COMPUESTOS ANTIPARASITARIOS DE ISOXAZOLINA, FORMULACIONES INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA QUE LOS COMPRENDEN, MÉTODOS Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee compuestos de isoxazolina plaguicidas y antiparasitarios, y composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden por lo menos un agente activo de isoxazolina, un polietilenglicol (PEG) líquido y, opcionalmente, un cosolvente. La invención también provee el uso de dichos compuestos y composiciones contra plagas y parásitos (incluyendo ectoparásitos (por ejemplo, pulgas o garrapatas) y/o endoparásitos), y métodos para controlar plagas y prevenir o tratar infecciones e infestaciones parasitarias en animales.

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las Solicitudes Provisionales de los EE.UU. Nos. 62/299.333, presentadas el 24 de febrero de 2016, y 62/379.348, presentada el 25 de agosto de 2016, que se incorporan aquí como referencia en toda su extensión.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los animales, tales como los mamíferos y aves frecuentemente son susceptibles de padecer infestaciones/infecciones por parásitos. Dichos parásitos pueden ser ectoparásitos, como por ejemplo pulgas, garrapatas y moscas parasitarias, y endoparásitos tales como nematodos y otras lombrices. Los animales domésticos, como por ejemplo gatos y perros, frecuentemente están infestados con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

- pulgas (por ejemplo *Ctenocephalides* spp., como por ejemplo

Ctenocephalides felis y otros similares);

- garrapatas (por ejemplo *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyomma* spp., y otros similares);

- ácaros (por ejemplo *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., y otros similares);

- piojos (por ejemplo *Trichodectes* spp., *Cheiletiella* spp., *Linognaasí* spp. y otros similares);

- mosquitos (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anofeles* spp. y otros similares); y

- moscas (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxis* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. y otros similares).

Las pulgas son un problema particular porque no solo afectan de manera adversa la salud del animal o el ser humano, sino que también causan un gran estrés psicológico. Además, las pulgas también pueden transmitir agentes patogénicos a los animales y seres humanos, como por ejemplo tenias (*Dipilidium caninum*).

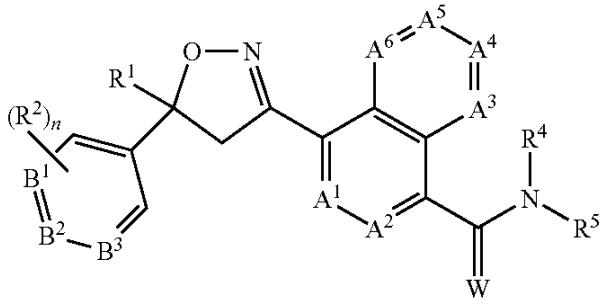
De manera similar, las garrapatas también son dañinas para la salud física y psicológica del animal o el ser humano. Sin embargo, el problema más grave asociado a las garrapatas es que son vectores de agentes patogénicos tanto en los seres humanos como en los animales. Las principales enfermedades que pueden transmitir las garrapatas incluyen la borreliosis (la enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* spp.) y las ricketsiosis (por ejemplo la fiebre maculosa de las Montañas Rocallosas). LAs garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, dichas toxinas son fatales para el huésped.

Asimismo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones por parásitos. Por ejemplo, el ganado vacuno y otros bovinos son afectados por un gran número de parásitos. Un parásito que prevalece entre el ganado en algunas regiones son las garrapatas perteneciente al género *Rhipicephalus*, en especial *B. microplus* (garrapata del ganado), *B. decoloratus* y *B. anulatus*. Las garrapatas, tal como *Rhipicephalus microplus (*antes *Boophilus microplus)*, son difíciles de controlar ya que depositan huevos en los pastos de los cuales se alimentan los animales de granja. Esta especie de garrapata es considerada como una garrapata de un solo huésped y sus etapas inmadura y adulta transcurren sobre un animal antes que la hembra se agranda y cae del huésped para depositar sus huevos en el medio ambiente. El ciclo de vida de la garrapata es de aproximadamente tres a cuatro semanas. Además del ganado, *Rhipicephalus microplus* puede infestar búfalos, caballos, burros, cabras, ovejas, renos, cerdos y perros. Una gran carga de garrapatas sobre los animales puede disminuir la producción y dañar el cuero, así como transmitir enfermedades tales como babesiosis (“fiebre aftosa del ganado”) y anaplasmosis.

Los animales y los seres humanos también sufren de infecciones por endoparásitos incluyendo, por ejemplo, helmintiasis, causadas por gusanos parásitos clasificados como cestodos (tenias), nematodos (gusanos redondos) y trematodos (gusanos planos o duelas). Estos parásitos afectan adversamente la nutrición del animal y causan pérdidas económicas severas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, así como también afectan a los animales de compañía y aves de corral. Otros parásitos que se encuentran en el tracto gastrointestinal de animales y seres humanos incluyen a aquellos de los

géneros *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos que se encuentran en la sangre o en otros tejidos y órganos, tales como filarias y la etapas extra-intestinales de *Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

Recientemente, se ha demostrado que el isoxazol y compuestos que contienen isoxazolina son eficaces contra parásitos que dañan a los animales. Por ejemplo, en US 7.964.204 (de DuPont, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad) se divulgan compuestos de isoxazolina de acuerdo con la siguiente Fórmula (I), que son activos contra ectoparásitos y/o endoparásitos.



(I)

Adicionalmente, las solicitudes de patentes publicadas nos. US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1 y WO 2007/075459 A2 y las Patentes de los EE.UU. Nos. 7.951.828 y 7.662.972 describen otros compuestos de isoxazolina parasiticidas diferentes. Otras solicitudes de patente publicadas que describen otros compuestos de isoxazolina parasiticidas diferentes y composiciones que los comprenden incluyen WO 2007/079162 A1, WO 2008/154528 A1, WO 2009/002809 A2, WO 2011/149749 A1, WO 2014/439475 A1, US 8.466.115, WO 2012/120399, WO 2014/039484, WO 2014/189837, (Zoetis) y WO2012

120135A1 (Novartis). En WO 2012/089623 se describen composiciones de isoxazolina localizadas tópicas que comprenden glicofurol. En WO 2013/039948 A1 se proveen composiciones veterinarias tópicas que comprenden por lo menos un agente activo de isoxazolina y en WO 2013/119442 A1 se proveen composiciones veterinarias orales tales como masticables suaves que comprenden por lo menos un agente activo de isoxazolina.

Además de las formas de dosificación tópica y oral, algunas veces es posible formular agentes activos como composiciones de acción prolongada, dependiendo de, por ejemplo, las propiedades fisicoquímicas del agente activo individual; estas propiedades incluyen, por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, etc. Por ejemplo, US 6.733.767 y US 8.362.086 (ambas incorporadas a la presente a modo de referencia en su totalidad) proveen composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden una sustancia bioactiva, tal como, por ejemplo, una avermectina o una milbemicina y un polímero biológicamente aceptable.

Independientemente de los agentes activos de isoxazolina altamente activos y composiciones que comprenden los agentes activos de isoxazolina solo o combinado con otros agentes activos descritos en los documentos precedentes, hay una necesidad de compuestos de isoxazolina más eficaces y composiciones veterinarias y métodos con eficacia mejorada, biodisponibilidad, y espectro de cobertura para proteger animales contra endoparásitos y/o ectoparásitos. Más específicamente, hay una necesidad de desarrollar una formulación inyectable de acción prolongada que comprenda un compuesto isoxazolina, que tenga buena biodisponibilidad y exhiba una irritación reducida

en el sitio de inyección a la vez aún que sea eficaz contra parásitos (por ejemplo, pulgas y garrapatas) durante un periodo prolongado (por ejemplo, de tres (3) a seis (6) meses

INCORPORACIÓN A MODO DE REFERENCIA

Cualquiera de las solicitudes anteriores y todos los documentos citados en las mismas o durante su tramitación ("documentos citados en la solicitud") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en la presente ("documentos citados en la presente") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la presente, junto con cualquier instrucción del proveedor, descripciones, especificaciones de producto y prospectos de producto para cualquiera de los productos mencionados en la presente o en cualquier documento incorporado a modo de referencia en la presente, se incorporan en la presente a modo de referencia, y se pueden emplear en la práctica de la invención.

La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no constituye un reconocimiento que dicho documento constituya un tema de la técnica anterior para la presente invención.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención provee novedosas composiciones inyectables de acción prolongada con actividad inventiva para el tratamiento o prevención de infecciones o infestaciones por parásitos en un animal que comprende una cantidad eficaz como antiparasitario de por lo menos un compuesto isoxazolina, un PEG líquido y/o un aceite neutro

farmacéuticamente aceptable, opcionalmente, un cosolvente y opcionalmente un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se ha descubierto que las composiciones de acción prolongada de la invención generalmente presentan biodisponibilidad y duración de la eficacia deseables, a la vez que provocan una irritación mínima en el sitio de inyección. Las composiciones también proveen perfiles de seguridad deseables en receptores animales de sangre caliente y aves. Adicionalmente, se ha descubierto que una administración simple de dichas composiciones generalmente provee una actividad potente contra uno o más parásitos (por ejemplo, ectoparásitos), a la vez que también tienden a proveer un inicio rápido de la actividad, duración prolongada de la actividad, y/o perfiles de seguridad deseados.

La invención abarca a los usos o usos veterinarios de los compuestos de isoxazolina y las composiciones que se describen aquí para el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales (tanto salvajes como domesticados), que incluyen animales de ganado y de compañía tales como gatos, perros, caballos, gallinas, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado, con el objetivo de librar estos huéspedes de parásitos comúnmente encontrados por dichos animales.

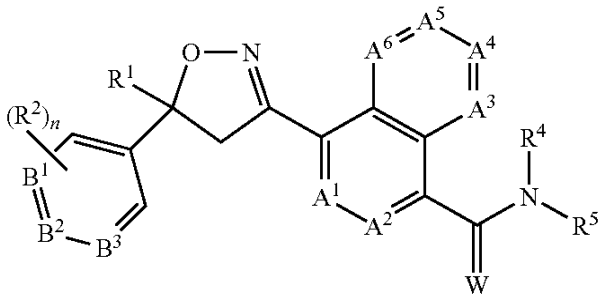
Además, los compuestos de fórmula (Id) que se describen aquí son útiles para proteger de las plagas perjudiciales a los cultivos, a las plantas, al material de propagación de las plantas, o al material que contiene madera o derivados de madera.

La invención también provee métodos para el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en animales, que comprenden

administrar una cantidad eficaz de composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden una cantidad eficaz como antiparasitario de por lo menos un compuesto de isoxazolina junto con por lo menos un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un cosolvente, un aditivo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la formulación no contiene un polímero biodegradable farmacéuticamente aceptable como se define en la presente. Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones que contienen isoxazolina de la invención descritas en la presente exhiben una eficacia de amplio espectro superior contra parásitos dañinos (por ejemplo ectoparásitos tales como pulgas y garrapatas) más rápidamente, y durante un periodo prolongado en comparación con otras composiciones inyectables que contienen agentes activos de isoxazolina conocidos en el arte a la vez que exhiben irritación mínima en el sitio de inyección.

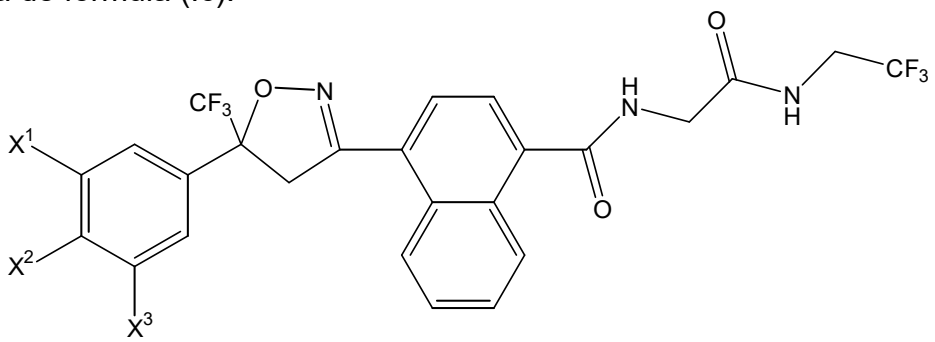
Esta invención también provee el uso de un isoxazolina en la preparación de una formulación inyectable de acción prolongada para el tratamiento o prevención de un animal contra parásitos.

En una forma de realización, la invención provee composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden cantidades antiparasíticas eficaces de por lo menos una isoxazolina de la fórmula (I) a continuación, combinada y un transportador líquido farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, en donde las variables A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, B^1, B^2, B^3, R^1, R^2, R^4, R^5, W y n se definen en la presente.



(I)

En otra forma de realización, la invención provee composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden un compuesto de isoxazolina de fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno independientemente: H, halógeno, C_1-C_3alquilo o C_1-C_3haloalquilo. Se ha mostrado que las composiciones de acción prolongada que comprenden un compuesto de fórmula (Ic) donde X^1 es cloro, X^2 es flúor y X^3 es CF_3 tienen una acción sorprendentemente prolongada y una excelente eficacia contra *Rhipicephalus microplus* con un rápido inicio y con un tiempo de duración muy prolongado.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada y los métodos comprenden 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-

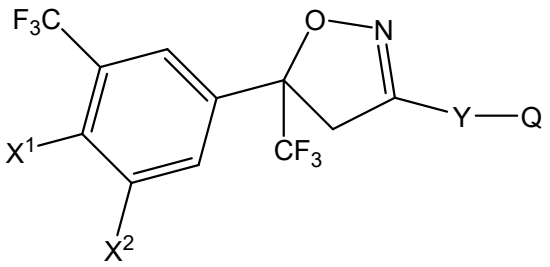
naftalencarboxamida como agente activo.

