapatos. As Pulgas e carrapatos foram classificados de acordo com a vitalidade (pulgas: mortas ou vivas; carrapatos: mortos ou vivos e entupidos ou não entupidos). A eficácia foi calculada a partir do número médio das pulgas e carrapatos vivos nos grupos tratados (Mt) com relação ao número médio de pulgas e carrapatos vivos nos grupos de controle não tratados (Mc) usando a seguinte fórmula:

$$\text{eficácia em pulga/carrapato} = \frac{(\text{Mc} - \text{Mt})}{\text{Mc}} \times 100$$

O composto 11-1 apresentou uma eficácia em pulgas e carrapatos de 100 % depois do tratamento oral e tópico. Nenhum efeito colateral foi observado durante este estudo.

Exemplo 6. Outro estudo de eficácia do Composto 11-1 contra pulgas de gato (*C. felis*) e carrapatos marrons de cães (*R. sanguineus*) em cães.

Os beagles foram aleatoriamente designados a 5 grupos de tratamento de 4 animais cada um e um grupo de controle não tratado de 3 animais. Os cães nos grupos de tratamento foram tratados no dia zero como

mostrado na Tabela 7:

Tabela 7

Grupos de Tratamento para o Estudo da Eficácia do Composto 11-1 Contra Pulgas de gato (*C. felis*) e Carrapatos marrons de cães (*R. sanguineus*) em

5

Beagles

Grupo	Tratamento
A	1 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1 na forma de um tablete para administração oral. A composição foi de 13,33 % de Composto 11-1; 3,29 % monodrato de lactose (Granulac 200); 0,01 % de lauril sulfato de sódio; 0,90 % de Povidona 25; 0,15 % de água; 40,98 % de monodrato de lactose (Flowlac 100); 33,33 % amido de milho; 3,00 % de sílica coloidal anidra; 4,00 % de amido glicolato de sódio; e 1,00 % de estearato de magnésio.
B	1 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1 na forma de uma solução injetável para administração subcutânea. 1 ml da composição continha 20 mg do composto 11-1; 0,4 ml de sulfóxido de dimetila; 0,24 ml de propileno glicol; e lactato de etila suficiente para trazer o volume total até 1 ml.
C	1 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1 na forma de uma solução tópica para administração sob o local (a solução incluiu um intensificador de absorção). 1 ml da composição continha 20 mg do Composto 11-1; 0,35 ml de sulfóxido de dimetila; e éter de dipropileno glicol monometílico suficiente para trazer o volume total para 1 ml.
D	1 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1 na forma de uma solução tópica para administração sob o local (a solução incluiu um intensificador de absorção e agente de difusão). 1 ml da composição continha 20 mg do Composto 11-1; 0,35 ml de sulfóxido de dimetila; 0,1 ml de miritato de isopropila; e éter de dipropileno glicol monometílico suficiente para trazer o volume total para 1 ml.
E	1 mg/kg em peso corporal do Composto 11-1 na forma de uma solução tópica para administração sob o local. 1 ml da composição continha 20 mg do Composto 11-1; e lactato de etila suficiente para trazer o volume total para 1 ml.
F	Nenhum (controle negativo)

Os cães foram infestados com aproximadamente 80 pulgas (*C. felis*) e 60 carrapatos (*R. sanguineus*) nos dias 2, 7, 14, 21, 28, 35, 42 e 49. As pulgas e os carrapatos foram contados no Dia 2 (aproximadamente 48 horas depois do tratamento), assim como nos Dias 9, 16, 23, 30, 37, 44 e 51 (aproximadamente 48 horas depois de cada pós-tratamento e re-infestação) para avaliar a atividade inseticida e acaricida nos grupos tratados. No Grupo B, uma infestação adicional de pulgas e carrapatos foi conduzida no Dia 56, com uma respectiva contagem de pulgas e carrapatos no Dia 58. Além disso, para as contagens de pulgas e carrapatos, as amostras de sangue foram coletadas antes dos tratamentos, assim como aproximadamente 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas e 72 horas depois o tratamento no Dia Zero e depois uma vez em cada um dos Dias 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 e 56. A concentração

10

15

do Composto 11-1 no plasma sanguíneo foi analisada por HPLC/MS/MS. O LOQ deste método foi de 5 ng/ml. A Tabela 8 mostra as eficácias em carrapatos observadas:

Tabela 8

5 Eficácias de Vários Tratamentos com o Composto 11-1 Contra Carrapatos Marrons de Cães (*R. sanguineus*) em Beagles

Grupo	Dia 2	Dia 9	Dia 16	Dia 23	Dia 30	Dia 37	Dia 44	Dia 51	Dia 58
A	99,4	99,3	98,3	98,2	98,9	94,6	82,0	82,0	
B	100	99,3	100	98,8	99,5	98,8	95,1	88,8	74,0
C	81,9	98,7	94,8	98,2	96,2	87,0	76,5	55,3	
D	83,1	96,1	98,3	98,2	96,2	94,1	73,8	63,4	
E	70,6	90,2	95,9	91,5	97,8	89,2	79,8	59,6	
F	0	0	0	0	0	0	0	0	

A Tabela 9 mostra as eficácias em pulgas observadas:

Tabela 9

10 Eficácias de Vários Tratamentos com o Composto 11-1 Contra Pulgas de Gato (*C. felis*) em Beagles

Grupo	Dia 2	Dia 9	Dia 16	Dia 23	Dia 30	Dia 37	Dia 44	Dia 51	Dia 58
A	100	100	100	100	100	99,6	100	100	
B	100	100	100	100	99,6	100	100	100	99,7
C	100	100	100	100	100	100	100	100	
D	100	100	100	100	100	100	100	100	
E	100	100	100	100	100	100	100	100	
F	0	0	0	0	0	0	0	0	

A concentração plasmática média observada do Composto 11-1 sobre a duração do estudo é mostrada na Figura 1. Na Figura 1, os dados “PO” se referem ao Grupo A, os dados “SC” se referem ao Grupo B, os dados “TOP W/ ENH” se referem ao Grupo C, os dados “TOP W/ENH e DIFUSÃO” se referem ao Grupo D e os dados “TOP W/LACTATO DE ETILA” se referem ao Grupo E. Os dados para o Grupo F (o controle) não foram incluídos na Figura 1, dado que o Composto 11-1 não foi administrado a este grupo.

Exemplo 7. Isolamento dos enantiômeros R e S do Composto 11-1.

O Composto 11-1 (260 mg) foi dissolvido em uma mistura de

1:1 de n-hexano/etanol (13 ml) a 40° C. 80 % desta solução foi separada em alíquotas de 400 µl em um sistema cromatográfico líquido semi-preparativo equipado com uma coluna Diacel Quiralpak® AD-H com 250 mm de comprimento de coluna, 10 mm de diâmetro e 5 µm de tamanho de partícula.

5 A fase móvel consistiu de uma mistura de 8:2 de n-hexano/etanol. Uma taxa de fluxo de 4 ml/min foi usada. As frações quirais de ambos enantiômeros foram coletadas e evaporadas no vácuo. A pureza das frações reunidas foi controlada através da cromatografia quiral analítica usando uma coluna Diacel Quiralpak® AD-H (250 x 4,6 mm, 5 µm) e detecção UV a 254 nm.

10 Para ambos enantiômeros, uma pureza de mais do que 99 % foi determinada. Esta técnica produziu 88 mg do Composto 17-1 (o enantiômero S), que tinha uma rotação ótica de $[\alpha]_D^{23} +63,97^\circ$ (etanol, c = 2,97 mg/ml); e 80 mg do Composto 11-1R (o enantiômero R), que tinha uma rotação ótica de $[\alpha]_D^{23} - 61,07^\circ$ (etanol, c = 3,93 mg/ml).

15 As palavras “compreendem”, “compreende” e “que compreende” devem ser interpretadas inclusivamente ao invés de exclusivamente. Esta interpretação é intencionada ser a mesma como a interpretação que a estas palavras são dadas sob a Lei de Patentes dos Estados Unidos.

20 O termo “farmaceuticamente aceitáveis” é usado de modo adjetivo para significar que o substantivo modificado é apropriado para o uso em um produto farmacêutico. Quando é usado, por exemplo, para descrever um sal, excipiente, ou solvato, este caracteriza o sal, excipientes, ou solvatos como sendo compatíveis com os outros ingredientes da composição e não

25 deletérios ao animal receptor intencionado ao grau que os efeitos deletérios excede em valor os benefícios do sal, excipiente, ou solvato.

Todas as referências aqui citadas são incorporadas por referência nesta patente.

A descrição acima detalhada das formas de realização

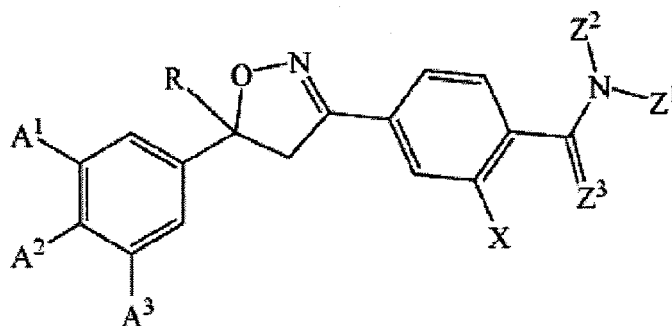
preferidas é somente intencionada informar outras pessoas habilitadas na técnica com a invenção, seus princípios e sua aplicação prática de modo que outras pessoas habilitadas na técnica possam adaptar e aplicar a invenção em suas numerosas formas, ao passo que podem ser melhor adequadas às

5 necessidades de um uso particular. Esta invenção, portanto, não é limitada às formas de realização acima e pode ser modificada de várias maneiras.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de isoxazolina, um sal de isoxazolina, ou um solvato de isoxazolina ou sal ao animal;

a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula(I):



(I);

5 um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de halogênio e halometila;

um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

10 A^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

R é halometila;

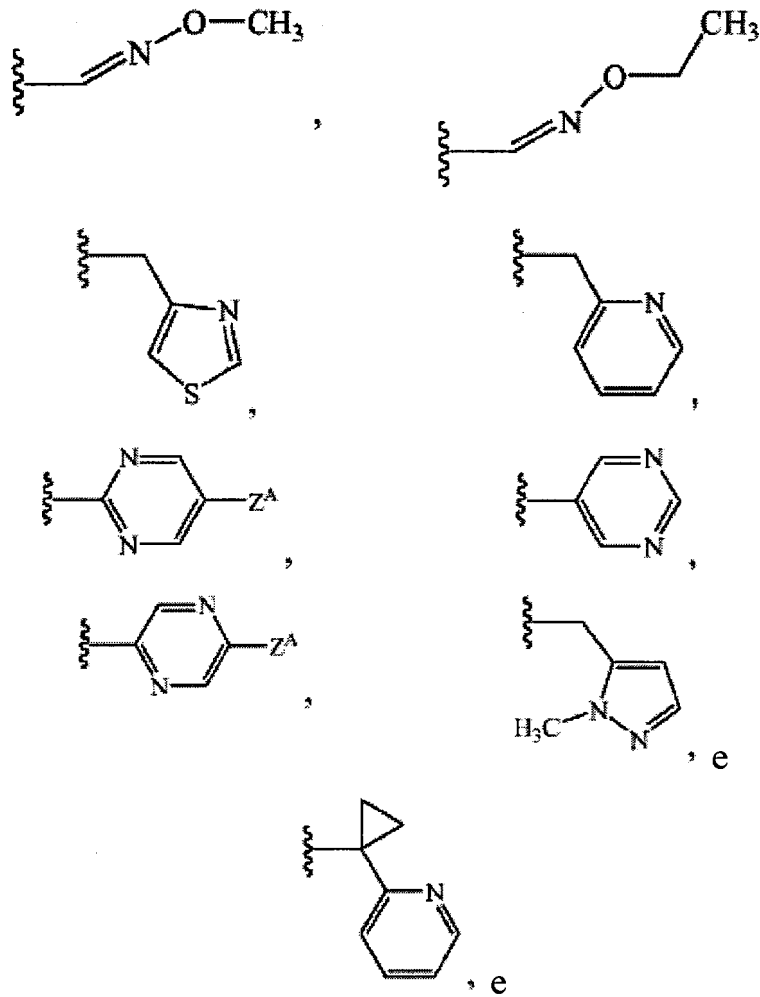
X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, metila, halometila, etila e haloetila;