En otras formas de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada además pueden comprender uno o más agentes activos adicionales que son sistémicamente activos. Los agentes activos sistémicamente activos pueden incluir, a título enunciativo no taxativo, agentes activos de isoxazolina de diferente estructura, un agente activo de neonicotinoide sistémicamente activo, un agente activo de 1-N-arilpirazol sistémicamente activo, lactonas macrocíclicas tales como compuestos de avermectina y milbemicina, un depsipéptido cíclico tal como emodepsido o PF1022A o análogos de los mismos, bencimidazoles, imidazotiazoles, un agente activo de tetrahidropirimidina, un agente activo de organofosfato, levamisol, un agente activo de paraherquamida y/o un agente activo de marcfortina, praziquantel, closantel, clorsulon, morantel, pirantel, un agente activo de spinosina o spinosoido, un agente activo de amino acetonitrilo, un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilo, un regulador del crecimiento de los insectos con actividad sistémica. En una forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada comprenden por lo menos un agente activo de lactona macrocíclica, que incluye, a título enunciativo no taxativo, avermectinas o milbemicinas. En algunas formas de realización, el agente activo de avermectina o milbemicina es eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina, o moxidectina.

En otras formas de realización, las composiciones y los métodos comprenden al menos uno entre tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol,

pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, un agente activo de amino acetonitrilo o un agente activo de cianoetilamino ariloazol-2-ilo.

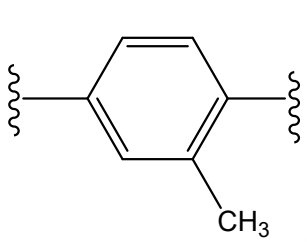
En un segundo aspecto, la invención provee los novedosos compuestos de isoxazolina plaguicidas y antiparasitarios de la invención de fórmula (Id) que se muestran:



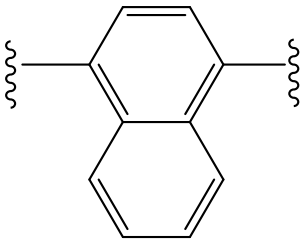
(Id)

donde X^1 es bromo, cloro, yodo o flúor; y X^2 es cloro, flúor o CF_3;

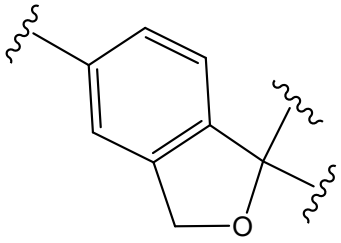
Y es un grupo Y-1, Y-2, Y-3, Y-4 donde Z es N o CH, Y-5 o Y-6



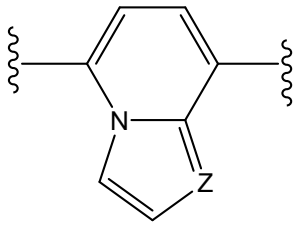
Y-1



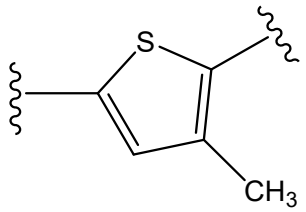
Y-2



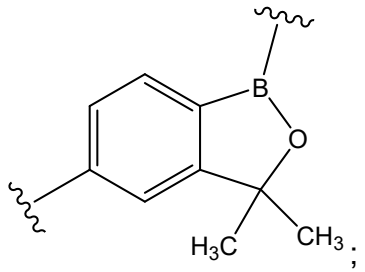
Y-3



Y-4



Y-5



Y-6

y Q es OH, $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$ o $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$.

Los compuestos de fórmula (Id) son altamente activos contra plagas de

artrópodos y parásitos y útiles para proteger animales, incluyendo ganado y animales de compañía tales como gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado vacuno, de los parásitos que infestan o infectan a dichos animales. La invención también provee compuestos de isoxazolina plaguicidas de fórmula (Id) para proteger de las plagas perjudiciales a los cultivos, a las plantas, al material de propagación de las plantas, o al material que contiene madera o derivados de madera.

Un objeto de la invención es que no abarca en la misma ningún producto conocido previamente, ni un proceso para elaborar el producto o un método de de uso del producto, de modo tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente excluyen cualquier producto, proceso o método conocido previamente. Se hace notar además que la invención no pretende abarcar dentro del alcance de la misma ningún producto, proceso o elaboración del producto o método de uso del producto, que no cumpla con la descripción escrita y los requerimientos de habilitación de USPTO (35 U.S.C. §112, primer párrafo) o EPO (Artículo 83 de EPC), de modo tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente excluyen cualquier producto conocido previamente, un proceso de elaboración de dicho producto o método de uso del producto.

Estas y otras formas de realización se divulgan o resultan evidentes y están comprendidas en la siguiente Descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Composiciones inyectables de acción prolongada

En un primer aspecto, la presente invención provee las novedosas composiciones inyectables de acción prolongada con actividad inventiva para el

tratamiento o la prevención de infecciones parasitarias o infestaciones en un animal que comprende una cantidad eficaz como antiparasitario de por lo menos un compuesto de isoxazolina, un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un cosolvente, un aditivo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde no hay presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables, según se los define aquí.

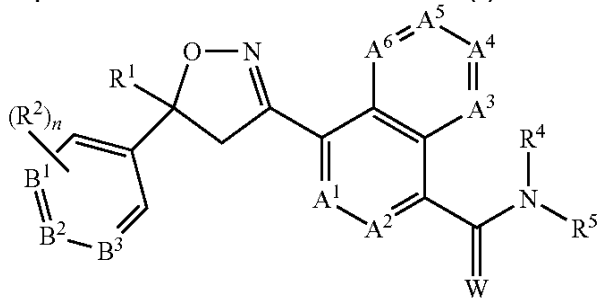
También se proveen métodos y usos para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales, que comprende administrar a un animal que lo necesita una composición de acción prolongada que comprende una cantidad eficaz como antiparasitario de por lo menos un compuesto de isoxazolina, un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un cosolvente, un aditivo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende una cantidad eficaz como antiparasitario de por lo menos un compuesto de isoxazolina y una cantidad eficaz de por lo menos un agente activo adicional, un PEG y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un cosolvente, un aditivo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias en o sobre animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de por lo menos un agente activo de isoxazolina, que es:

i) un compuesto isoxazolina de fórmula (I):



(I)

donde:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en CR^3 y N, con la condición de que como máximo 3 de A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 y A^6 son N;

B^1, B^2 y B^3 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en CR^2 y N;

W es O o S;

R^1 es C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^6;

cada R^2 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, C_2-C_4 alcoxicarbonilo, —CN o —NO_2;

cada R^3 es en forma independiente H, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, —CN o —NO_2;

R^4 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, C_2-C_7 alquilcarbonilo o C_2-C_7 alcoxicarbonilo;

R^5 es H, OR^{10}, $NR^{11}R^{12}$ o Q^1; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^4 y R^5 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C_1-C_2 alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y C_1-C_2 alcoxi;

cada R^6 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, —CN o —NO_2;

cada R^7 es en forma independiente halógeno; C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_8 dialquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_2-C_7 alquilcarbonilo, C_2-C_7 alcoxicarbonilo, C_2-C_7 alquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dialquilaminocarbonilo, C_2-C_7 haloalquilcarbonilo, C_2-C_7 haloalcoxicarbonilo, C_2-

C_7 haloalquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dihaloalquilaminocarbonilo, hidroxi, —NH_2, —CN o —NO_2; o Q^2;

cada R^8 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, C_2-C_4 alcoxicarbonilo, —CN o —NO_2;

cada R^9 es en forma independiente halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 haloalquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinilo, C_1-C_6 haloalquilsulfinilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, C_1-C_6 haloalquilsulfonilo, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, —CN, —NO_2, fenilo o piridinilo;

R^{10} es H; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

R^{11} es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, C_2-C_7 alquilcarbonilo o C_2-C_7 alcoxicarbonilo;

R^{12} es H; Q^3; o C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilcicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^7; o

R^{11} y R^{12} se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y opcionalmente un átomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en N, S y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes

seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en C_1-C_2 alquilo, halógeno, —CN, —NO_2 y C_1-C_2 alcoxi;

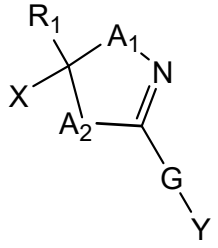
Q^1 es un anillo fenilo, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un sistema de anillos bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 miembros que contiene opcionalmente entre uno y tres heteroátomos seleccionados entre hasta 1 O, hasta 1 S y hasta 3 N, donde cada anillo o sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^8;

cada Q^2 es en forma independiente un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9;

Q^3 es un anillo fenilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre R^9; y

n es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

ii) un compuesto isoxazolina de fórmula (II):



(II)

donde:

R_1 es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo,

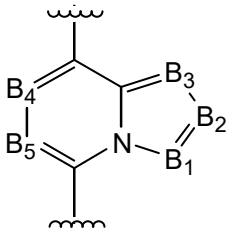
cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$;

X es arilo o heteroarilo, que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$;

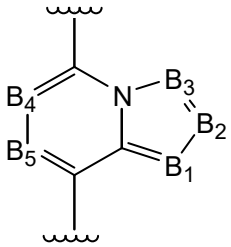
A_1 es oxígeno; y

A_2 es oxígeno, NR_2 o CR_7R_8;

G es G-1 o G-2;



G-1

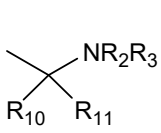


G-2

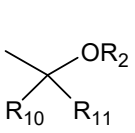
B_1, B_2, B_3, B_4 y B_5 son en forma independiente N o C-R_9;

Y es hidrógeno, halógeno, -CN; o Y es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, o heterociclilo o heteroarilo cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio,

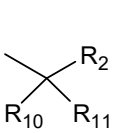
$R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o $-NO_2$; o Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5, Y-6, Y-7, Y-8, Y-9, Y-10, Y-11, Y-12 o Y-13;



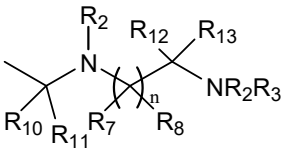
Y-1



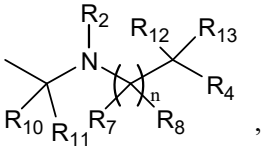
Y-2



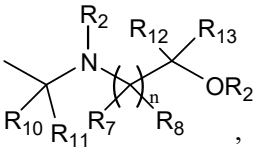
Y-3



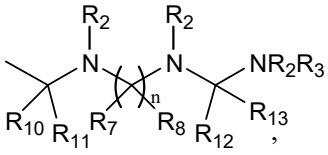
Y-4



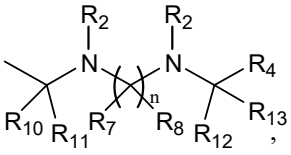
Y-5



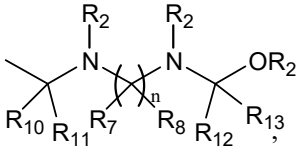
Y-6



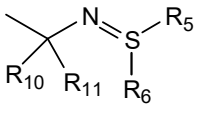
Y-7



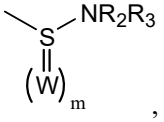
Y-8



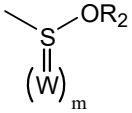
Y-9



Y-10

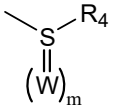


Y-11



Y-12

or



Y-13

R_2, R_3 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, $R_{10}S(O)$-, $R_{10}S(O)_2$-, $R_{10}C(O)$-, $R_{10}C(S)$-, $R_{10}R_{11}NC(O)$-, $R_{10}R_{11}NC(S)$- $R_{10}OC(O)$-;

R_4, R_5 y R_6 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R_7 y R_8 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo;

R_9 es hidrógeno, halógeno, -CN, o alquilo, haloalquilo, alquenilo,

haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, amino, alquil- o di(alquil)amino, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, $R_7S(O)$-, $R_7S(O)_2$-, $R_7C(O)$-, $R_7R_8NC(O)$-, $R_7OC(O)$-, $R_7C(O)O$-, $R_7C(O)NR_8$-, -CN o -NO_2;

R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13} son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo; o

R_{10} junto con R_{11} forman =O, =S o =NR_2; o

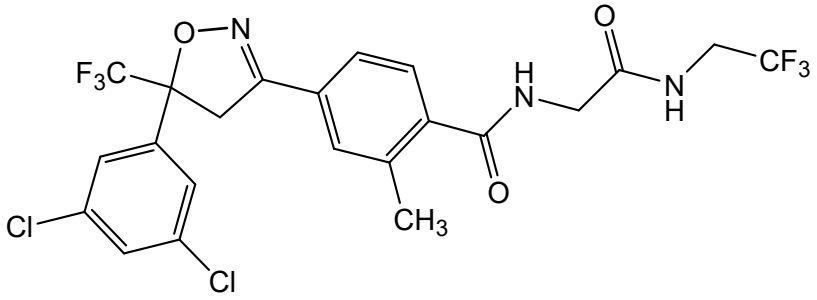
R_{12} junto con R_{13} forman =O, =S o =NR_2;

W es O, S o NR_2;

n es 1-4; y

m es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

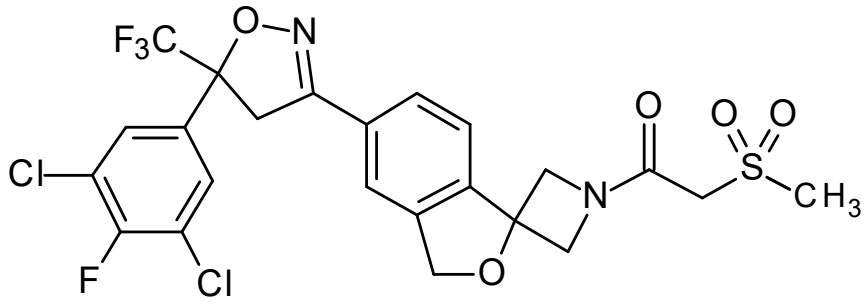
iii) un compuesto isoxazolina de fórmula (III)



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

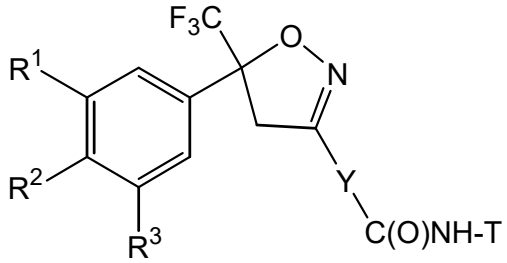
iv) un compuesto isoxazolina de fórmula (IV)



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

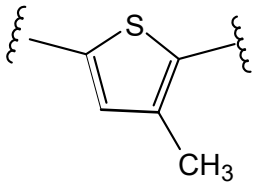
v) un compuesto isoxazolina de fórmula (V):



(V)

donde R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente H, Cl, F o CF_3;

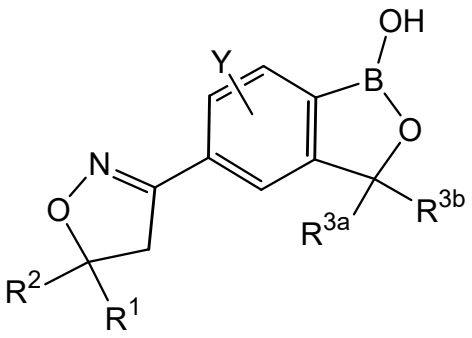
Y es el grupo diradical



; y

T es un grupo C_1-C_6-alquilo que no está sustituido o está sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-haloalcoxi, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio, carboxi, carbamoilo o un grupo C_2-C_6-alcanoilo que puede no estar sustituido o estar sustituido en la porción alquilo con halógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

vi) un compuesto isoxazolina de fórmula (VI):



(VI)

donde Y es hidrógeno, fluoro, cloro o bromo;

R^1 es fenilo sustituido con 2-4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluoroetoxi;

R^2 es metilo, fluorometilo, trifluorometilo o perfluoroetilo;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, metilo, etilo o fluorometilo; o R^{3a} y R^{3b} juntos se combinan con el carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la

profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un agente activo isoxazolina, que es:

i) un compuesto isoxazolina de fórmula (I) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

ii) un compuesto isoxazolina de fórmula (II) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

iii) un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

iv) un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

v) un compuesto isoxazolina de fórmula (V) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

vi) un compuesto isoxazolina de fórmula (VI) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un agente activo isoxazolina, que es:

i) un compuesto isoxazolina de fórmula (I) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

ii) un compuesto isoxazolina de fórmula (II) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

iii) un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

iv) un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

v) un compuesto isoxazolina de fórmula (V) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

vi) un compuesto isoxazolina de fórmula (VI) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (I) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (I) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un agente activo

isoxazolina de fórmula (I) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

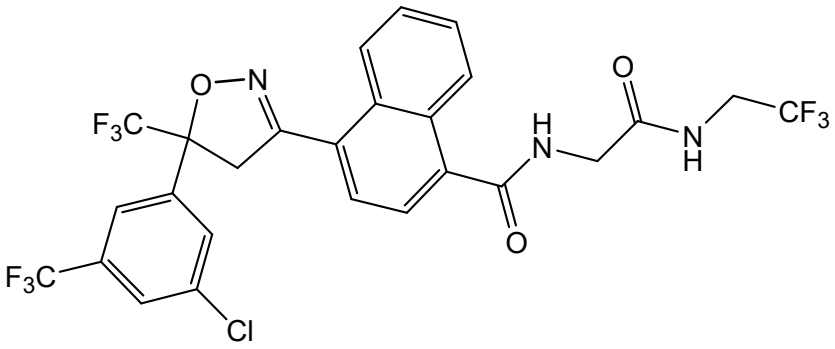
d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10}

triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, un tensioactivo, y opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ia) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

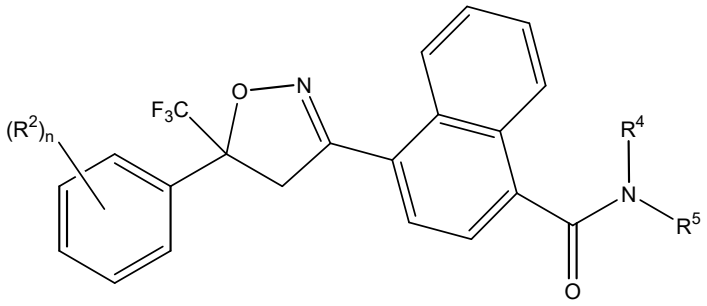
d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib):



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

R^2 en forma independiente es halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo

R^4 es H o C_1-C_6 alquilo;

R^5 es C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^7; y R^7 es C_2-C_7 alquilcarbonilo, C_2-C_7 alcoxicarbonilo, C_2-C_7 alquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dialquilaminocarbonilo, C_2-C_7 haloalquilcarbonilo, C_2-C_7 haloalcoxicarbonilo, C_2-C_7 haloalquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dihaloalquilaminocarbonilo (por ejemplo, -$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$); y

n es 0, 1 o 2;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol,

monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840),

aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la

prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (II) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (II) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (II) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

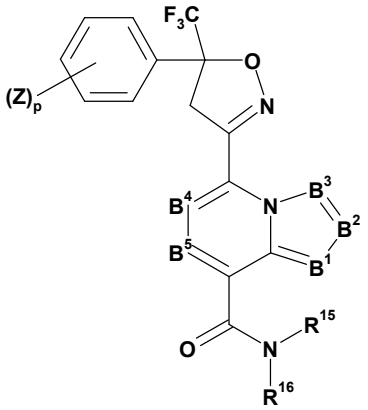
d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

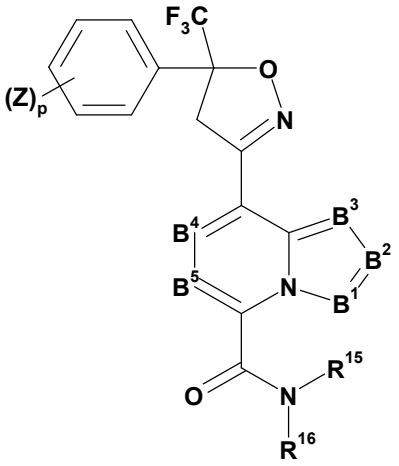
a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmulas II-1.001 a II-1.025 o II-2.00-II-2.018:



Compuestos II-1.001 a II-1.025

Compuesto Nro.	$(Z)_p$	B^5	B^4	B^3	B^2	B^1	R^{15}	R^{16}
1.001	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.002	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH_2CF_3
1.003	3,5- $(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH_3	$CH_2CO_2CH_3$
1.004	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH_3	CH_2CO_2H
1.005	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH_3	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.006	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.007	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	$CH_2CH_2SCH_3$
1.008	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.009	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$
1.010	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3
1.011	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.012	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3
1.013	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$
1.014	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.015	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3
1.016	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$

1.017	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.018	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH_2CF_3
1.019	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2CH_2SCH_3$
1.020	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.021	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH_2CF_3
1.022	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2CH_2SCH_3$
1.023	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
1.024	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH_2CF_3
1.025	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	$CH_2CH_2SCH_3$



Compuestos II-2.001 a II-2.018

Compuesto Nro.	$(Z)_p$	B^5	B^4	B^3	B^2	B^1	R^{15}	R^{16}
2.001	3,5-Cl_2	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
2.002	3,5-Cl_2	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH_2CF_3
2.003	3,5-Cl_2	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$
2.004	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
2.005	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH_2CF_3

2.006	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$
2.007	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
2.008	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH_2CF_3
2.009	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$
2.010	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
2.011	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3
2.012	3,5-Cl_2	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$
2.013	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
2.014	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3
2.015	3,5-$(CF_3)_2$	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$
2.016	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$
2.017	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH_2CF_3
2.018	3-Cl,5-CF_3	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	$CH_2CH_2SCH_3$

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmulas II-1.001 a II-1.025 o II-2.00-II-2.018 como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmulas II-1.001 a II-1.025 o II-2.00-II-2.018 como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

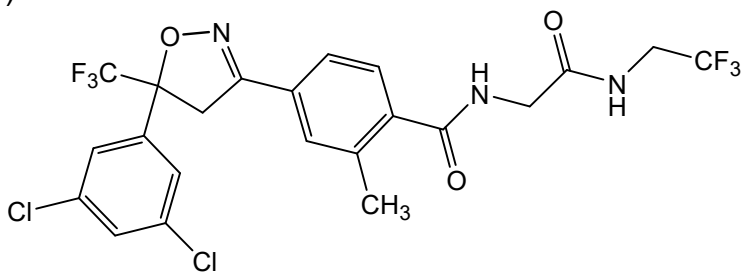
d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (III)



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (III) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

iv) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10}

triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (IV) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (V) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (V) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (V) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

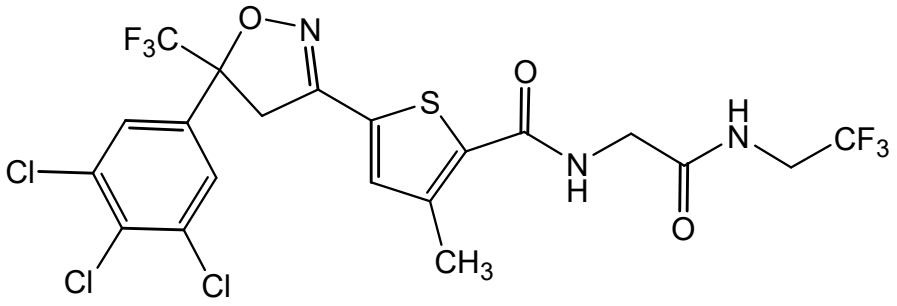
e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la

prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Va):



(Va)

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Va) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Va) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Va) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la

prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Va) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto

isoxazolina de fórmula (Va) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Va) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Va) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Va) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto de fórmula (VI) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (VI) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (VI) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

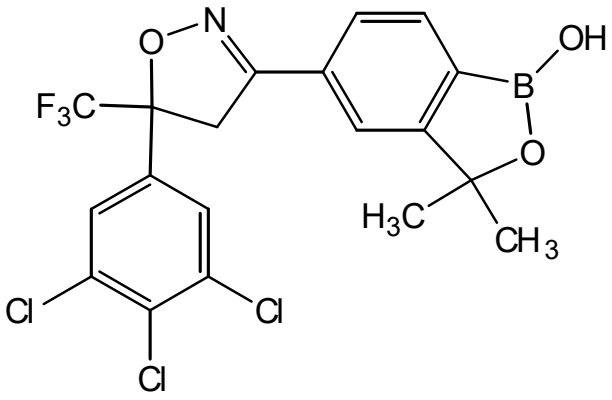
d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto de fórmula (VIa):



(VIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;
donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (VIa) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;
donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto

isoxazolina de fórmula (VIa) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (VIa) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter

de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (VIa) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840),

aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En aun otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (VIa) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la

prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (VIa) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (VIa) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (VIa) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

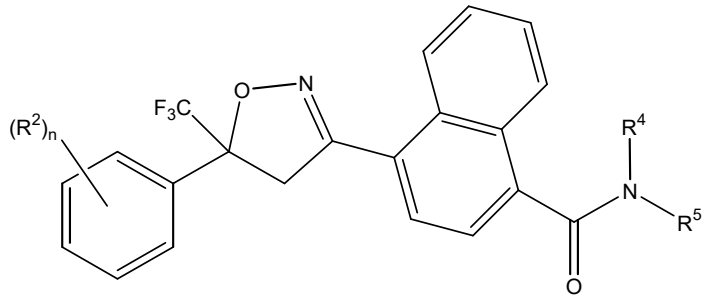
c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ib), que tiene la fórmula:



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

R^2 en forma independiente es halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 haloalquilo

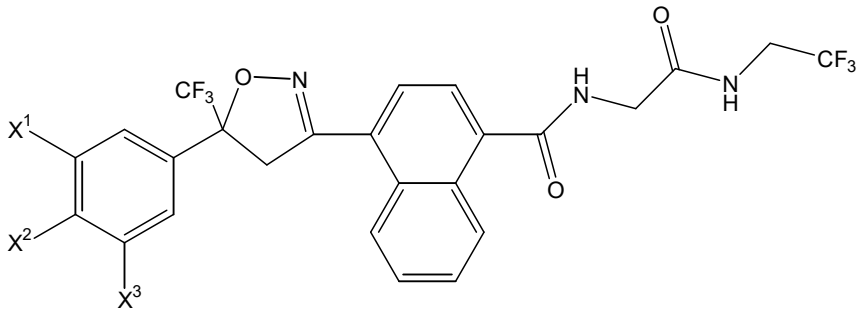
R^4 es H o C_1-C_6 alquilo;

R^5 es C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^7; y R^7 es C_2-C_7 alquilcarbonilo, C_2-C_7 alcoxicarbonilo, C_2-C_7 alquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dialquilaminocarbonilo, C_2-C_7 haloalquilcarbonilo, C_2-C_7 haloalcoxicarbonilo, C_2-C_7 haloalquilaminocarbonilo, C_3-C_9 dihaloalquilaminocarbonilo (por ejemplo, -$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$); y

n es 0, 1 o 2.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente entre sí H, halógeno, C_1-C_3alquilo o C_1-C_3haloalquilo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic) donde X^1 y X^3 son en forma independiente halógeno y X^2 es hidrógeno.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente entre sí halógeno.