Ao passo que para Z^1 e Z^2 ;

15 Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

20 Z^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutyla, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonil-metila, haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilaminocarbonil-metila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, propilamino-carbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonil-metila, haloetil-

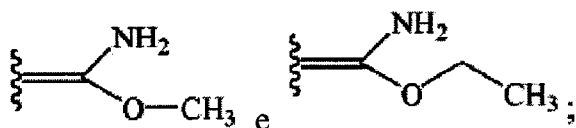
aminocarbonilciclopropila,



Z^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, propil-carbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila, aminocarbonila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, di-metoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilmetila e haloetilaminocarboniletila, exceto que:

quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropil-carbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila e amino carbonila; ou

Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:



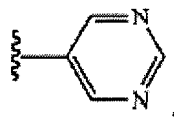
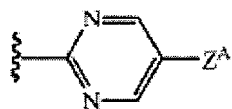
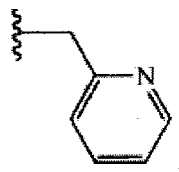
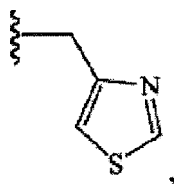
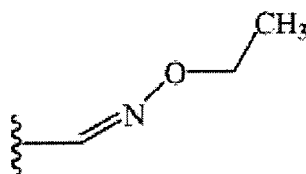
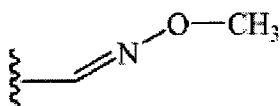
Z^3 é selecionado do grupo que consiste de O e S; e

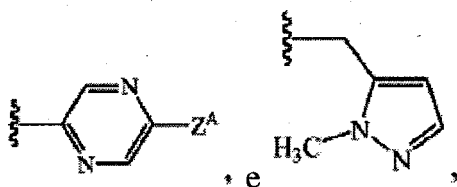
Z^A é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e ciano, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para controlar a infestação ectoparasítica em um animal.

5 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que como para Z^1 e Z^2 :

Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

Z^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, etil-aminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinil-aminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonil-metila, haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilaminocarbonil-metila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, propilaminocarbonilmetila, 10 ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonilmetila, haloetil-aminocarbonilciclopropila,

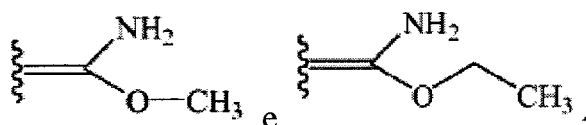




Z^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, propil-carbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila, aminocarbonila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilmetila e haloetilaminocarboniletila, exceto que:

quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropil-carbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila e amino carbonila; ou

Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:



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

A^1 é selecionado do grupo que consiste de cloro, bromo e trifluorometila;

A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, cloro e flúor;

A^3 é selecionado do grupo que consiste de cloro, bromo e trifluorometila;

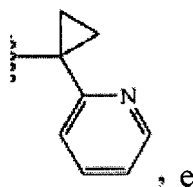
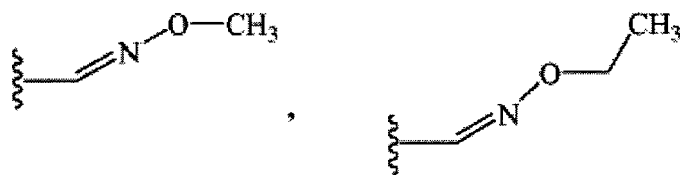
R é selecionado do grupo que consiste de monoclorometila, trifluorometila, e monocloro-difluoro-metila;

X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, bromo, iodo, cloro, metila, etila e trifluorometila;

Ao passo que para Z^1 e Z^2 :

Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, 2,2,2-trifluoroetila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoro-etóxi)-metila, isopropoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetóxi-etila, (2-propinil)-aminocarbonilmetila, N-fenil-N-metilamino, (2,2,2-tri-fluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil]-etila, tetraidrofurila, metilaminocarbonilmetila, (N,N-dimetil-amino)-carbonilmetila, isopropilaminocarbonilmetila, ciclopropilamino-carbonilmetila, (2-propenil)-aminocarbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilciclopropila, (2-fluoroetil)-aminocarbonilmetila, (2-cloroetil)-aminocarbonilmetila, 1-(etilaminocarbonil)-etila,

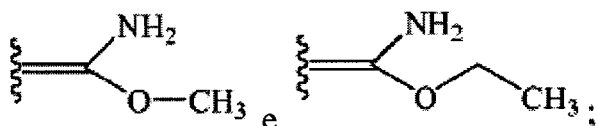


Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila,

metoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila e metoximetilcarbonila, exceto que:

quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metoxicarbonila e aminocarbonila; ou

5 Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:

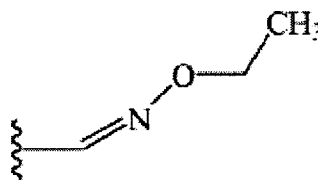
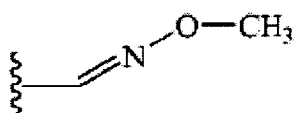


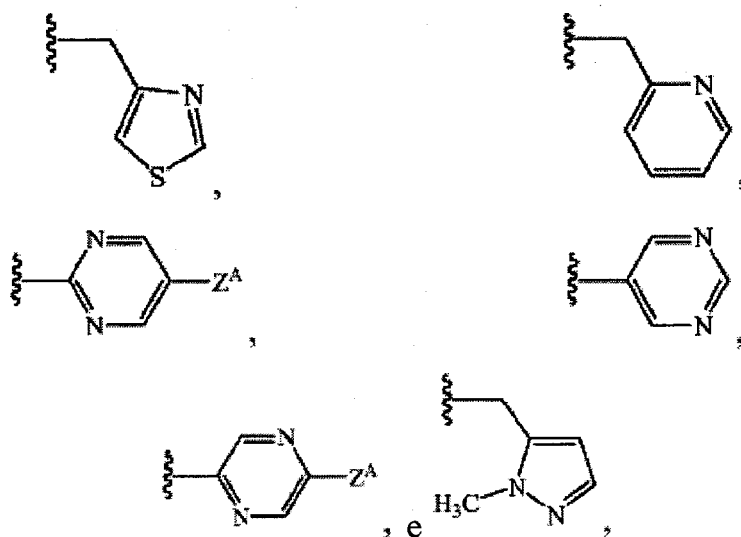
Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, bromo, cloro e ciano.

10 4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que como para Z^1 e Z^2 :

Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

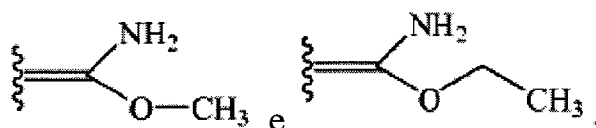
15 Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, 2,2,2-trifluoroetila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoro-etóxi)-metila, isopropoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetóxi-etila, (2-propinil)-aminocarbonilmetila, N-fenil-N-metilamino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonil]-etila, tetraidrofurila, metilaminocarbonilmetila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, isopropilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonil-metila, (2-propenil)-aminocarbonilmetila, (2,2,2-trifluoroetil)-amino-carbonilciclopropila, (2-
20 fluoroetil)-amino carbonilmetila, (2-cloroetil)-aminocarbonilmetila, 1-(etilaminocarbonil)-etila,



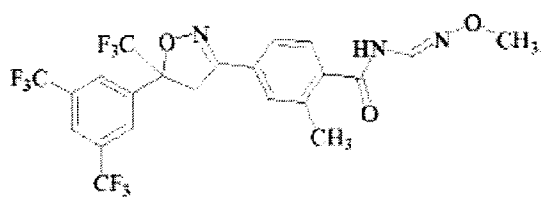


Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila e metoximetilcarbonila, exceto que:

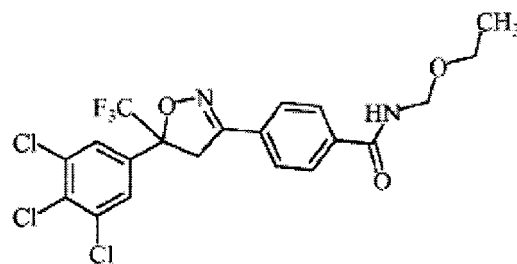
quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metoxicarbonila e amino carbonila; ou Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:



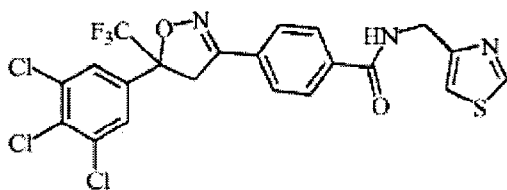
5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina é selecionada do grupo que consiste de:



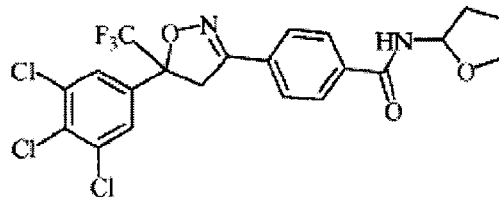
(5-1),



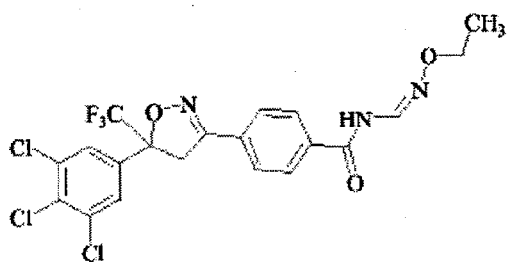
(5-2),



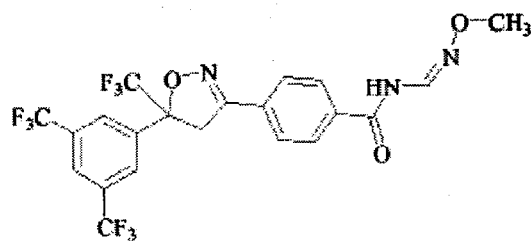
(5-3),



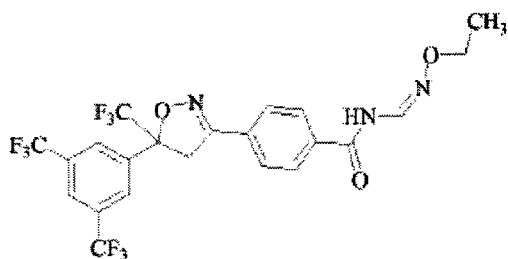
(5-4),



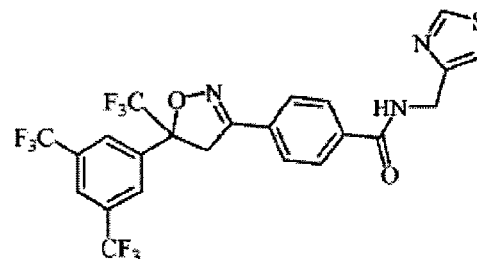
(5-5),



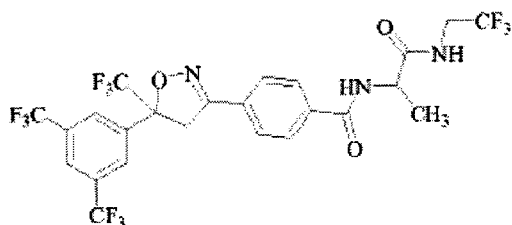
(5-6),



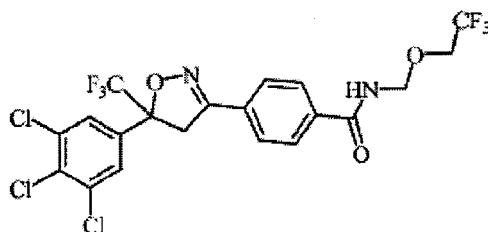
(5-7),



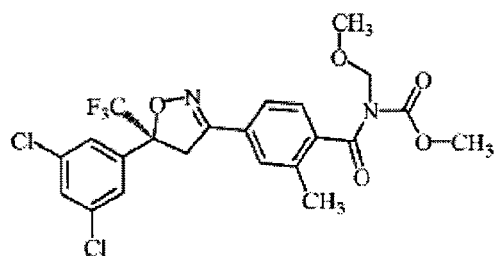
(5-8),



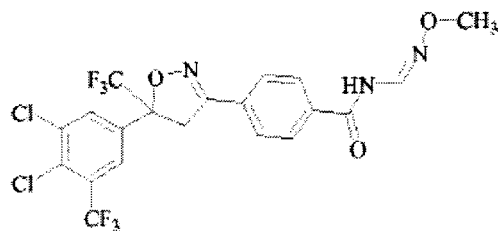
(5-9),



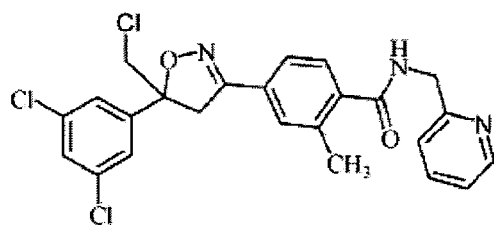
(5-10),



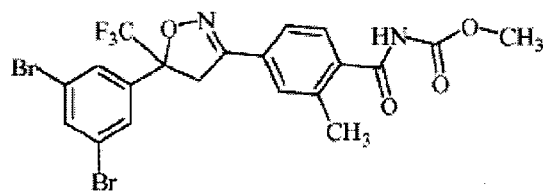
(5-11),



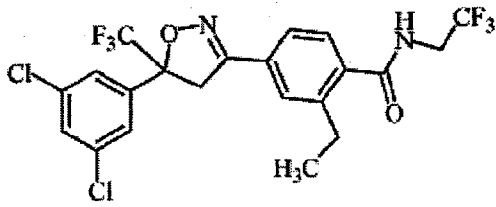
(5-12),



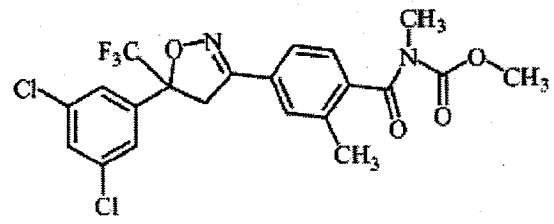
(5-13),



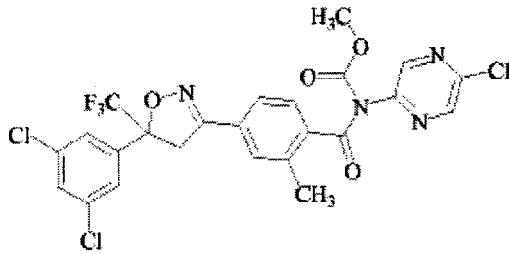
(5-14),



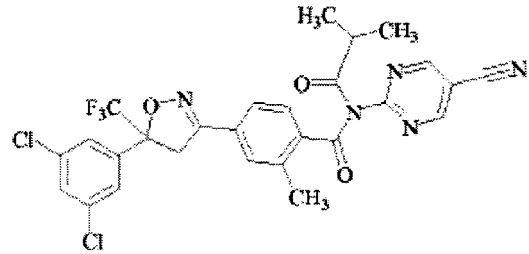
(5-15),



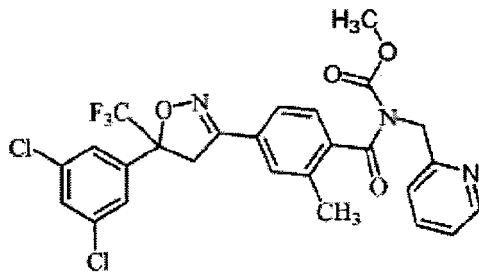
(5-16),



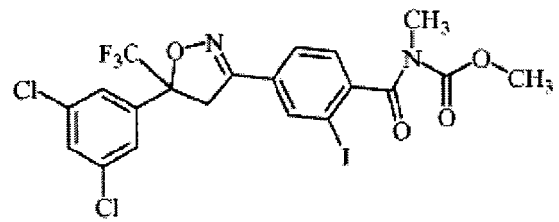
(5-17),



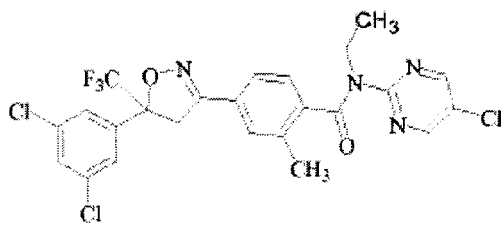
(5-18),



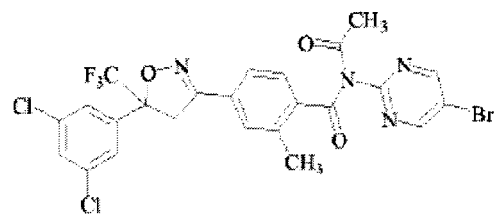
(5-19),



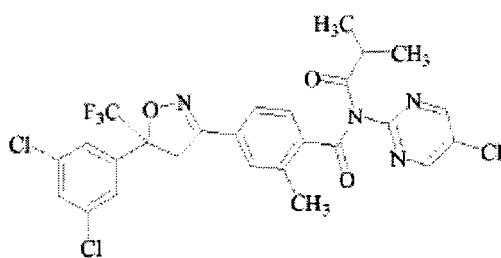
(5-20),



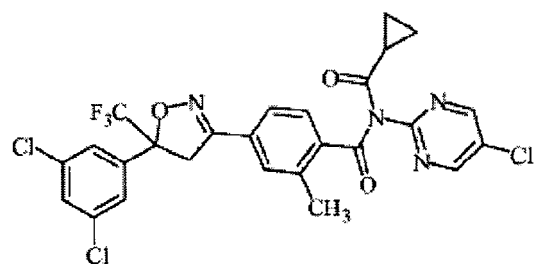
(5-21),



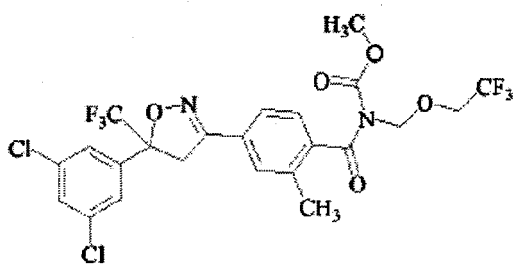
(5-22),



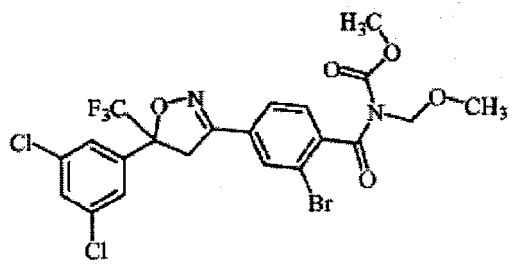
(5-23),



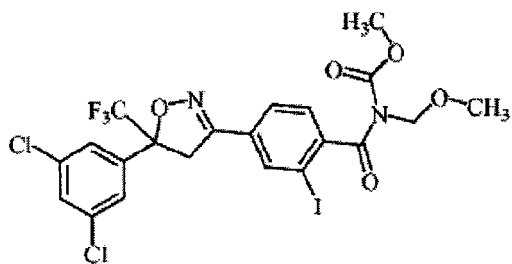
(5-24),



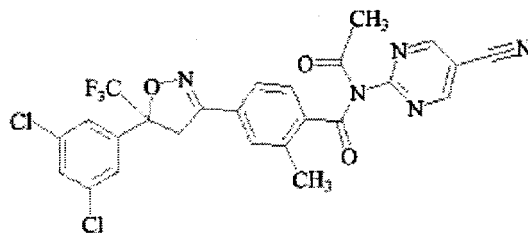
(5-25),



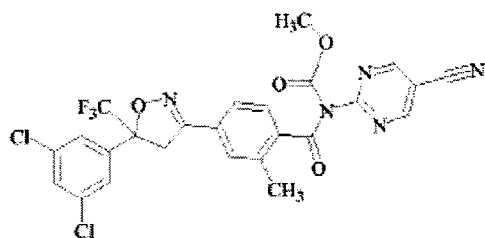
(5-26),



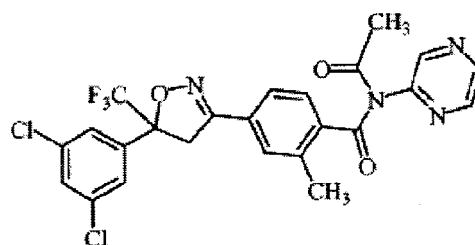
(5-29),



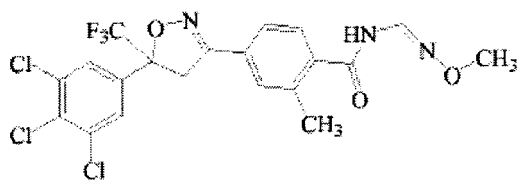
(5-30),



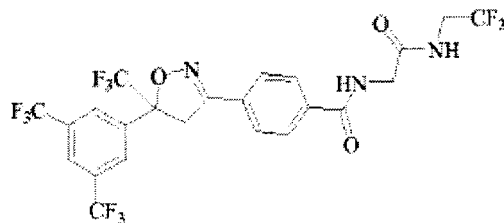
(5-31),



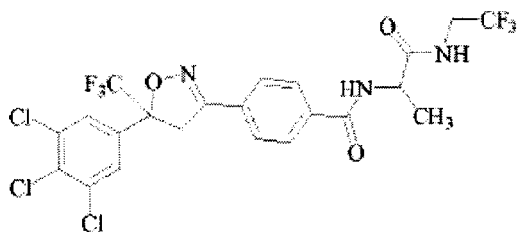
(5-32),



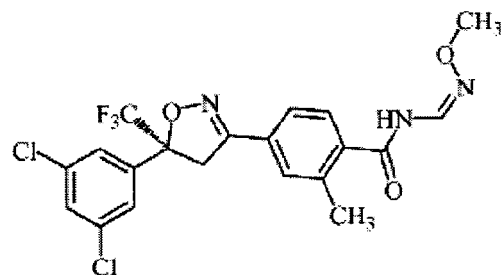
(5-33),



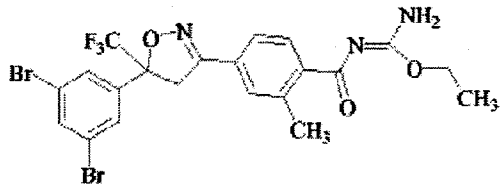
(5-34),



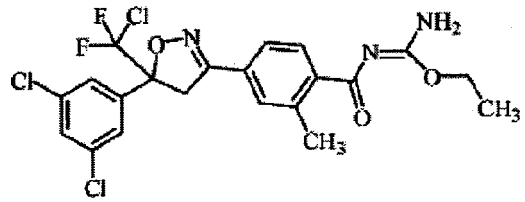
(5-35),



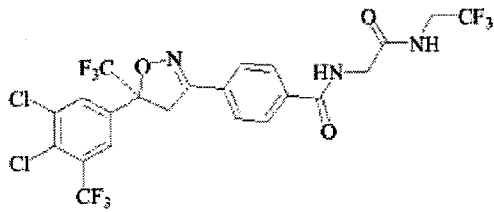
(5-36),



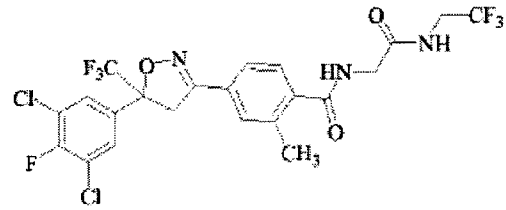
(5-37),



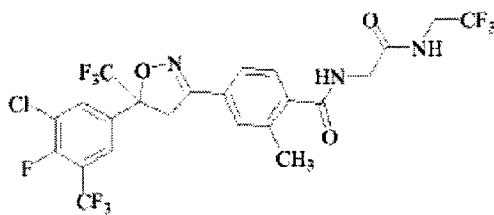
(5-38),



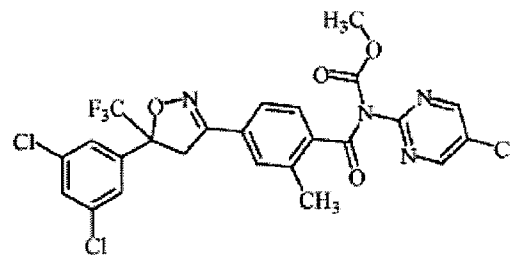
(5-39),



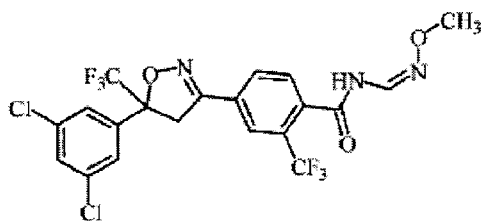
(5-40),



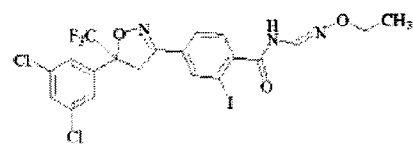
(5-41),



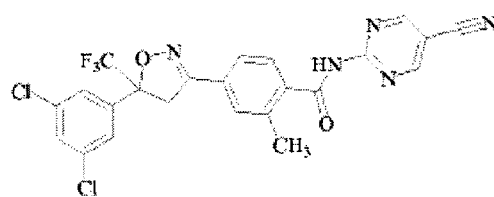
(5-42),



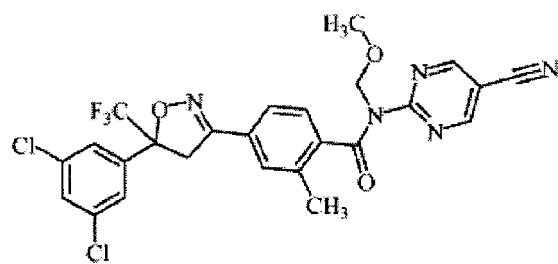
(5-43),



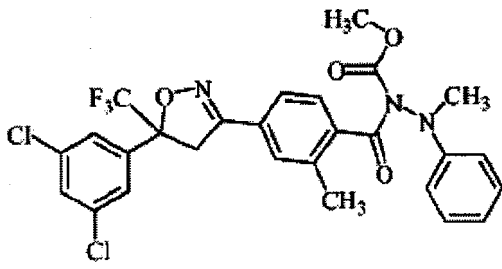
(5-44),



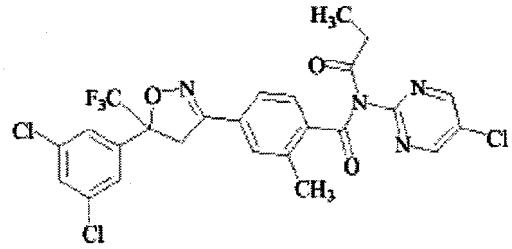