En otra forma de realización de la invención, las composiciones inyectables de acción prolongada comprenden un compuesto de fórmula (Ic), donde X^1 y X^3 son en forma independiente entre sí halógeno y X^2 es C_1-C_3haloalquilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de fórmula (Ic), donde X^1 y X^2 son en forma independiente halógeno y X^3 es C_1-C_3haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de fórmula (Ic), donde X^1 y X^2 son en forma independiente halógeno y X^3 es CF_3.

En otra forma de realización, la invención provee una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de fórmula (Ic), donde X^1 y X^3 son cloro y X^2 es hidrógeno.

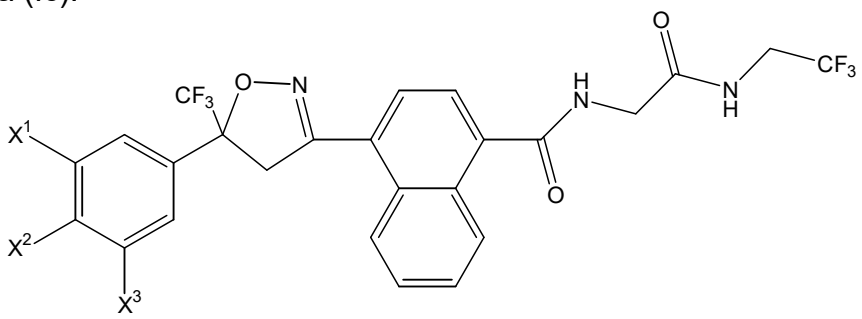
En aun otra forma de realización, la invención provee una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de fórmula (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3.

En otra forma de realización, la invención provee una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de fórmula (Ic), donde X^1 y X^3 son cloro y X^2 es fluoro.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz como antiparasitario de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalancarboxamida (Compuesto de fórmula Ia).

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 y X^3 son en forma independiente entre sí halógeno o C_1-C_3haloalquilo; y

X^2 es halógeno o hidrógeno;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

X^1 y X^3 son en forma independiente entre sí halógeno o C_1-C_3haloalquilo; y

X^2 es halógeno o hidrógeno;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 y X^3 son en forma independiente entre sí halógeno o C_1-C_3haloalquilo; y

X^2 es halógeno o hidrógeno;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

X^1 y X^2 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro; y

X^3 es cloro o CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

X^1 y X^2 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro; y

X^3 es cloro o CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar que es miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 y X^2 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro; y

X^3 es cloro o CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 y X^2 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro; y

X^3 es cloro o CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 y X^2 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro; y

X^3 es cloro o CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un tensioactivo y/o al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 y X^2 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro; y

X^3 es cloro o CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 y X^2 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro; y

X^3 es cloro o CF_3;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 y X^3 son en cada caso cloro; y

X^2 es fluoro o hidrógeno;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

X^1 y X^3 son en cada caso cloro; y

X^2 es fluoro o hidrógeno;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar que es miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 y X^3 son en cada caso cloro; y

X^2 es fluoro o hidrógeno;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

X^1 es cloro;

X^2 es fluoro; y

X^3 es CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la

prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

X^1 es cloro;

X^2 es fluoro; y

X^3 es CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar que es miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 es cloro;

X^2 es fluoro; y

X^3 es CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 es cloro;

X^2 es fluoro; y

X^3 es CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 es cloro;

X^2 es fluoro; y

X^3 es CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un tensioactivo y opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 es cloro;

X^2 es fluoro; y

X^3 es CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 es cloro;

X^2 es fluoro; y

X^3 es CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 es cloro;

X^2 es fluoro; y

X^3 es CF_3;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 es cloro;

X^2 es fluoro; y

X^3 es CF_3;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

X^1 y X^3 son cloro; y

X^2 es fluoro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

X^1 y X^3 son cloro; y

X^2 es fluoro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar que es miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 y X^3 son cloro; y

X^2 es fluoro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 y X^3 son cloro; y

X^2 es fluoro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por

ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 y X^3 son cloro; y

X^2 es fluoro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829),

propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un tensioactivo, y opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 y X^3 son cloro; y

X^2 es fluoro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1 y X^3 son cloro; y

X^2 es fluoro;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la

prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

X^1, X^2 y X^3 son en cada caso cloro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1, X^2 y X^3 son en cada caso cloro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar que es miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1, X^2 y X^3 son en cada caso cloro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1, X^2 y X^3 son en cada caso cloro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1, X^2 y X^3 son en cada caso cloro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un tensioactivo, y opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1, X^2 y X^3 son en cada caso cloro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro;

c) opcionalmente, un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar que es miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención provee una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención (profilaxis) de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto isoxazolina de fórmula (Ic) como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde

X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente entre sí cloro o fluoro;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

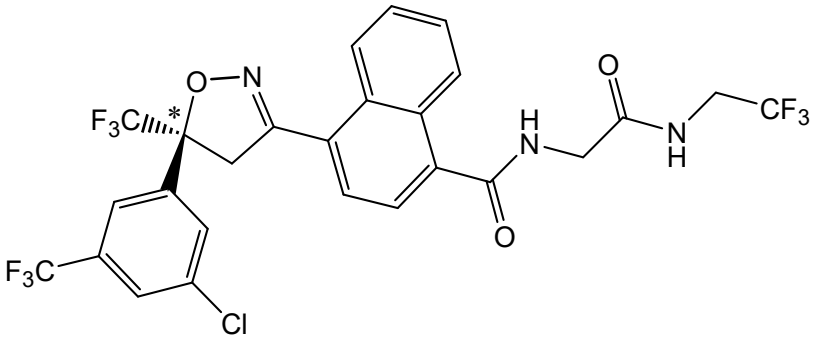
c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua o es sólo parcialmente soluble en agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

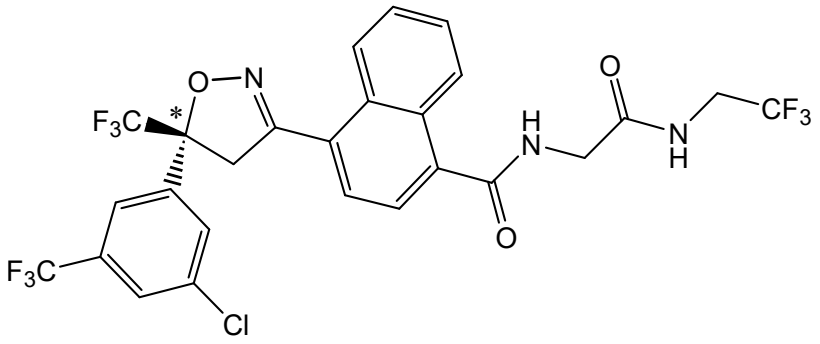
e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) hasta fórmula (VIa) pueden existir como estereoisómeros, y cada estereoisómero individual presente está comprendido por las fórmulas estructurales provistas en la presente. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diasterómeros y atropisómeros. Esto significa que cuando un compuesto isoxazolina (por ejemplo cualquiera de los agentes activos isoxazolina descritos en la presente) incluye dos o más estereoisómeros (por ejemplo enantiómeros (*S*) y (*R*)), las fórmulas provistas en la presente que no incluyen explícitamente configuraciones estereoquímicas comprenden cada uno de los estereoisómeros posibles. Los especialistas en la materia comprenderán que un estereoisómero de un compuesto activo isoxazolina puede ser más activo y/o puede exhibir propiedades beneficiosas en comparación con el otro enantiómero. Además, los especialistas en la materia comprenderán cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente un estereoisómero de los compuestos isoxazolina descritos en la presente. Los compuestos isoxazolina descritos en la presente contienen un átomo de carbono cuaternario quiral en el anillo isoxazolina de cinco miembros (indicado con el asterisco (*) en las estructuras a continuación); por lo tanto, los compuestos contienen al menos dos estereoisómeros posibles. A modo de ejemplo para los compuestos de fórmula (Ia), los dos estereoisómeros posibles en torno al carbono cuaternario se muestran como las fórmulas (*S*)-Ia y (*R*)-Ia:



(*S*)-Ia



(*R*)-Ia

El compuesto de fórmula (*S*)-Ia precedente tiene configuración (*S*) en el átomo de carbono quiral y el compuesto de fórmula (*R*)-Ia tiene configuración (*R*). Las ilustraciones de moléculas provistas en la presente responden a las convenciones estándar para ilustración de estereoquímica. Para indicar la configuración estereoquímica, los enlaces que se eleven a partir del plano de la ilustración y hacia el observador se indican con cuñas rellenas donde el extremo ancho de la cuña se une al átomo que se eleva del plano de la ilustración hacia el observador. Los enlaces que descienden del plano de la ilustración en sentido contrario al observador se indican con cuñas punteadas donde el extremo angosto de la cuña se une al átomo más lejano al observador. Las líneas de ancho constante indican enlaces con dirección opuesta o neutral relativa a los enlaces mostrados con cuñas plenas o punteadas; las líneas de ancho constante también indican enlaces en moléculas o partes de moléculas donde no se desea especificar una configuración estereoquímica particular.

En una forma de realización de la invención, se considera que el enantiómero más activo biológicamente es el de fórmula (*S*)-Ia. De manera similar, se considera que los enantiómeros de compuestos isoxazolina de

fórmula (Ib), (Ic) y (II) to (VIa) más activos biológicamente tienen configuración (*S*) en el carbono quiral del anillo isoxazolina. En algunas formas de realización, un compuesto isoxazolina de la invención, o composiciones que comprenden el compuesto, está enriquecido en un enantiómero que exhibe una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* (el eutómero) con un perfil de toxicidad favorable relativo a un compuesto o una composición enriquecida con el otro enantiómero correspondiente que exhibe una actividad *in vitro* e *in vivo* significativamente menor (el distómero).

Cuando está enantioméricamente enriquecido, un enantiómero está presente en cantidades mayores que el otro, y el grado de enriquecimiento puede estar definido por una expresión de exceso enantiomérico ("ee"), que se define como (2x-l)·100 %, donde x es la fracción molar del enantiómero dominante en la mezcla (por ejemplo, un ee de 20 % corresponde a una relación de enantiómeros 60:40). En algunas formas de realización, las composiciones de la invención comprenden compuestos que tienen al menos un exceso enantiomérico de 50 %. En otras formas de realización, las composiciones de la invención comprenden compuestos que tienen al menos un exceso enantiomérico de 75 %, al menos un exceso enantiomérico de 90 %, o al menos un exceso enantiomérico de 94 % del isómero más activo. Son de interés particular las formas de realización enantioméricamente puras del isómero más activo (el eutómero).

Los compuestos de esta invención también pueden existir como uno o más isómeros conformacionales debido a la rotación restringida en torno al enlace amida unido al anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo la amida unida al grupo naftilo en la fórmula (I)). Esta invención comprende mezclas de isómeros

conformacionales. Además, esta invención incluye compuestos que están enriquecidos en un confórmero en relación a los otros.

Se comprenderá que además de los compuestos de fórmula (Ia), los otros compuestos isoxazolina de fórmula (I), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) y fórmula (VIa) también tienen al menos dos enantiómeros posibles debido al átomo de carbono cuaternario en el anillo isoxazolina. Además, ciertos compuestos pueden incluir otros centros quirales en uno o más sustituyentes.

Esta invención comprende mezclas racémicas, por ejemplo, cantidades iguales de los enantiómeros de fórmulas (I) a (VIa). La invención también incluye compuestos de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que están enriquecidos en un enantiómero en comparación con la mezcla racémica. También se incluyen los enantiómeros esencialmente puros de los compuestos de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa).

Por lo tanto, en una forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV),

fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que está sustancialmente enriquecido en un enantiómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término “sustancialmente enriquecido” significa que el compuesto está enriquecido en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 1,5 o mayor a favor del enantiómero deseado. En otra forma de realización, las composiciones de acción prolongada de la invención comprenden al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa) que está enriquecido en un enantiómero en una relación peso:peso de al menos 2:1, al menos 5:1 o al menos 10:1. En otra forma de realización, las composiciones comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que está enriquecido en un enantiómero en una relación peso:peso de al menos 15:1 o al menos 20:1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, los compuestos isoxazolina de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa) presentes en las composiciones de la invención son enantiómeros esencialmente puros.

En otra forma de realización de la invención, las composiciones comprenden un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a

fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que está enriquecido en el enantiómero (*S*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 1,5:1 o 2:1. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que está enriquecido en el enantiómero (S) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 5:1 o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que está enriquecido en el enantiómero (S) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 10:1, 20:1, o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que es el enantiómero (S) esencialmente puro.

En una forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que está sustancialmente enriquecido en un enantiómero. En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que está sustancialmente enriquecido en el enantiómero (*S*). En otra forma de

realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que está sustancialmente enriquecido en el enantiómero (*R*).

En otra forma de realización de la invención, las composiciones comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que está enriquecido en el enantiómero (*S*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 1,5:1 o 2:1 o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que está enriquecido en el enantiómero (*S*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 5:1 o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que está enriquecido en el enantiómero (*S*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 10:1, 20:1, o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que es el enantiómero (*S*) esencialmente puro.

En otra forma de realización de la invención, las composiciones comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que está enriquecido en el enantiómero (*R*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 2:1 o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que está enriquecido en el enantiómero (*R*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 5:1 o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que está enriquecido en el enantiómero (*R*) en una

relación peso:peso de al menos aproximadamente 10:1, 20:1, o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) que es el enantiómero (*R*) esencialmente puro.

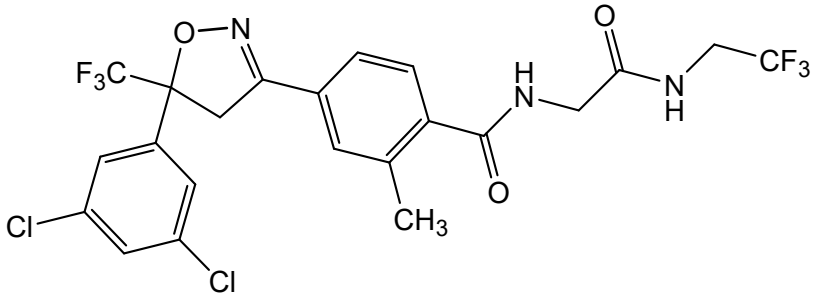
En otra forma de realización de la invención, las composiciones comprenden un compuesto de fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que está enriquecido en el enantiómero (*R*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 2:1 o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que está enriquecido en el enantiómero (*R*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 5:1 o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que está enriquecido en el enantiómero (*R*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 10:1, 20:1, o mayor. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (II), fórmula (II-1.1001) a fórmula (II-1.025), fórmula (II-2.001) a fórmula (II-018), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (Va), fórmula (VI) o fórmula (VIa), que es el enantiómero (R) esencialmente puro.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción

prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina descrito en WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 WO 2008/122375, WO 2014/439475 A1 y WO2012 120135A1, todos los cuales se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia.

En aun otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina descrito en WO 2009/02451A2 y WO 2011/075591A1, ambas incorporadas a la presente en su totalidad a modo de referencia.

En aun otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un compuesto isoxazolina que es el compuesto 11-1 descrito en WO 2009/02451A2, que tiene la estructura:



En una forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50% (p/v) de un agente activo isoxazolina de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (Ic), (II), (III), (IV), (V), (Va), (VI) o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una mezcla racémica o enriquecido en un enantiómero como se describe

precedentemente. En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender aproximadamente 1 a aproximadamente 40% (p/v) de un agente activo isoxazolina de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III), (IV), (V), (Va), (VI) o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (p/v), aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v) o aproximadamente 1 a aproximadamente 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III), (IV), (V), (Va), (VI) o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% (p/v) o aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (p/v) de un agente activo isoxazolina de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (III), (IV), (V), (Va), (VI) o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender aproximadamente 5 a aproximadamente 40% (p/v) o aproximadamente 5 a aproximadamente 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de realización, las composiciones pueden comprender aproximadamente 10% a aproximadamente 40% (p/v) de un agente activo isoxazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En aun otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender aproximadamente 15% a aproximadamente 40% (p/v), aproximadamente 15% a aproximadamente 35%

(p/v) o aproximadamente 15% a aproximadamente 30% (p/v) de un compuesto isoxazolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I a VIa descritas precedentemente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otra forma de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la

prevención de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I a VIa descritas precedentemente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las

formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I a VIa descritas precedentemente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I a VIa descritas precedentemente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar que es miscible con agua;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otra forma de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I a VIa descritas precedentemente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar que es miscible con agua;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I a VIa descritas precedentemente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde dicho co-solvente es un solvente polar que es miscible con agua;

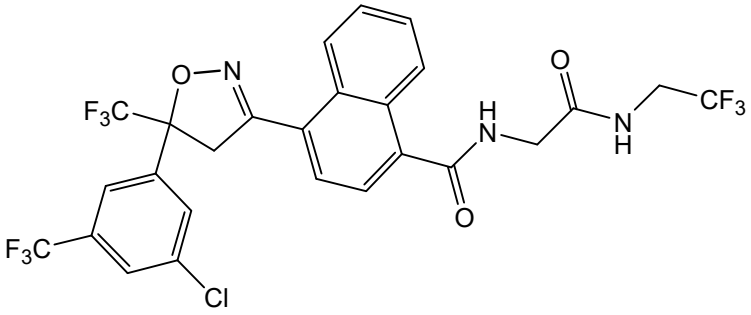
d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

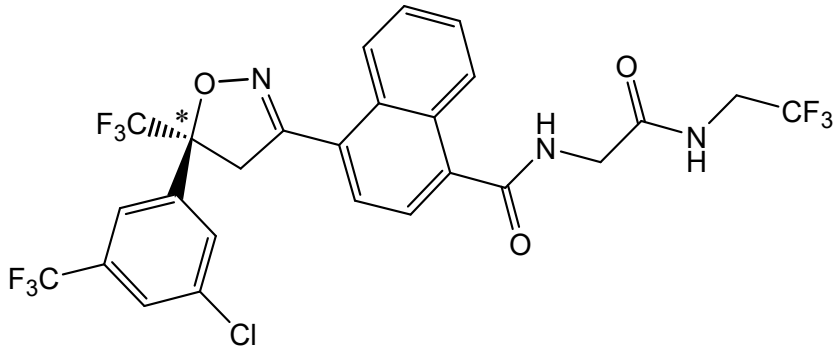
donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

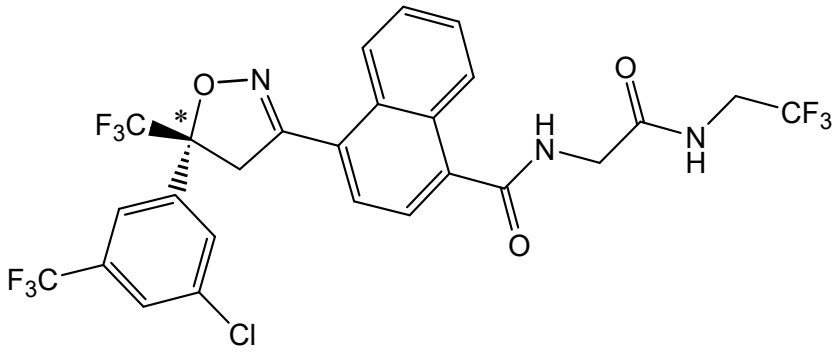
a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (por ejemplo, un compuesto de fórmulas I-VIa), como por ejemplo un compuesto de la fórmula:



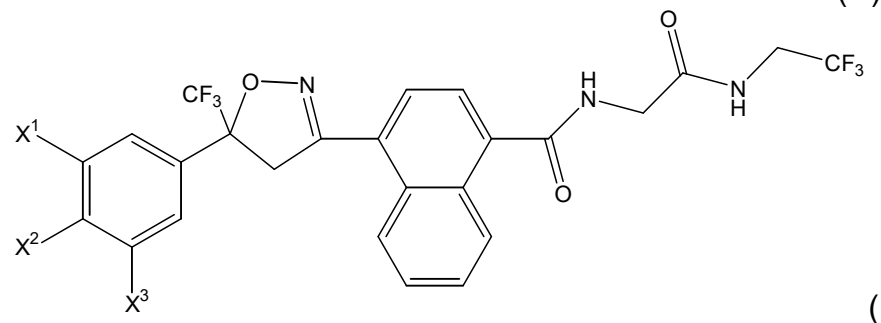
(Ia),



(*S*)-Ia,

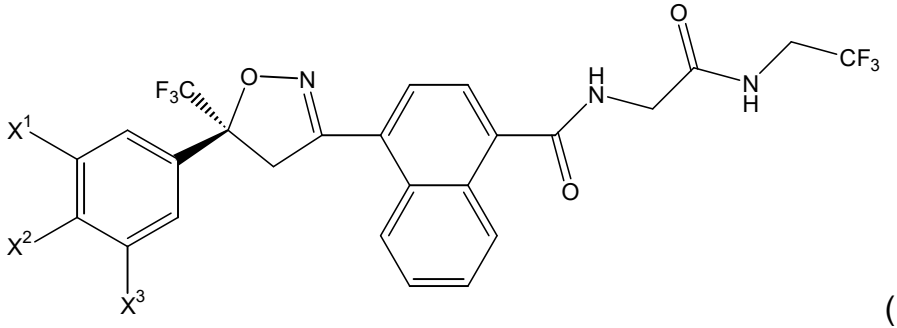


(*R*)-Ia,



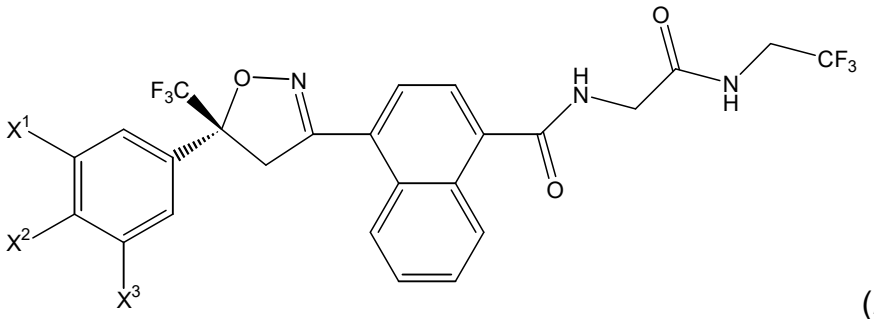
(Ic),

donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;



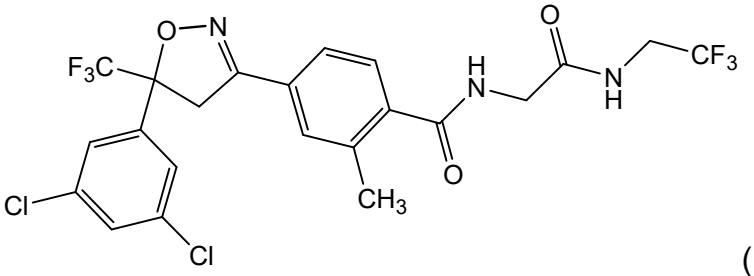
(*S*)-Ic,

donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;

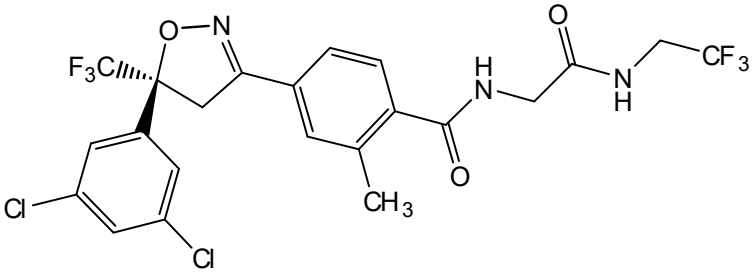


(*R*)-Ic,

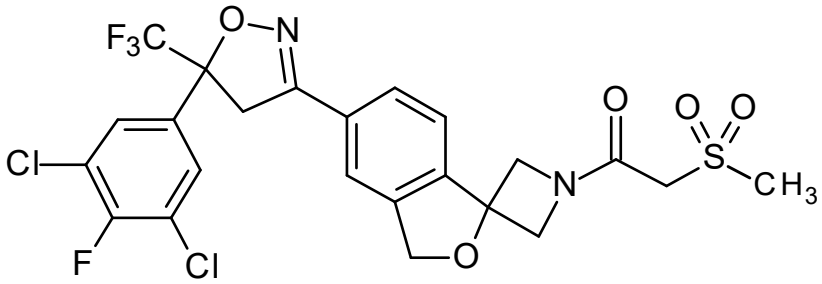
donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3;