(5-45),



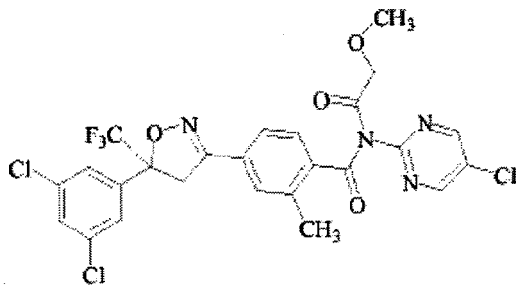
(5-46),



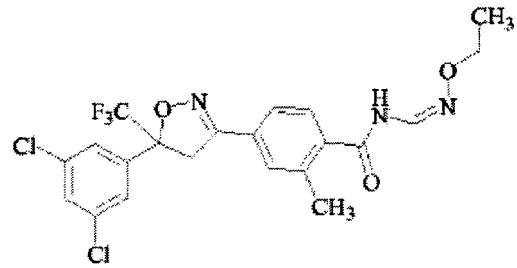
(5-47),



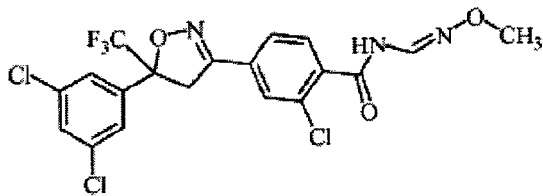
(5-48),



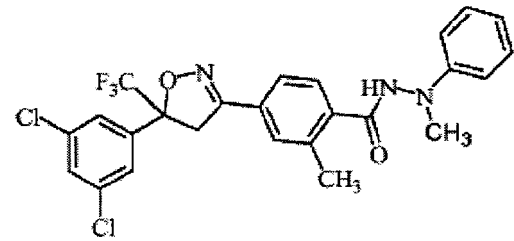
(5-49),



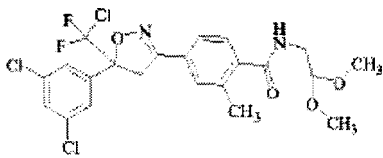
(5-50),



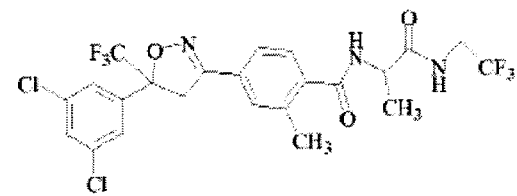
(5-51),



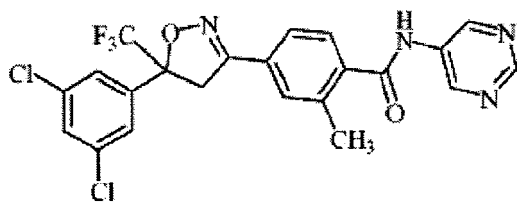
(5-52),



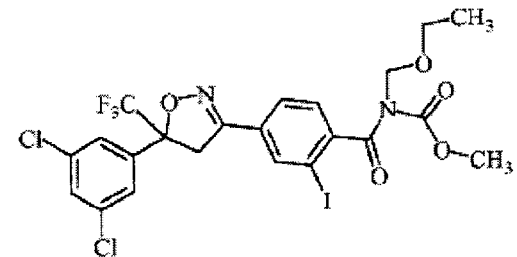
(5-53),



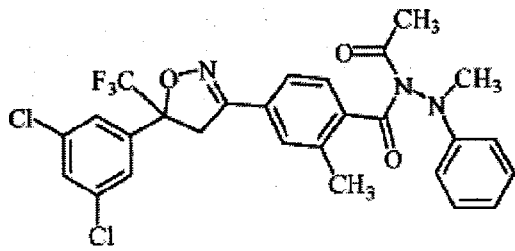
(5-54),



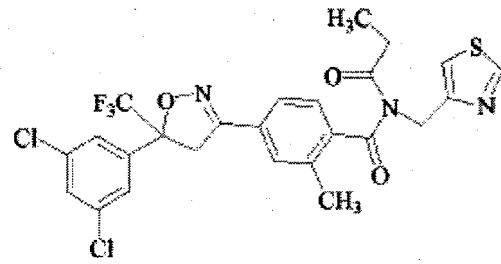
(5-55),



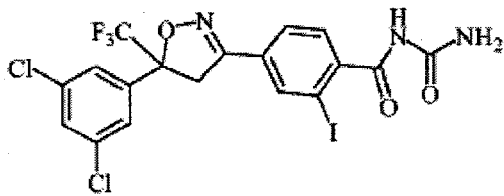
(5-56),



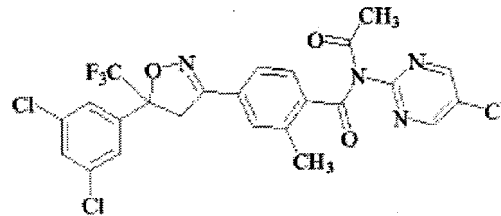
(5-57),



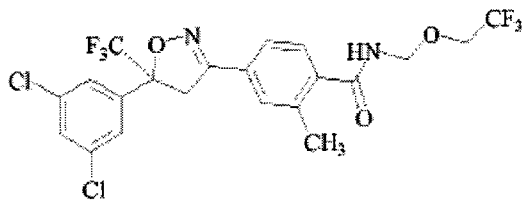
(5-58),



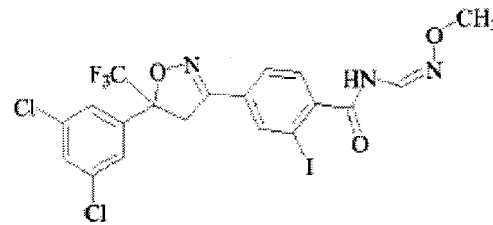
(5-59),



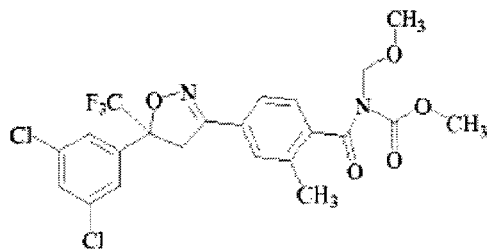
(5-60),



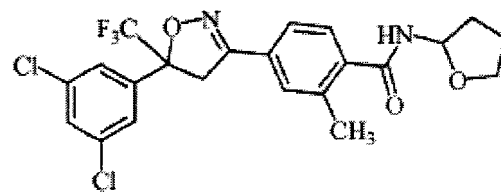
(5-61),



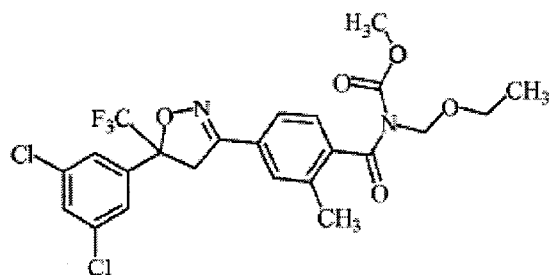
(5-62),



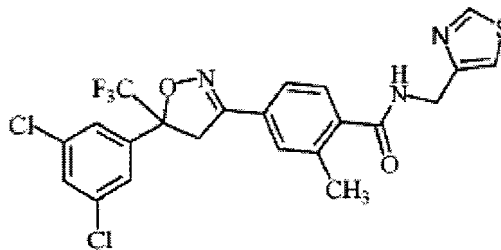
(5-63),



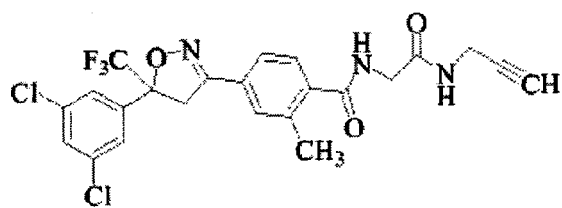
(5-64),



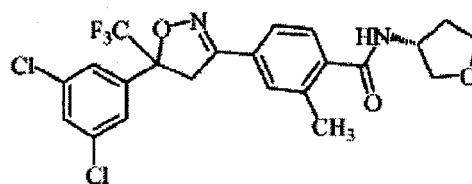
(5-65),



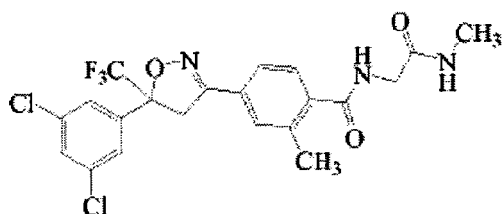
(5-66),



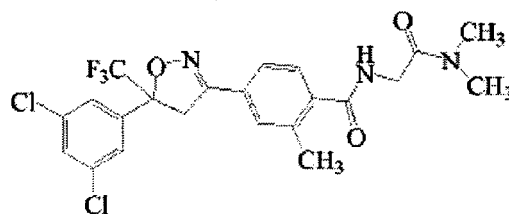
(5-67),



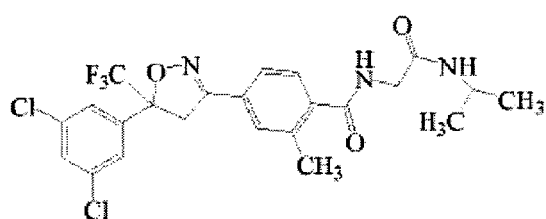
(5-68),



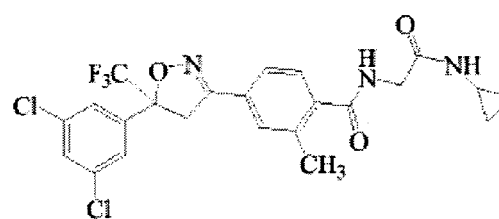
(5-69),



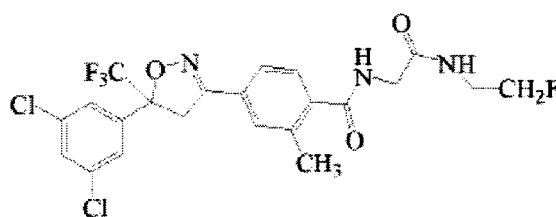
(5-70),



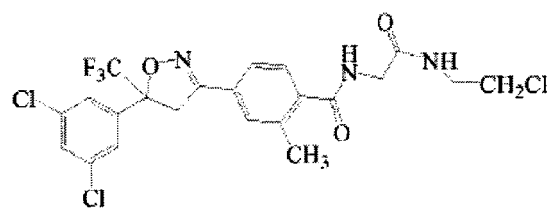
(5-71),



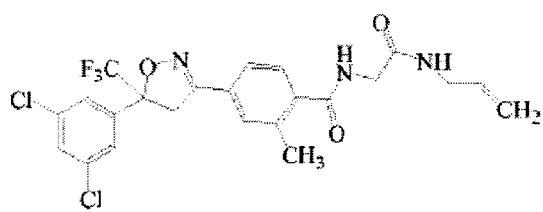
(5-72),



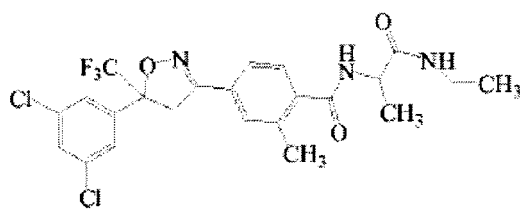
(5-73),



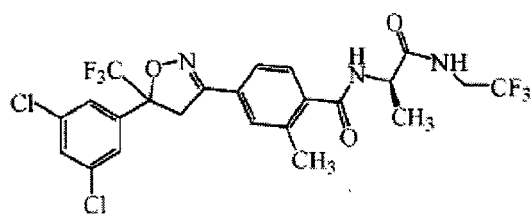
(5-74),



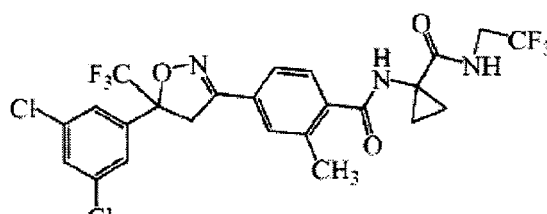
(5-75),



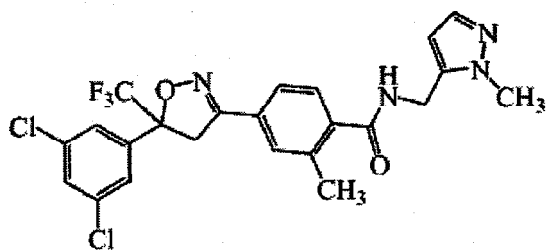
(5-76),



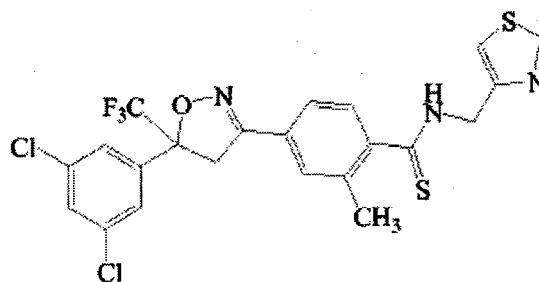
(5-77),



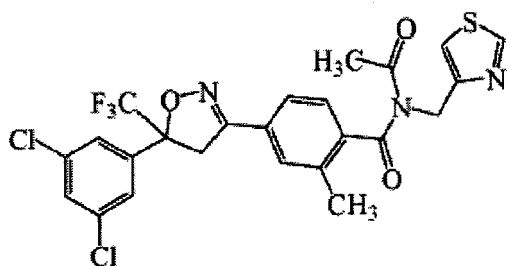
(5-78),



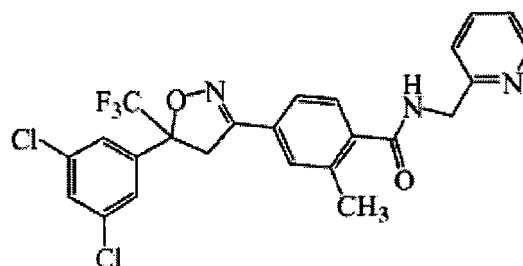
(5-79),



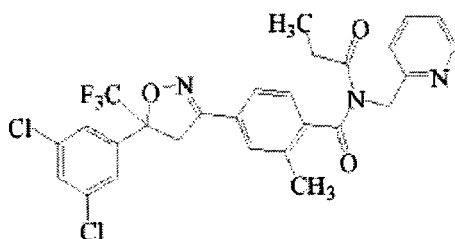
(5-80),



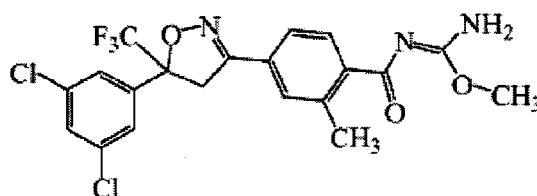
(5-81),



(5-82),



(5-83), e



(5-84).

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Z^3 é O.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 e 3, caracterizado pelo fato de que:

5

A^1 é selecionado do grupo que consiste de cloro e bromo;

A^2 é hidrogênio;