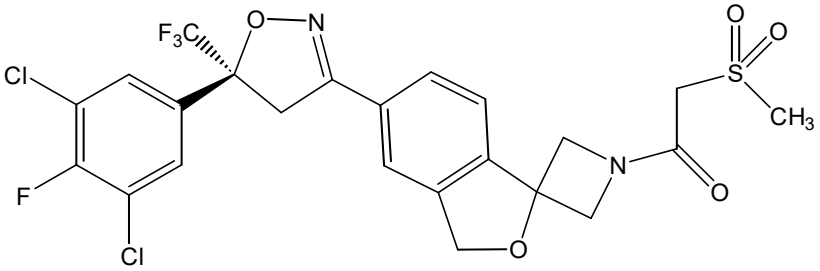
(III),



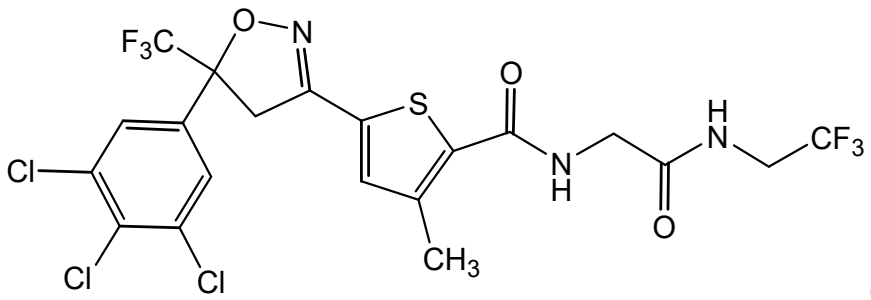
(*S*)-III,



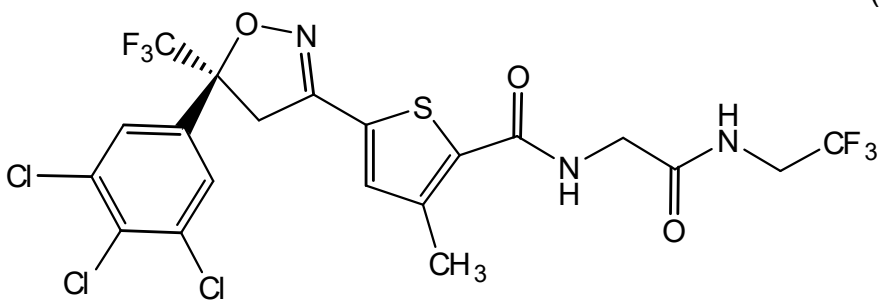
(IV),



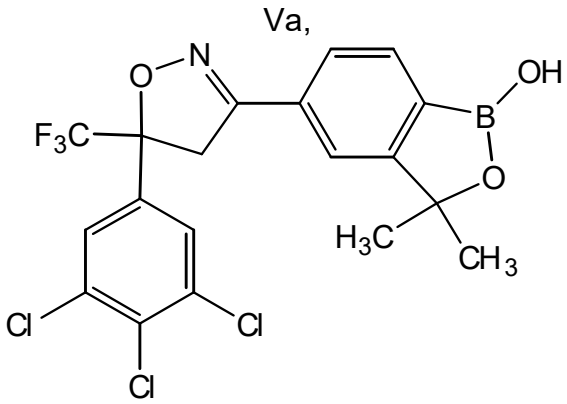
(*S*)-IV,



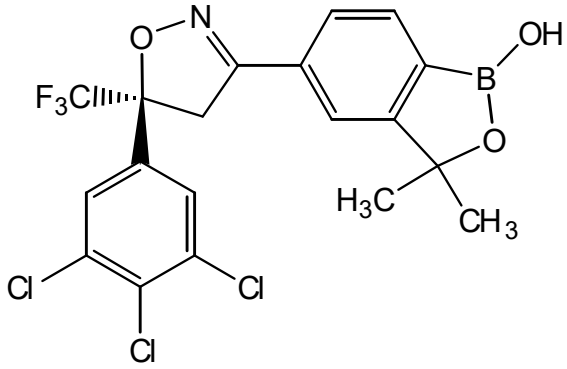
(Va),



(*S*)-Va,



(VIa) o



(*S*)-VIa,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente

cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (VIa) o (*S*)-VIa como se muestra precedentemente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el

PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (Va) o (S)-VIa como se muestra precedentemente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (Va) o (S)-VIa como se muestra precedentemente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, un éter de glicol (por ejemplo incluyendo, sin que esto constituya limitación alguna, monoetiléter de

dietilenglicol, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, y similares), glicerol, propilenglicol, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbida (DMI), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o glicerol formal, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (Va) o (S)-VIa como se describe

precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (Va) o (S)-VIa como se muestra precedentemente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 5% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el

PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (Va) o (S)-VIa como se muestra precedentemente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos (por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (VIa) o (S)-VIa como se muestra precedentemente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, C_8-C_{10} triglicéridos (por ejemplo MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 818), C_8-C_{10} triglicéridos combinados con ácido succínico (por ejemplo MIGLYOL® 829), propilenglicoldiésteres de C_8-C_{10} ácidos grasos

(por ejemplo MIGLYOL® 840), aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (*S*)-Va, (VIa) o (S)-VIa como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (*S*)-Va, (VIa) o (S)-VIa como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (*S*)-Va, (VIa) o (S)-VIa como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (*S*)-Va, (VIa) o (S)-VIa como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es un C_1-C_6alcohol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 40% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 20% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 20% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 20% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 20% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 20% (p/v) de un co-solvente donde dicho co-solvente es un C_8-C_{10} triglicérido, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) al menos un aceite neutro, donde dicho aceite neutro es un C_8-C_{10} triglicérido;

c) opcionalmente, aproximadamente 1% a 20% (p/v) de al menos un co-solvente, donde dicho co-solvente es etanol, isopropanol, alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el

PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 2% a 15% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la

profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 2% a 15% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic,

donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 2% a 15% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (Ic), donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 2% a 15% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (*S*)-Ia o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 2% a 15% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 5 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (*S*)-Ia o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3; descrito precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 2% a 15% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el

PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 5 a 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina de la fórmula (*S*)-Ia o (*S*)-Ic, donde X^1 es cloro, X^2 es fluoro y X^3 es CF_3, como se describe precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 2% a 10% (p/v) de un co-solvente, donde el co-solvente es etanol, isopropanol o alcohol bencílico, o una combinación de los mismos;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En algunas formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la

profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 0,5 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I a VIa descritas precedentemente), como por ejemplo un compuesto de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (VIa) o (S)-VIa como se muestra precedentemente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,:

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, aproximadamente 5% a 40% (p/v) de un co-solvente seleccionado entre el grupo que consiste en etanol e isopropanol;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 30% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I a VIa descritas precedentemente), como por ejemplo un compuesto de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (VIa) o (S)-VIa como se muestra precedentemente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,:

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro;

c) opcionalmente, aproximadamente 5% a 40% (p/v) de un co-solvente seleccionado entre el grupo que consiste en etanol e isopropanol;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el

PEG líquido y/o el aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En aun otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 1 a 20% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de fórmulas I-VIa), como por ejemplo un compuesto de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (VIa) o (S)-VIa como se muestra precedentemente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,:

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido y/o un aceite neutro;

c) opcionalmente, aproximadamente 5% a 40% (p/v) de un co-solvente seleccionado entre el grupo que consiste en etanol e isopropanol;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido y/o el aceite neutro está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

En otras formas de realización la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que comprende:

a) aproximadamente 5 a 20% (p/v) o aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de fórmulas I-VIa), como por ejemplo un compuesto de la fórmula (Ia), (*S*)-Ia, (*R*)-Ia, (Ic), donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*S*)-Ic, donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (*R*)-Ic donde X^1, X^2 y X^3 son en forma independiente cloro, fluoro o CF_3; (III), (*S*)-III, (IV), (*S*)-IV, (Va), (*S*)-Va, (VIa) o (S)-VIa como se muestra precedentemente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,:

b) un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido;

c) opcionalmente, aproximadamente 5% a 40% (p/v) de un co-solvente seleccionado entre el grupo que consiste en etanol e isopropanol;

d) opcionalmente, aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,0% (p/v) de un antioxidante; y

e) opcionalmente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos;

donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composicón total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

Otra forma de realización de la presente invención es una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que consiste esencialmente en:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de fórmulas I-VIa), y opcionalmente al menos un agente activo adicional como se describe en esta solicitud;

b) un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) opcionalmente, al menos un co-solvente donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos.

Otra forma de realización de la presente invención es una composición inyectable de acción prolongada para el tratamiento y/o la prevención de infecciones e infestaciones parasíticas en animales que consiste en:

a) una cantidad eficaz como antiparasitario de al menos un agente activo isoxazolina, como por ejemplo cualquiera de los compuestos isoxazolina provistos en las formas de realización precedentes (por ejemplo, un compuesto de fórmulas I-VIa), y opcionalmente al menos un agente activo adicional como se describe en esta solicitud;

b) un PEG líquido y/o un aceite neutro farmacéuticamente aceptable;

c) al menos un co-solvente donde dicho co-solvente no es miscible con agua;

d) opcionalmente, un antioxidante; y

e) opcionalmente, al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos.

En esta solicitud y en las reivindicaciones, los términos como por ejemplo “comprende,” “que comprende,” “que contiene” y “que tiene” y similares pueden tener el significado asignado a los mismos por la ley de patentes de los Estados Unidos pueden significar “incluye,” “incluyendo,” y similares; “que consiste esencialmente en” o “consiste esencialmente en” de la misma manera tiene el significado asignado al mismo por la ley de patentes de los Estados Unidos y el término es de final abierto, permitiendo la presencia de más que lo mencionado en la medida que las características básicas o novedosas de lo mencionado no sean modificadas por la presencia de más de lo mencionado, pero excluye las formas de realización del arte anterior. El término “que consiste en” excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en las reivindicaciones.

Definiciones

Los términos usados en la presente tienen sus significados estándar en

la materia salvo que se especifique lo contrario. Las unidades orgánicas mencionadas en las definiciones de las variables de la fórmula (I) son, como el término halógeno, términos colectivos para enumeraciones individuales de los miembros del grupo individuales. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso la cantidad possible de átomos de carbono en el grupo.

El término “animal” se usa en la presente para incluir todos los mamíferos, aves, y peces y también incluye todos los animales vertebrados. Los animals incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, gatos, perros, ganado, gallinas, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo las etapas embriónica y fetal. En algunas formas de realización, el animal es un animal no humano.

El término “esencialmente puro” se usa en la presente para indicar que un compuesto o un enantiómero tiene al menos aproximadamente 90% de pureza, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 98% de pureza, o mayor.

El término “alquilo” hace referencia a hidrocarburos saturados lineales, ramificados, primarios, secundarios o terciarios, incluyendo aquellos que tienen entre 1 y 20 átomos. En algunas formas de realización, los grupos alquilo incluyen grupos C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 o C_1-C_4 alquilo. Los ejemplos de C_1-C_{10} alquilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo,

2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. C_1-C_4-alquilo significa por -ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Los grupos alquilo cíclicos o “cicloalquilo” incluyen aquellos con entre 3 y 10 átomos de carbono que tienen un anillo simple o múltiples anillos condensados. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo incluyen grupos C_4-C_7 o C_3-C_4 alquilo cíclicos. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Los grupos alquilo descritos en la presente pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con una o más unidades seleccionadas entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquil- o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrazina, carbamato, ácido fosfórico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, desprotegido o protegido según sea necesario, como comprenderán los especialistas en la materia, por ejemplo, como se describe en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, tercera edición, 1999, incorporado a la presente a modo de referencia.

Debe comprenderse que los términos que incluyen el término “alquilo” como por ejemplo “alquilcicloalquilo,” “cicloalquilalquilo,” “alquilamino,” o

“dialquilamino” comprenden un grupo alquilo como se define precedentemente unido al otro grupo funcional, donde el grupo se une al compuesto a través del último grupo mencionado, como comprenderán los especialistas en la materia.

El término “alquenilo” hace referencia a cadenas carbonadas lineales y ramificadas que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquenilo pueden incluir grupos C_2-C_{20} alquenilo. En otras formas de realización, alquenilo incluye grupos C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_4 alquenilo. En una forma de realización de alquenilo, la cantidad de enlaces dobles es 1-3, en otra forma de realización de alquenilo, la cantidad de enlaces dobles es uno o dos. También se contemplan otros rangos de cantidades de enlaces dobles carbono-carbono y carbonos dependiendo de la posición de la unidad alquenilo en la molécula. Los grupos “C_2-C_{10}-alquenilo” pueden incluir más de un enlace doble en la cadena. Los ejemplos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo,

1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

"Alquinilo" hace referencia a cadenas carbonadas de cadena lineal y ramificada que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono. En una forma de realización de alquinilo, la cantidad de enlaces triples es 1-3; en otra forma de realización de alquinilo, la cantidad de enlaces triples es uno o dos. En algunas formas de realización, los grupos alquinilo incluyen grupos C_2-C_{20} alquinilo. En otras formas de realización, los grupos alquinilo pueden incluir grupos C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_4 alquinilo. También se contemplan otros rangos de cantidades de enlaces triples carbono-carbono y carbonos dependiendo de la posición de la unidad alquenilo en la molécula. Por ejemplo, el término "C_2-C_{10}-alquinilo" como se lo utiliza en la presente hace referencia a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple, como por ejemplo etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-

in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.

El término “haloalquilo” hace referencia a un grupo alquilo, como se define en la presente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo C_1-C_4-haloalquilo incluye, sin que esto constituya limitación alguna, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares.

El término “haloalquenilo” hace referencia a un grupo alquenilo, como se define en la presente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término “haloalquinilo” hace referencia a un grupo alquinilo, como se define en la presente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

“Alcoxi” hace referencia a alquil-O-, donde alquilo es como se define precedentemente. De manera similar, los términos “alqueniloxi,” “alquiniloxi,” “haloalcoxi,” “haloalqueniloxi,” “haloalquiniloxi,” “cicloalcoxi,” “cicloalqueniloxi,” “halocicloalcoxi,” y “halocicloalqueniloxi” hacen referencia a los grupos alquenil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, halocicloalquil-O-, y halocicloalquenil-O-, respectivamente, donde alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo, y halocicloalquenilo son como se definen precedentemente. Los ejemplos de C_1-C_6-alcoxi incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, metoxi, etoxi, C_2H_5-CH_2O-, $(CH_3)_2CHO$-, n-butoxi, C_2H_5-$CH(CH_3)O$-, $(CH_3)_2CH$-CH_2O-, $(CH_3)_3CO$-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-

metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y similares.