A^3 é selecionado do grupo que consiste de cloro e bromo;

X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, bromo, iodo, cloro, metila, etila e trifluorometila;

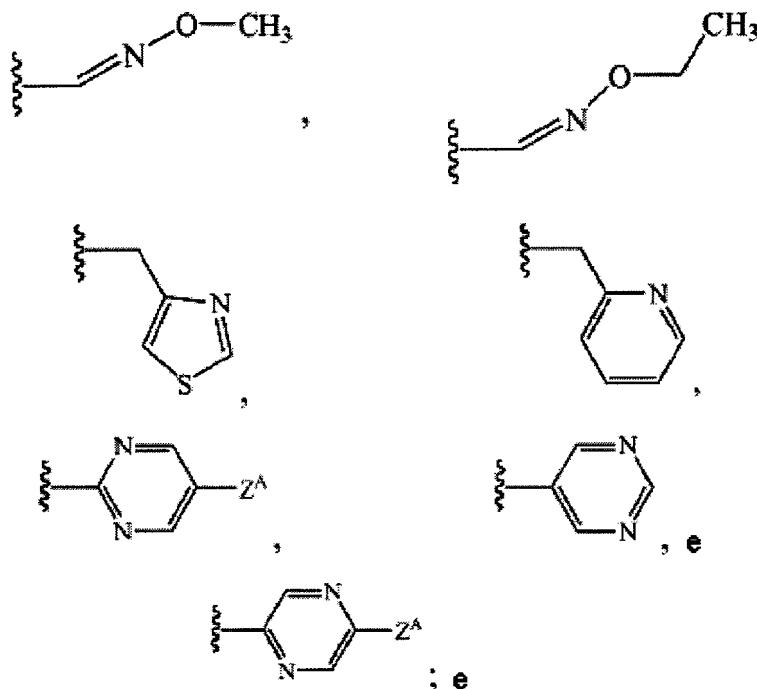
10

Ao passo que para Z^1 e Z^2 :

Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

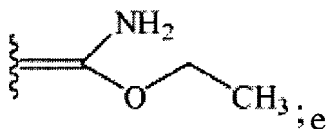
Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila,

2,2,2-trifluoroetila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoro-etóxi)-metila, isopropoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetóxi-etila, 2-propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil] etila, 5 tetraidrofurila,



Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila e metoximetilcarbonila, exceto que:

10 quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metoxicarbonila e aminocarbonila; ou Z^1 e Z^2 juntos formam:



Z^3 é O

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:

15 A^1 é selecionado do grupo que consiste de cloro, bromo e trifluorometila;

A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, cloro e flúor;

A^3 selecionado do grupo que consiste de cloro, bromo e trifluorometila;

5 R é selecionado do grupo que consiste de trifluorometila e monoclouro-difluoro-metila;

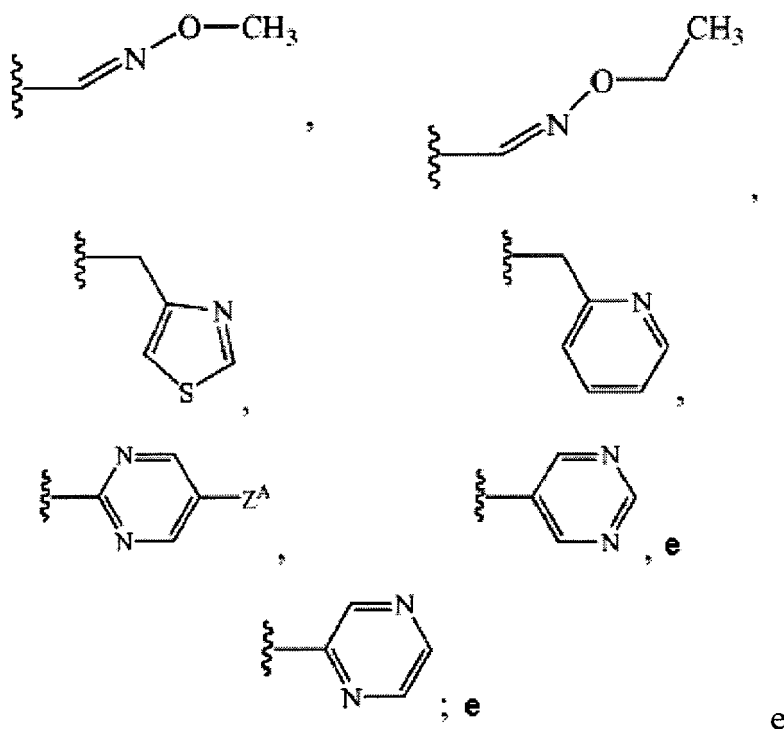
X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, bromo, iodo, cloro, metila e trifluorometila;

Ao passo que para Z^1 e Z^2 :

10 Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, metoximetila, etoximetila, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, iso-propoximetila, etilaminocarbonilmetila, 2,2-dimetoxietila, 2-propinil-amino carbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonilmetila, 1-[(2,2,2-

15 trifluoroetil)-aminocarbonil] etila, tetra-hidrofurila,

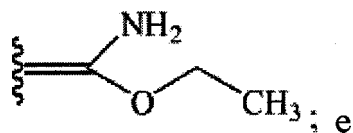


Z^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, ciclo-

propilcarbonila, metoxicarbonila e metoximetilcarbonila, exceto que:

quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é aminocarbonila; ou

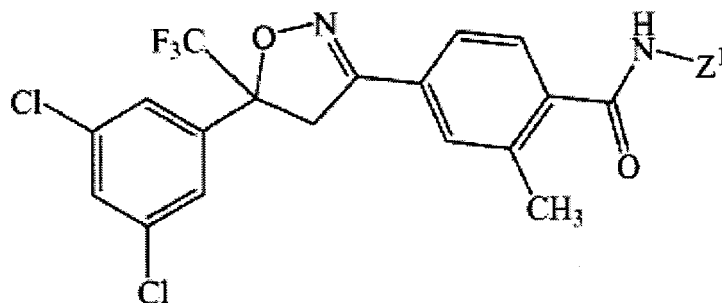
Z^1 e Z^2 juntos formam:



Z^A é selecionado do grupo que consiste de bromo, cloro e

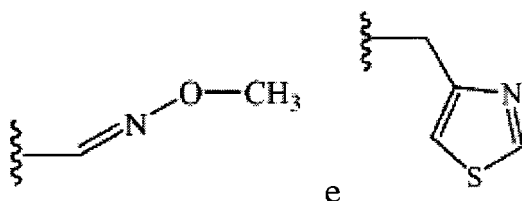
5 ciano.

9. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula (I-9):

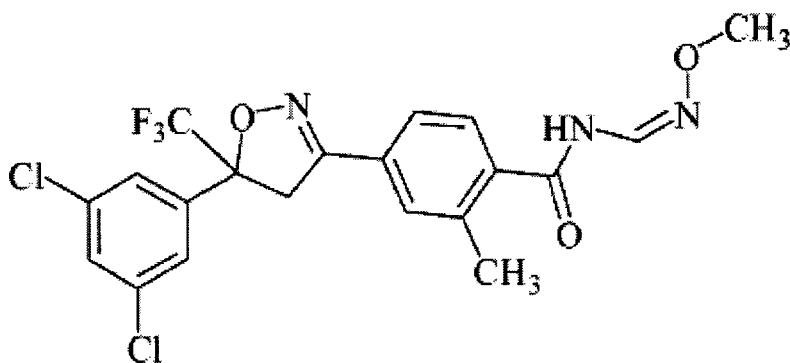


Z^1 é selecionado do grupo que consiste de etilaminocarbonilmetila, 2-propinilamino carbonilmetila, (2,2,2-tri-fluoroetil)-aminocarbonilmetila, tetraidrofurila,

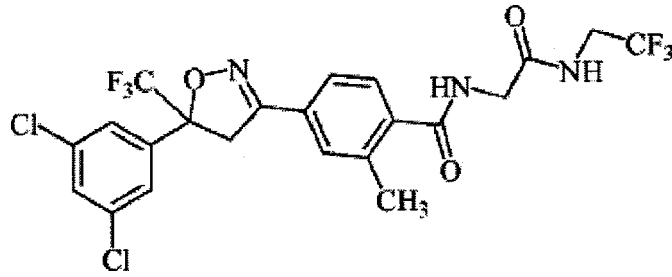
10



10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula (10-1):



11. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula(11-1):

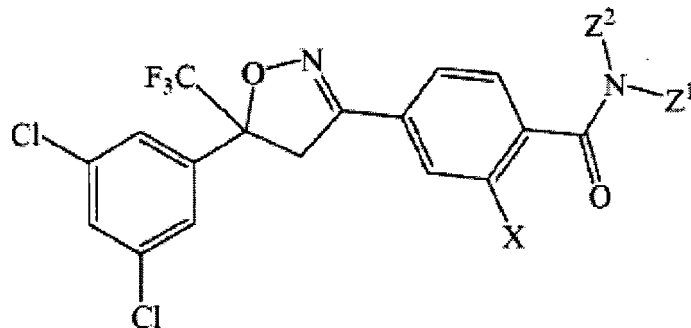


(11-1).

12. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:

5

a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula (I-12):

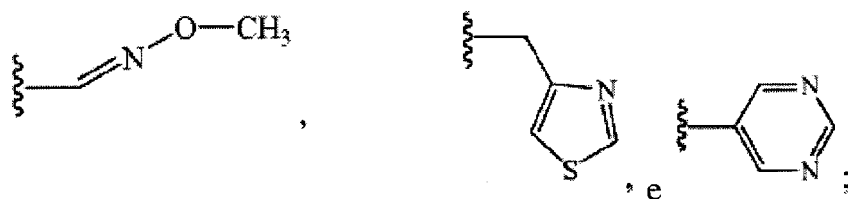


(I-12);

X é selecionado do grupo que consiste de iodo e metila;

Z¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, (2,2,2-trifluoroetóxi)-metila, etilaminocarbonilmetila, 2-propinilamino-carbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, (2,2,2-trifluoroetil)-amino-carbonilmetila, 1-[(2,2,2-trifluoroetil)-aminocarbonil] etila, tetraidro-furila,

10



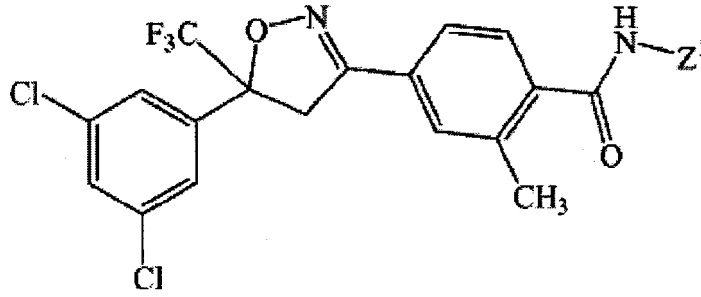
Z² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e etilcarbonila, exceto que:

quando Z¹ é hidrogênio, Z² é aminocarbonila.

13. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo

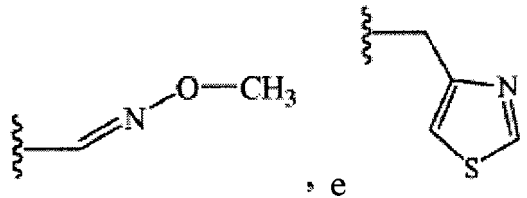
fato de que:

a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula (I-13):



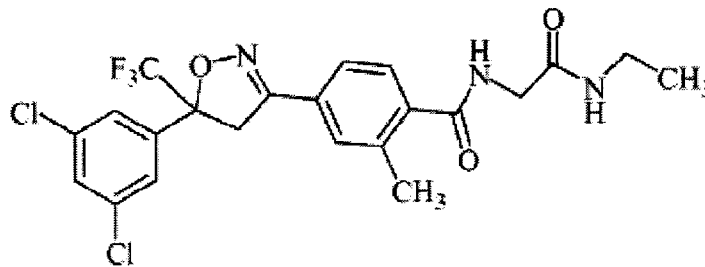
(I-13); e

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de etilaminocarbonilmetila, 2-propinilamino carbonilmetila, (2,2,2-tri-fluoroetil)-aminocarbonilmetila, tetraidrofurila,



e

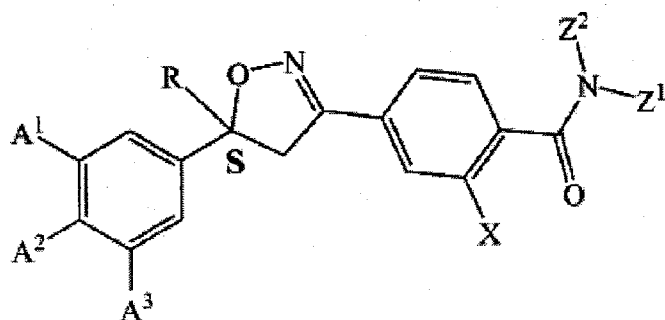
14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina corresponde em estrutura a:



(14-1).

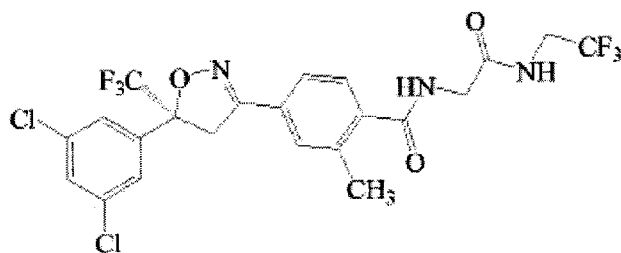
15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina está na forma de uma mistura racêmica.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula (I-16):



(I-16).

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula (17-1):



(17-1).

18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 17, caracterizado pelo fato de que a infestação ectoparasítica compreende uma infestação de pulgas.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizado pelo fato de que a infestação ectoparasítica compreende uma infestação de carrapatos.

10 20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina, sal de isoxazolina, ou solvato de isoxazolina ou sal são administrados sistemicamente ao animal.

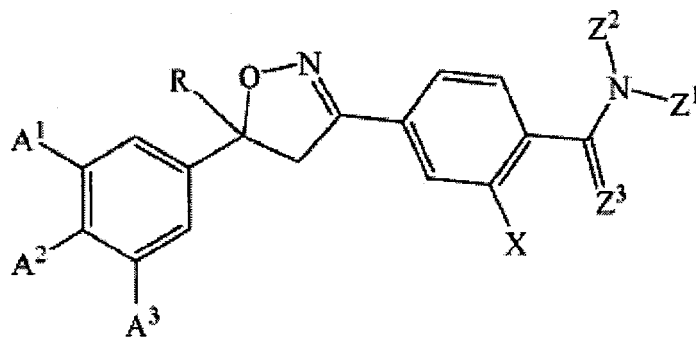
21. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina, sal de isoxazolina, ou solvato de isoxazolina ou sal são administrados oralmente ao animal.

15 22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, caracterizado pelo fato de que a isoxazolina, sal de isoxazolina, ou solvato de isoxazolina ou sal são administrados topicamente ao animal.

23. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, caracterizado pelo fato de que o animal é um gato ou cão.

24. Uso de isoxazolina, um sal de isoxazolina, ou um solvato de isoxazolina ou sal ao animal;

a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula(I):



um de A¹ e A² é selecionado do grupo que consiste de
5 halogênio e halometila;

um de A¹ e A² é selecionado do grupo que consiste de
hidrogênio, halogênio e halometila;

A³ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio,
halogênio e halometila;

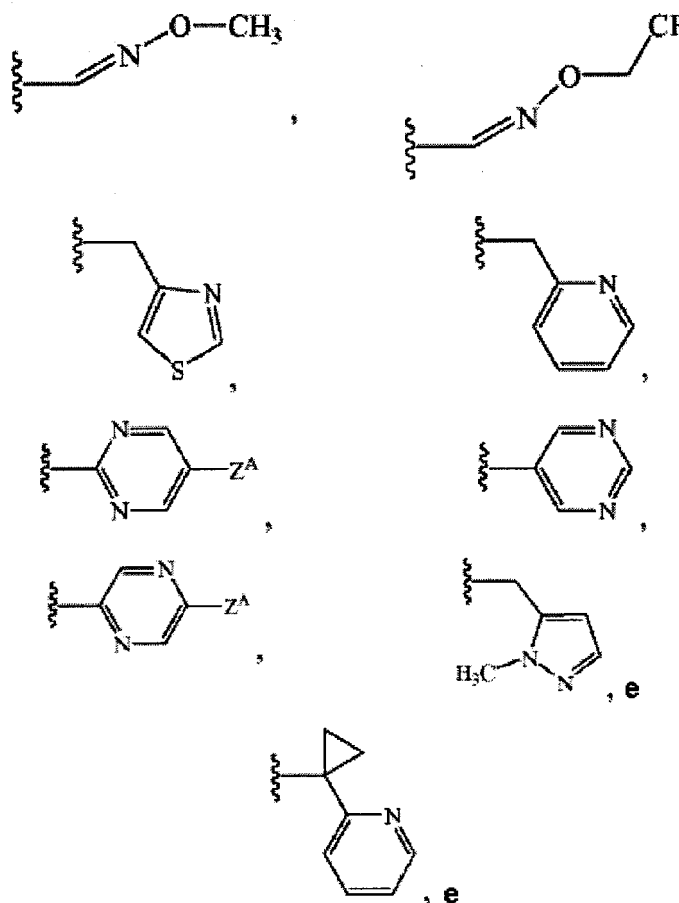
10 R é halometila;

X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio,
halogênio, metila, halometila, etila e haloetila;

Ao passo que para Z¹ e Z²:

Z¹ e Z² são substituintes independentes tal que:

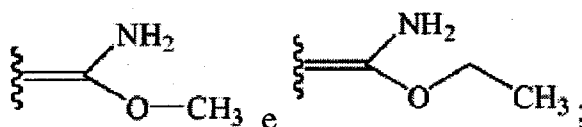
15 Z¹ é independentemente selecionado do grupo que consiste de
hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutila, metoximetila,
halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, etil-
aminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinil-
aminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonil-metila,
20 haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilaminocarbonil-metila, (N,N-
dimetilamino)-carbonilmetila, propilaminocarbonilmetila,
ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonilmetila, haloetil-
aminocarbonilciclopropila,



Z^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetil-carbonila, aminocarbonila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarbonil-etila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonil-metila e haloetilaminocarboniletila, exceto que:

quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila e amino carbonila; ou

Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:



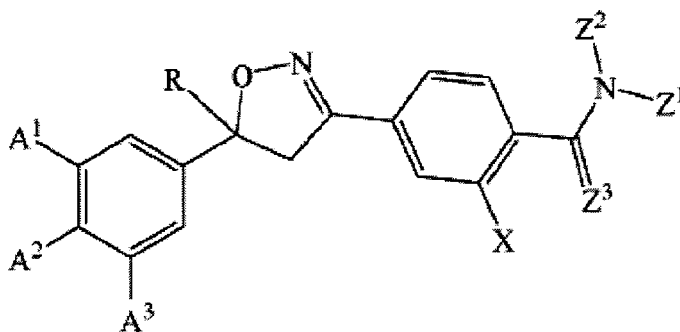
Z^3 é selecionado do grupo que consiste de O e S; e

Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e ciano, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento de parasitoses de um animal.

5 25. Uso de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que as parasitoses compreendem anemia, dermatite por alergia a pulgas, doença de Lyme, erliquiose, ou febre maculada das montanhas rochosas.

10 26. Uso de isoxazolina, um sal de isoxazolina, ou um solvato de isoxazolina ou sal ao animal;

a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula (I):



(I);

um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de halogênio e halometila; um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

15 A^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

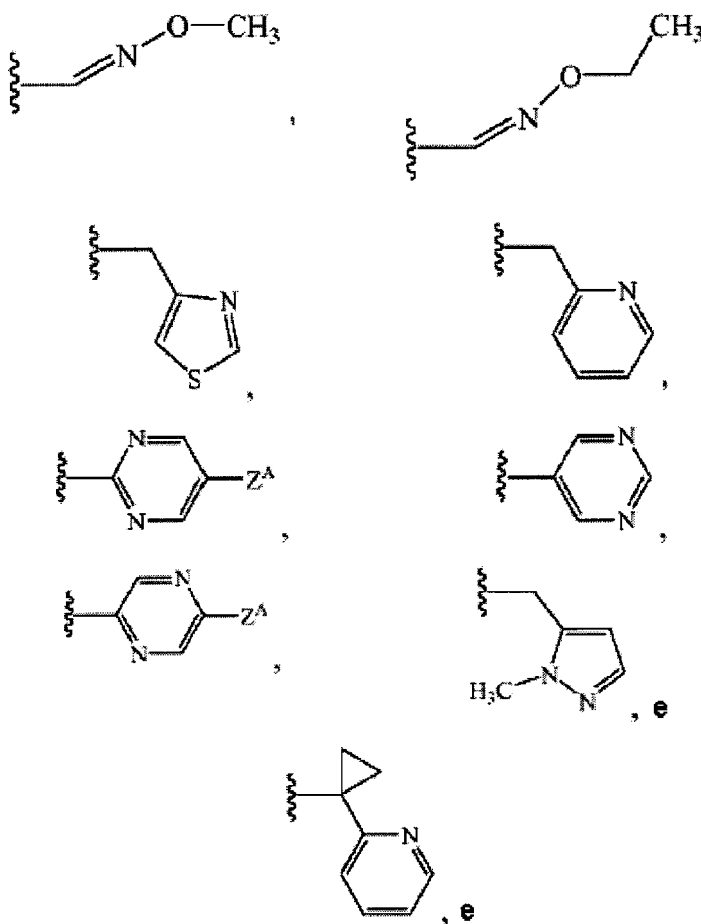
R é halometila;

X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, metila, halometila, etila e haloetila;

20 Ao passo que para Z^1 e Z^2 ;

Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

Z^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonil-metila, haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilamino-carbonilmetila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, propilamino-carbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonil-metila, haloetilaminocarbonilciclopropila,



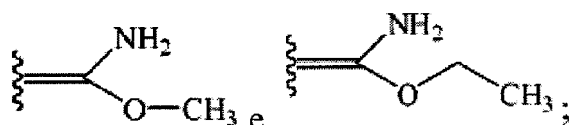
10

Z^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, propil-carbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila, aminocarbonila,

etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, di-metoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilmetila e haloetilaminocarboniletila, exceto que:

5 quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila e amino carbonila; ou

Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:

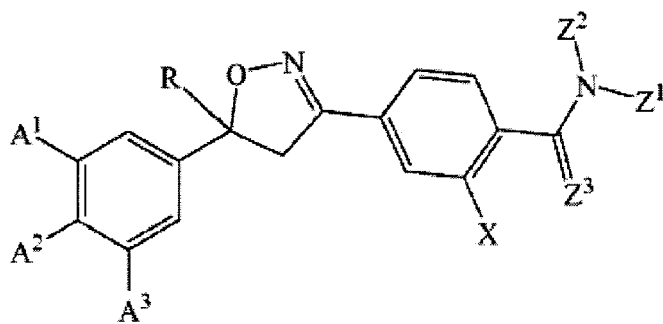


Z^3 é selecionado do grupo que consiste de O e S; e

10 Z^1 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e ciano, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para controlar uma infestação parasítica em um ambiente que é ocupado por um animal.

15 27. Composto sendo isoxazolina, um sal de isoxazolina, ou um solvato de isoxazolina ou sal, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de parasitoses em um animal, em que:

a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula(I):



(I);

um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de halogênio e halometila;

20 um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

A^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

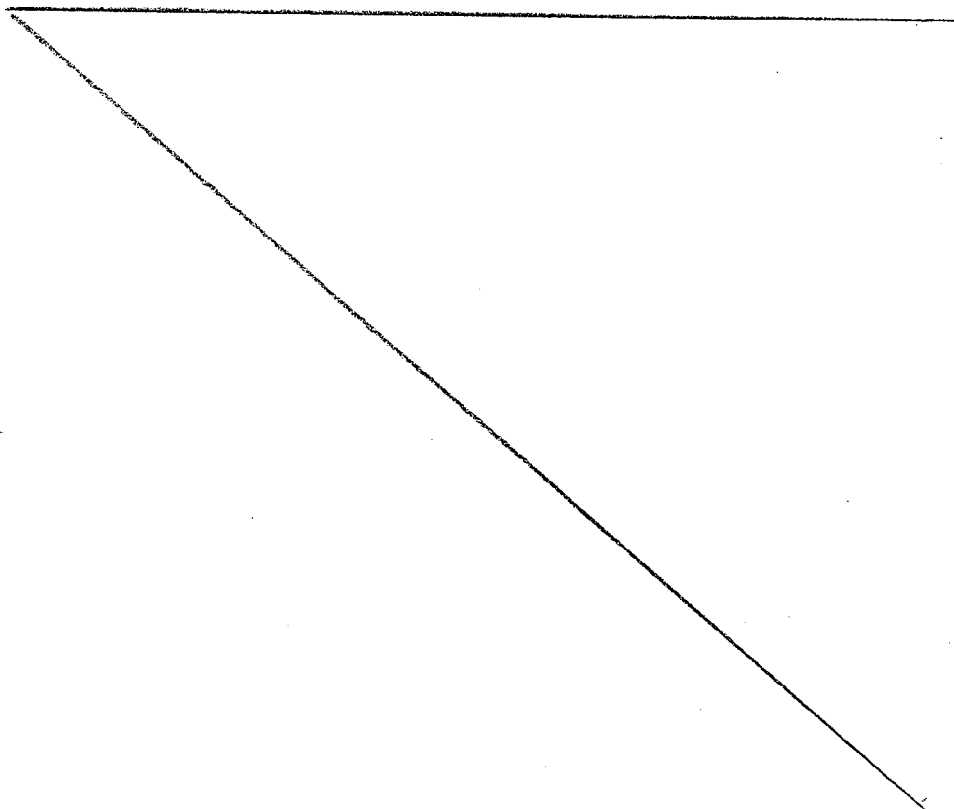
R é halometila;

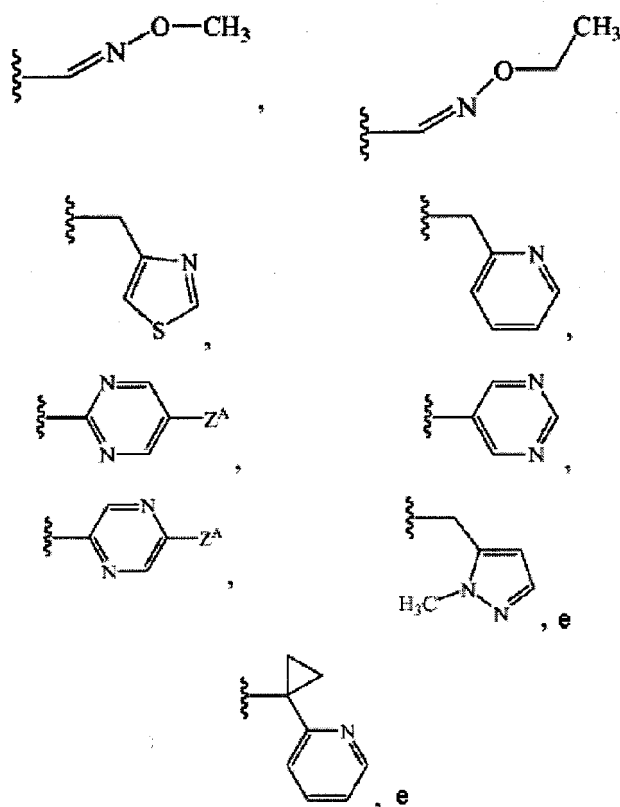
X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, metila, halometila, etila e haloetila;

ao passo que para Z^1 e Z^2 :

Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

Z^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonil-metila, haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilaminocarbonil-metila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, propilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilciclopropila,

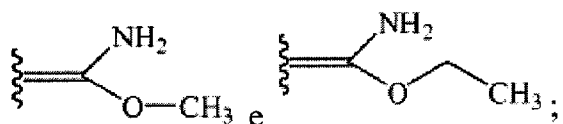




Z^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila, aminocarbonila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilmetila e haloetilaminocarboniletila, exceto que:

quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila e aminocarbonila; ou

Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:



Z^3 é selecionado do grupo que consiste de O e S; e

Z^A é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e ciano.

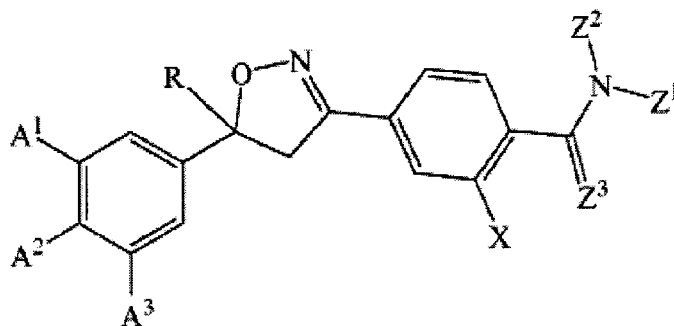
28. Composição parasiticida, caracterizada pelo fato de que é para o uso em um animal, em que:

5 a composição parasiticida compreende:

uma isoxazolina, um sal de isoxazolina, ou um solvato de isoxazolina ou sal em uma quantidade que é eficaz para controlar um infestação ectoparasítica quando administrada ao animal, e

um excipiente;

10 a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula(I):



um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e halometila;

um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

15 A^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

R é halometila;

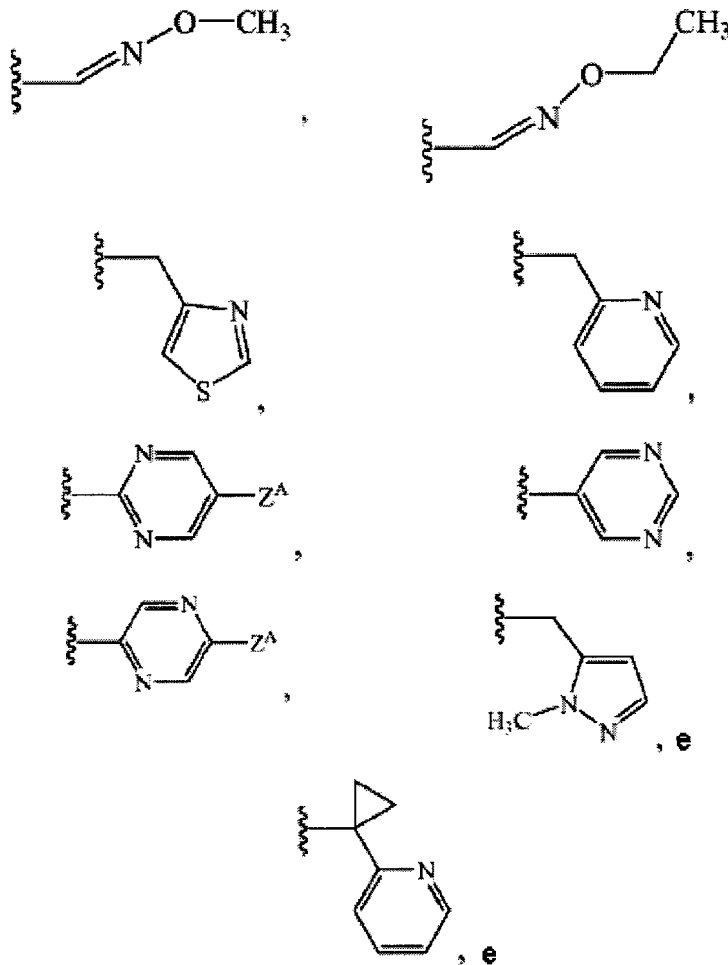
X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, metila, halometila, etila e haloetila;

20 ao passo que Z^1 e Z^2 :

Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

Z^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutila, metoximetila,

halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonil-metila, haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilaminocarbonil-metila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, propilaminocarbonilmetila, 5 ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilciclopropila,

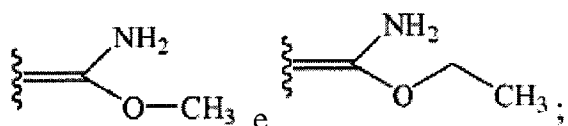


Z^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, propil-carbonila, 10 ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila, aminocarbonila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, di-metoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilmetila e

haloetilaminocarboniletila, exceto que:

quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila e amino carbonila; ou

5 Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:



Z^3 é selecionado do grupo que consiste de O e S; e

Z^A é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e ciano.

10 29. Kit terapêutico para praticar um uso como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 23, caracterizado pelo fato de que o kit compreende:

uma isoxazolina, um sal de isoxazolina, ou um solvato de isoxazolina ou sal, e

15 um componente adicional selecionado do grupo que consiste de:

uma ferramenta de diagnóstico,

instruções para administrar a isoxazolina, sal ou solvato,

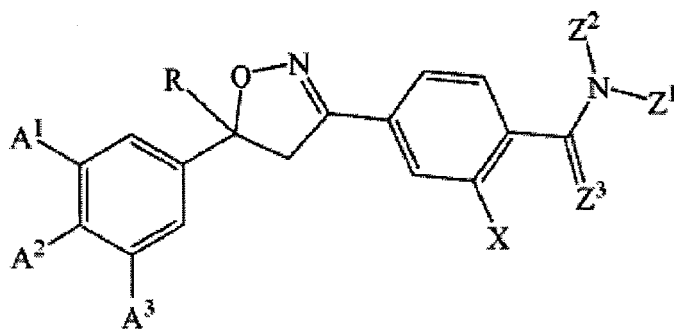
um aparelho para administrar a isoxazolina, sal ou solvato,

20 um excipiente,

um segundo ingrediente ativo, e

um auxiliador de memória;

a isoxazolina corresponde em estrutura à Fórmula(I):



um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e halometila;

um de A^1 e A^2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

5 A^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halometila;

R é halometila;

X é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, metila, halometila, etila e haloetila;

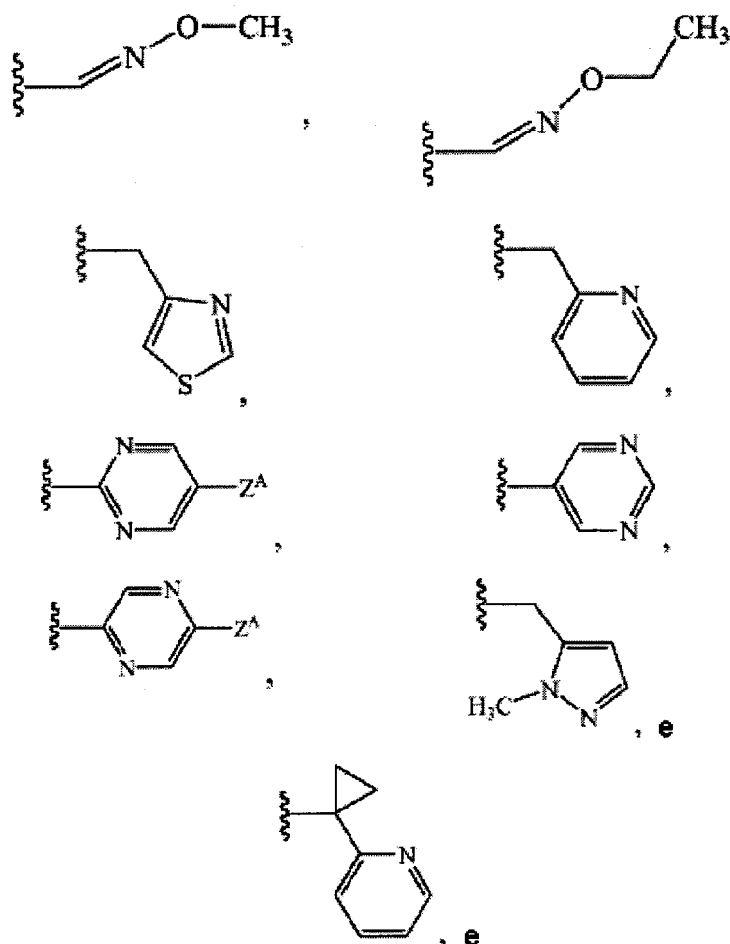
10 ao passo que para Z^1 e Z^2 :

Z^1 e Z^2 são substituintes independentes tal que:

Z^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, haloetila, halopropila, halobutila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonil-metila, haloetilaminocarboniletila, tetraidrofurila, metilaminocarbonil-metila, (N,N-dimetilamino)-carbonilmetila, propilaminocarbonilmetila, ciclopropilaminocarbonilmetila, propenilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilciclopropila,

15

20



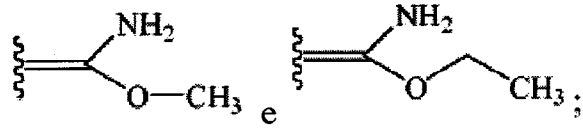
Z^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, etila, metoximetila, halometoximetila, etoximetila, haloetoximetila, propoximetila, metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropilcarbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila, amino-

5 carbonila, etilaminocarbonilmetila, etilaminocarboniletila, dimetoxietila, propinilaminocarbonilmetila, haloetilaminocarbonilmetila e haloetilaminocarboniletila, exceto que:

quando Z^1 é hidrogênio, Z^2 é selecionado do grupo que consiste de metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, ciclopropil-

10 carbonila, metoxicarbonila, metoximetilcarbonila e amino carbonila; ou

Z^1 e Z^2 juntos formam um substituinte selecionado do grupo que consiste de:

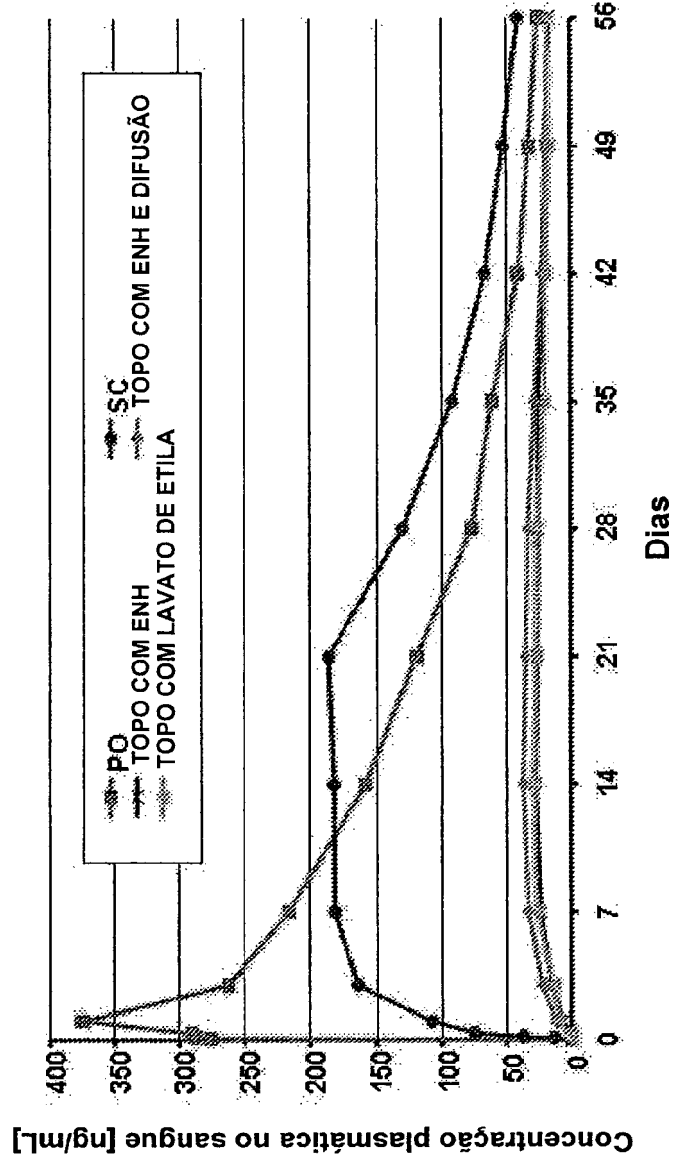


Z^3 é selecionado do grupo que consiste de O e S; e

Z^A é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e ciano.

FIGURA 1

Concentração Plasmática Média do Composto - Errol Fonte de Referência Não Encontrada - Durante o estudo no Exemplo 6
Avaliando a Eficácia do Composto – Errol Fonte de Referência Não Encontrada -Contra Pulgas de Gato (C. felis)
e Carrapatos marrons de cães (R. sanguineus) em Cães



RESUMO

“USO DE ISOXAZOLINA, UM SAL DE ISOXAZOLINA, OU UM SOLVATO DE ISOXAZOLINA OU SAL AO ANIMAL, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO PARASITICIDA, E, KIT TERAPÊUTICO”

5 Esta invenção diz respeito aos métodos para controlar infestações parasíticas de animais e seus ambientes, e, more particularmente, aos métodos usando isoxazolininas para controlar parasitas em ou nos animais ou em seus ambientes, assim como tratar parasitoses de animais. As isoxazolininas incluem 4-(isoxazolinil)-benzamidas (especificamente, 4-(5-
10 (halometil)-5-fenilisoxazolin-3-il)-benzamidas) substituídos e 4-(isoxazolinil)-benzotioamidas (especificamente, 4-(5-(halometil)-5-fenilisoxazolin-3-il)-benzotio-amidas substituídos). Esta invenção também diz respeito às composições que compreendem as isoxazolininas para o uso em tais métodos, ao uso das isoxazolininas para fabricar os medicamentos para o uso
15 em tais métodos e aos kits que compreendem as isoxazolininas para realizar tais métodos. Esta invenção também diz respeito ao uso das isoxazolininas como medicamentos, particularmente medicamentos que podem ser usados no método acima aludido.