El término “alquiltio” hace referencia a alquil-S-, donde alquilo es como se define precedentemente. De manera similar, los términos “haloalquiltio,” “cicloalquiltio,” y similares, hacen referencia a haloalquil-S- y cicloalquil-S- donde haloalquilo y cicloalquilo son como se definen precedentemente.

El término “alquilsulfinilo” hace referencia a alquil-S(O)-, donde alquilo es como se define precedentemente. De manera similar, el término “haloalquilsulfinilo” hace referencia a haloalquil-S(O)- donde haloalquilo es como se define precedentemente.

El término “alquilsulfonilo” hace referencia a alquil-$S(O)_2$-, donde alquilo es como se define precedentemente. De manera similar, el término “haloalquilsulfonilo” hace referencia a haloalquil-$S(O)_2$- donde haloalquilo es como se define precedentemente.

Los términos alquilamino y dialquilamino hacen referencia a alquil-NH- y $(alquil)_2N$- donde alquilo es como se define precedentemente. De manera similar, el término “haloalquilamino” hace referencia a haloalquil-NH- donde haloalquilo es como se define precedentemente.

Los términos “alquilcarbonilo,” “alcoxicarbonilo,” “alquilaminocarbonilo,” y “dialquilaminocarbonilo” hacen referencia a alquil-C(O)-, alcoxi-C(O)-, alquilamino-C(O)- y dialquilamino-C(O)- donde alquilo, alcoxi, alquilamino y

dialquilamino son como se definen precedentemente. De manera similar, los términos “haloalquilcarbonilo,” “haloalcoxicarbonilo,” “haloalquilaminocarbonilo,” y “dihaloalquilaminocarbonilo” hacen referencia a los grupos haloalquil-C(O)-, haloalcoxi-C(O)-, haloalquilamino-C(O)- y dihaloalquilamino-C(O)- donde haloalquilo, haloalcoxi, haloalquilamino y dihaloalquilamino son como se definen precedentemente.

“Arilo” hace referencia a un grupo carbocíclico monovalente aromático de entre 6 y 14 átomos de carbono que tiene un anillo único o múltiples anillos condensados. En algunas formas de realización, los grupos arilo incluyen grupos C_6-C_{10} arilo. Los grupos arilo incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo y indanilo. Los grupos arilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con una o más unidades seleccionadas entre halógeno, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo, alquinil-sulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquenilsulfinilo, haloalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquil-sulfonilo, haloalquenilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino, di(alquinil)amino, o trialquilsililo.

Los términos “aralquilo” o “arilalquilo” hacen referencia a un grupo arilo que se une al compuesto por medio de un puente alquileno diradical, $(-CH_2-)_n$, donde n es 1-12 y donde “arilo” es como se define precedentemente.

“Heteroarilo” hace referencia a un grupo aromático monovalente de entre 1 y 15 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos oxígeno, nitrógeno, y azufre dentro del anillo, preferentemente 1 a 4 heteroátomos, o 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados con la condición de que el punto de unión es a través de un átomo del anillo heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo benzofuranilo, y benzotiofenilo. Los anillos heteroarilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con una o más unidades como se describe para arilo precedentemente.

“Heterociclilo,” “heterocíclico” o “heterociclo” hacen referencia grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de entre 3 y 7 miembros o monocíclicos de entre 4 y 7 miembros; bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferentemente 1 a 4 o 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos y puede no estar sustituido o estar sustituido con una o más unidades como se describe para los grupos arilo precedentemente.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (como por ejemplo furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (como por ejemplo 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo, y similares.

Halógeno significa átomos de flúor, cloro, bromo y iodo. La denominación de “halo” (por ejemplo, como se ilustra con el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustitución, desde una sustitución individual hasta una sustitución perhalo (por ejemplo, ilustrado con metilo como clorometilo (-CH_2Cl), diclorometilo (-$CHCl_2$), triclorometilo (-CCl_3)).

El término “enriquecido” se refiere a cuando la relación peso:peso es al menos aproximadamente 1,05 o mayor a favor del enantiómero que presenta actividad significativa *in vitro* e *in vivo* (el eutómero).

Estereoisómeros y formas polimórficas

Como se describe precedentemente, los especialistas en la materia apreciarán que algunos compuestos comprendidos en las composiciones de la invención pueden existir y se pueden aislar como formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos con uno o más centros quirales, incluyendo los que se encuentran sobre un átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros únicos o diasterómeros o como mezclas de enantiómeros y/o diasterómeros. Por ejemplo, en la materia se comprende que los compuestos sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros únicos o como mezclas racémicas. Además, los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, lo que da como resultado una cantidad teórica de isómeros ópticamente activos. Si los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención incluyen *n* centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^n isómeros ópticos. La presente invención abarca composiciones que comprenden los enantiómeros o diasterómeros específicos de cada compuesto así como las mezclas de diferentes enantiómeros y/o diasterómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles que se describen en la presente. Adicionalmente, la invención abarca composiciones que comprenden uno o más isómeros conformacionales (por ejemplo rotámeros) así como mezclas de isómeros conformacionales. Los isómeros conformacionales de los compuestos de isoxazolina pueden producirse por una restricción en la rotación en torno al

enlace amida unido al anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo la amida unida al grupo naftilo en la fórmula (I)). Las formas ópticamente activas se pueden preparar, por ejemplo, por resolución de las formas racémicas por técnicas de cristalización selectiva, por síntesis a partir de precursores ópticamente activos, por síntesis quiral, por separación cromatográfica usando una fase quiral estacionaria o por resolución enzimática.

Además, los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, donde hay una cierta cantidad estequiométrica de agua o un solvente asociada con las moléculas en la forma cristalina. Las composiciones de la invención pueden incluir hidratos y solvatos de los agentes activos. En algunas formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir hasta 15% (p/p), hasta 20% (p/p) o hasta 30% (p/p) de una forma sólida particular.

Sales

Dentro del alcance de la invención también se contemplan las sales ácidas o básicas, donde sea válido, de los compuestos de la invención que se proveen en la presente.

El término “sal ácida” contempla sales de los compuestos con todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como ácidos halogenhídricos tales como ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos alifáticos C_1-C_{20} de cadena lineal

o ramificada, saturados o insaturados, que opcionalmente están sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C_6-C_{12}. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α-hidroxiácidos tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metansulfónico, y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados farmacéuticamente aceptables con entre 4 y 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, y ácido fenilesteárico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glucoheptónico y ácido lactobiónico.

El término “sal básica” contempla las sales de los compuestos con todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos. Las sales que se forman con dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metal alcalino y metal alcalinotérreo, que incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales que se forman con bases orgánicas incluyen las sales comunes de aminas de hidrocarburos y heterocíclicas, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio ($NH4^+$), sales de alquil- y dialquilamonio, y sales de aminas cíclicas tales como las sales de morfolina y piperidina.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de al menos una isoxazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un agente activo adicional. En una forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto isoxazolina de fórmula (I) a (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente activo adicional que es sistémicamente activo.

Se pueden usar ingredientes activos veterinarios/farmacéuticos adicionales con las composiciones de la invención. En algunas formas de realización, los agentes activos adicionales pueden incluir, a título enunciativo no taxativo, acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir ectoparasiticidas y/o endoparasiticidas.

Los agentes farmacéuticos de uso veterinario que pueden incluirse en las composiciones de la invención son bien conocidos en el arte (véase, por ejemplo, *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5ª edición, editado por Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005); o *The Merck Veterinary Manual*, 9ª edición (Enero de 2005)) e incluyen, a título enunciativo no taxativo, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanil, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrógeno sulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdato de amonio, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípidos,

ampicilina, amprolio, antácidos (orales), antivenina, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparraginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofen, barbituatos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, indanil carbenicilina de sodio, carbimazol, carboplatina, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxil, cefazolina de sodio, cefixima, clorsulón, cefoperazona de sodio, cefotaxima de sodio, cefotetán de disodio, cefoxitina de sodio, proxetil cefpodoxima, ceftazidima, ceftiofur de sodio, ceftiofur, ceftiaxona de sodio, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucil, cloramfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotrofina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, claonazepam, clonidina, cloprostenol de sodio, clorazepato de dipotasio, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACT), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina de sodio, danazol, dantroleno de sodio, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpantenol, dexraazoxano, dextrano, diazepam,

diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenac de sodio, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetil sulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorrubicina, doxiciclina, edetato de calcio de disodio, EDTA de calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina de sodio, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoyetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato de sodio, etanol (alcohol), etidronato de sodio, etodolac, etomidato, agentes para la eutanasia con entobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasteride, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitín, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (OXYGLOBIN®), heparina, almidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfina, hidroxiurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina de sodio, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), ioduro (de sodio/de potasio), ipecac (jarabe), ipodato de sodio, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol,

isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, quetamina, quetoconazol, quetoprofeno, quetorolac trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina de sodio, lidocaína, lincomicina, liotironina de sodio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena mediana, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicán, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital de sodio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlona, midazolam, oxima de milbemicina, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, móxidoctina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, agonistas analgésicos narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusida de sodio, nizatidina, novobiocina de sodio, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sodio, omeprozol, ondansetrón, antidiarréicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina de sodio, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfina, oxitretraciclina, oxitocina, pamidronato de disodio, pancreplipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, pencilamina, penicilinas de aplicación general, penicilina G, penicilina V de potasio, pentazocina, pentobarbital de sodio, polisulfato de pentosón de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenipropanolamina, fenitoina de sodio, feromonas,

fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendán, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazina, proclorperazina, bromuro de propantelina, una inyección contra el acné de propionibacterias, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrofílico de *Psyllium*, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampina, s-adenosil-metionina (SAM), laxantes salinos/hoperosmóticos, selamectina, selegilina/l-deprenilo, sertralina, sevelámero, sevoflurano, silimarina/un derivado de la leche, bicarbonato de sodio, poliestiren sulfonato de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotrofina, sotalol, espectinomicina, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanil, sulfaclorpiridazina de sodio, sulfadiazina/trimetroprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental de sodio, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina de disodio, tiletamina/zolazepam, tilmocsina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainuro, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, trimcinolona acetonida, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamil, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina de sodio, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y

mezclas de éstos.

En una forma de realización de la invención, se pueden combinar compuestos de arilpirazol, tales como fenilpirazoles, conocidos en el arte, con los compuestos de isoxazolina en las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención. Los ejemplos de estos compuestos arilpirazol incluyen, a título enunciativo no taxativo, los que se describen en las Patentes de los EEUU Nº: 6.001.384, 6.010.710, 6.083.519, 6.096.329, 6.174.540, 6.685.954 y 6.998.131 (todas las cuales se incorporan en la presente a modo de referencia, cada una asignada a Merial, Ltd., Duluth, GA).

En otra realización de la invención, a las composiciones de la invención puede agregársele una o más lactonas o lactamas macrocíclicas, que pueden actuar como acaricidas, agentes antihelmínticos y/o insecticidas.

Las lactonas macrocíclicas incluyen, a título enunciativo no taxativo, las avermectinas tales como abamectina, la dimadectina, la doramectina, la emamectina, la eprinomectina, la ivermectina, la latidectina, la lepimectina, la selamectina, ML-1694554 y las milbemicinas tales como milbemectina, la milbemicina D, la oxima de milbemicina, la móxidoctina y la nemadectina. También se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas. Los ejemplos de combinaciones de compuestos de arilpirazol con lactonas macrocíclicas incluyen, a título enunciativo no taxativo, las que se describen en las Patentes de los EE.UU. Nº: 6.426.333, 6.482.425, 6.962.713 y 6.998.131 (todas las cuales se incorporan en la presente a modo de referencia – cada una asignada a Merial, Ltd., Duluth, GA).

Los compuestos de lactonas macrocíclicas son conocidos en el arte, se hallan disponibles comercialmente con facilidad o pueden obtenerse por medio

de técnicas conocidas. Para las avermectinas, ivermectina y abamectinaa, se puede hacer referencia, por ejemplo, al trabajo titulado “Ivermectin and Abamectin”, 1989, de M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg y col. (1981), “Avermectins Structure Determination”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Con relación a la doramectina, puede consultarse “Veterinary Parasitology”, vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Con relación a las milbemicinas, se puede consultar, entre otros, a Davies H.G. y col., 1986, “Avermectins and Milbemycins”, Nat. Prod. Rep., 3, 87-121; Mrozik H. y col., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, la Patente de los EE.UU. N°: 4134973 y EP 0 677 054.

Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o derivados semisintéticos de éstos. Las estructuras de las avermectinas y de las milbemicinas están relacionadas estrechamente, por ejemplo, debido a que comparten un complejo de un anillo macrocíclico de 16 miembros. Los productos naturales de las avermectinas se describen en la Patente de los EE.UU. Nº: 4.310.519 y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en la Patente de los EE.UU. Nº: 4.199.569. También se pueden mencionar las Patentes de los EE.UU. Nº: 4.468.390, 5.824.653, EP 0 007 812 A1, la Solicitud de Patente del Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916 y la Patente de Nueva Zelanda Nº 237 086, entre otros. Las milbemicinas de ocurrencia natural se describen en la Patente de los EEUU Nº 3950360, así como en las diversas referencias que se citan en “The Merck Index”, 12ª edición, S. Budavari, editor, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). La latidectina se describe en “International Nonproprietary

Names for Pharmaceutical Substances (INN)", *WHO Drug Information*, vol. 17, Nº 4, pp. 263- 286, (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nº: 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 4.871.719, 4.874.749, 4.427.663, 4.310.519, 4.199.569, 5.055.596, 4.973.711, 4.978.677, 4.920.148 y en EP 0 667 054.

En otra forma de realización, la invención comprende una composición inyectable de acción prolongada que comprende un compuesto de isoxazolina en combinación con compuestos sistémicamente activos de una clase de acaricidas o insecticidas conocida como reguladores del crecimiento de insectos (IGRs). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos por los especialistas en el arte y representan un amplio rango de clases químicas diferentes. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o el crecimiento de los insectos plaga. Los reguladores del crecimiento de los insectos se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nº: 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, en EP 0 179 022 o en U.K. 2 140 010, así como en las Patentes de los EE.UU. Nº: 6.096.329 y 6.685.954 (todas incorporadas en la presente a modo de referencia).

En una forma de realización el IGR es un compuesto que imita a la hormona juvenil. Los ejemplos de miméticos de la hormona juvenil incluyen azadiractina, diofenolán, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-iodo-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-ona.

En una forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de por lo menos una isoxazolina de fórmula (I) a (VIa), o una sal farmacéuticamente activa de la misma, en combinación con metopreno o piriproxifeno.

En otra forma de realización, el compuesto IGR es un inhibidor de la síntesis de quitina. Los inhibidores de la síntesis de quitina incluyen clorofluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumorona, lufenurón, tebufenozida, teflubenzurón, triflumuron, novalurón, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluoro-benzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

En aún otra forma de realización de la invención, a las composiciones de acción prolongada de la presente invención pueden agregársele insecticidas y acaricidas dirigidos contra las formas adultas. Éstos incluyen piretrinas (las cuales incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de éstas) y piretroides, y carbamatos que incluyen, a título enunciativo no taxativo, benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofurano, metiocarb, metolcarb, promacil, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima y tiofanox. En una forma de realización, las composiciones pueden incluir permetrina en combinación con un agente activo isoxazolina.

En algunas formas de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir uno o más agentes anti-nematodos, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, agentes activos que son compuestos de las clases de los bencimidazoles, de los imidazotiazoles, de las tetrahidropirimidinas, de los organofosfatos. En algunas

formas de realización, en las composiciones pueden incluirse bencimidazoles, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo de o,o-dimetilo.

En otras formas de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir compuestos de imidazotiazol, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, tetramisol, levamisol y butamisol. En aun otras formas de realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, pirantel, oxantel y morantel. Los agentes activos de organofosfato apropiados incluyen, a título enunciativo no taxativo, cumafos, triclorfón, haloxón, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.

En otras formas de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir los compuestos anti-nematodos fenotiazina, piperazina como el compuesto neutro y en sus diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles, tales como disofenol, arsenicales, tales como arsenamida, etanolaminas, tales como befenio, closolato de tenio, y metiluridina; colorantes de cianina, incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio e ioduro de ditiazanina; isotiocianatos, incluyendo bitoscanato, suramina de sodio, ftalofina y diversos productos naturales, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, higromicina B, a-santonina y ácido kaínico.

En otras formas de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden incluir agentes anti-trematodos. Los agentes apropiados incluyen, a título enunciativo no taxativo, los miracilos,

tales como el miracilo D y el mirasán; praziquantel, clonazepam y su derivado de 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, diversos compuestos de bisfenol conocidos en el arte, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolán; diversos compuestos de salicilanilida, incluyendo tribromsalán, oxiclozanida, diloxanida, rafoxanida, brotianida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulon, hetolina y emetina.

Ventajosamente, también pueden usarse compuestos anti-cestodos en las composiciones de acción prolongada de la presente invención, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, arecolina en diversas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

En aun otras formas de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención podrán incluir otros agentes activos que sean efectivos contra parásitos artrópodos. Los agentes activos apropiados incluyen, a título enunciativo no taxativo, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxiclor, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, iodofenfos, malatión, naled, fosalona, fosmet, foxim, propetamfos, ronel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, acetato de tiocianato de isobornilo, metoprene, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifeniltina, hidróxido de trifeniltina, deet, ftalato de dimetilo y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído

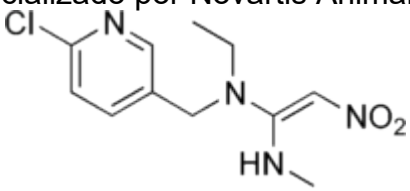
(MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridinedicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

Un agente antiparasitario que puede combinarse con un compuesto de isoxazolina en las composiciones de accion prolongada de la presente invención puede ser un péptido o una proteína con actividad biológica, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, los depsipéptidos, que actúan sobre la unión neuromuscular estimulando los receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor de secretina, lo que resulta en la parálisis y la muerte de los parásitos. En una forma de realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodepsida (véase Willson y col., *Parasitology*, Enero de 2003, 126 (parte 1): 79-86). En otra forma de realización, el depsipéptido es PF1022A o un derivado del mismo.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden comprender un agente activo de la clase de plaguicidas de los neonicotinoides. Los neonicotinoides se unen e inhiben los receptores de acetilcolina nicotínicos específicos de insectos. En una forma de realización, el agente insecticida neonicotinoide que se puede combinar con un compuesto de isoxazolina para formar una formulación inyectable de acción prolongada de la invención es imidacloprida. La imidacloprida es un agente activo neonicotinoide bien conocido y es el ingrediente activo clave de los productos parasiticidas tópicos Advantage®, Advantage® II, K9 Advantix® y K9 Advantix® II comercializados por Bayer Animal Health y la formulacion oral masticable blanda Advantus™ de Piedmont Animal Health. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la

Patente de los EE.UU. N°: 4.742.060 o en EP 0 892 060.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden comprender nitenpiram, otro agente activo de la clase de plaguicidas de los neonicotinoides. El nitenpiram tiene la siguiente estructura química y es el ingrediente activo del producto oral CAPSTAR™ Tabletas comercializado por Novartis Animal Health.



El nitenpiram es activo contra pulgas adultas cuando es suministrado diariamente como una tableta oral. El nitenpiram funciona por interferencia con la transmisión nerviosa normal y conduce a la muerte del insecto. El nitenpiram tiene un inicio de acción muy rápido contra pulgas. Por ejemplo, CAPSTAR™ Tabletas comienza a actuar contra las pulgas tan pronto como 30 minutos después de la administración y su uso está indicado para tan a menudo como una vez por día. Sin embargo, solamente se sabe que nitenpiram es efectiva cuando se administra por vía oral como un parasiticida sistémico, como es el caso con CAPSTAR™ Tabletas.

En aún otra forma de realización, la invención provee las composiciones de acción prolongada de la presente invención que comprenden 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalancarboxamida (Compuesto de fórmula Ia) combinada con nitenpiram.

En aún otra forma de realización, la invención provee las composiciones de acción prolongada de la presente invención que comprenden 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-

trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalancarboxamida (Compuesto de fórmula Ia) combinada con imidacloprid.

En determinadas formas de realización, un agente insecticida que puede combinarse con las composiciones de acción prolongada de la presente invención es un una semicarbazona, tal como metaflumizona.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención pueden ventajosamente incluir una combinación de compuestos de isoxazolina conocidos en el arte. Estos agentes activos se describen en WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375, las cuales se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad.

En otra realización de la invención, a las composiciones de accion prolongada de la presente invención puede agregársele ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos). Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y en animales, y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nº 5399582, 5962499, 6221894 y 6399786, todas incorporadas en la presente modo de referencia en su totalidad. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en el arte, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los que se describen en las patentes citadas con anterioridad.

En otra realización, a las composiciones de accion prolongada de la presente invención pueden agregársele compuestos antihelmínticos de la clase

de los compuestos de amino acetonitrilo (AAD), tales como el monepantel (ZOLVIX) y semejantes. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en WO 2004/024704 y en la Patente de los EE.UU. N°: 7.084.280 (incorporada a modo de referencia); Sager y col., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky y col., *Nature* vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181.

Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de cianoetilamino ariloazol-2-ilo, tales como los que se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 8.088.801 de Soll y col., incorporada a la presente en su totalidad, y derivados tioamida de estos compuestos, según se describe en la Patente de los EE.UU. N°: 7.964.621, incorporada en la presente a modo de referencia.

Las composiciones inyectables de accion prolongada de la presente invención también pueden combinarse con compuestos de paraherquamida y con derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véanse Ostlind y col., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; y Ostlind y col., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Los compuestos de la familia de la paraherquamida constituyen una clase de compuestos conocidos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol y que presentan actividad contra determinados parásitos (véase *Tet. Lett.* 1981, *22*, 135; *J. Antibiotics* 1990, *43*, 1380, y *J. Antibiotics* 1991, *44*, 492). Además, los compuestos de la familia de los compuestos relacionados desde el punto de vista estructural con la marcfortina, tales como las marcfortinas A-C, también son conocidos y pueden combinarse con las composiciones de la invención (véase *J. Chem. Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 y *Tet. Lett.* 1981, *22*, 1977). Pueden hallarse referencias adicionales a los derivados de paraherquamida, por ejemplo, en

WO 91/09961, en WO 92/22555, en WO 97/03988, en WO 01/076370, en WO 09/004432, en la Patente de los EEUU Nº 5703078 y en la Patente de los EEUU Nº 5750695, todas las cuales se incorporan en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad.

En general, el agente activo adicional se incluye en las composiciones de acción prolongada de la presente invención en una cantidad entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1000 mg. Más típicamente, el agente activo adicional puede incluirse en una cantidad de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg o aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg.

En otras formas de realización de la invención, el agente activo adicional puede incluirse en la composición para administrar una dosis entre aproximadamente 5 µg/kg y aproximadamente 50 mg/kg por peso del animal. En otras formas de realización, el agente activo adicional puede estar presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso del animal. En otras formas de realización, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis entre aproximadamente 5 µg/kg y aproximadamente 200 µg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso del animal. En aún otra forma de realización de la invención, el agente activo adicional está incluido en una dosis entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50

mg/kg.

Se ha descubierto que, sorprendentemente, las composiciones de acción prolongada de la presente invención, que incluyen por lo menos un agente activo de isoxazolina, por lo menos un PEG líquido y/o un aceite neutro y opcionalmente un cosolvente, son estables y eficaces contra un espectro amplio de ectoparásitos, y posiblemente también contra endoparásitos si se incluye otro agente activo, durante un periodo prolongado de tiempo; por ejemplo, un periodo entre tres (3) y seis (6) meses a la vez que exhiben propiedades favorables respecto al sitio de inyección.

Los PEG líquidos que se proveen aquí son aquellos polietilenglicoles que son líquidos a la temperatura ambiente (20 – 30 ˚C). Los polietilenglicoles tienen la siguiente fórmula estructural:

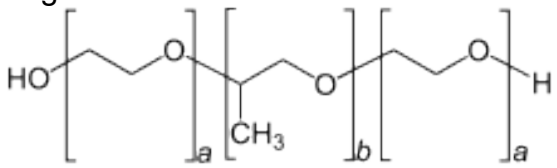
$$H\text{-}(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_n\text{-}OH.$$

Algunos ejemplos no limitantes de n en la fórmula anterior son aquellos compuestos en los que n es entre 1 y aproximadamente 10.000 (por ejemplo, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 25). Los PEG líquidos incluyen combinaciones de diferentes polietilenglicoles. algunos ejemplos no limitantes de PEG líquidos incluyen PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, y PEG 1000 o combinaciones de los mismos.

Los polímeros farmacéuticamente aceptables diferentes de los PEGs quedan excluidos específicamente de las composiciones de acción prolongada de la invención. Algunos ejemplos de polímeros farmacéuticamente aceptables que se excluyen específicamente de las composiciones de acción prolongada de la invención incluyen a polilactidas, poliglicólidos, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres,

polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, poliphosfacenos, polihidroxibutiratos, polihidroxivaleratos, polialquileno oxalatos, polialquileno succinatos, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), poli(metil vinil éter), poli(anhídrido maleico), quitina, quitosano, y copolímeros, terpolímeros, o combinaciones o mezclas de los mismos incluyendo a copolímeros de polilactidas, policaprolactonas, poliglicólidos (por ejemplo, poli(lactida-co-glicólido).

En algunas formas de realización, en las composiciones se pueden incluir poloxámeros. Para el propósito de las composiciones que se describen aquí, los poloxámeros no se consideran polímeros farmacéuticamente aceptables sino solventes o tensioactivos. Los poloxámeros son una familia de copolímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno. Los poloxámeros pueden ser líquidos, una pasta blanca lechosa o un polvo y se representan mediante la siguiente estructura:



donde a es un número entero entre 2 y 130 y b es un número entero entre 15 y 67 (véase, US 3.740.421, que se incorpora aquí como referencia). Los poloxámeros se pueden obtener de fuentes comerciales tales como BASF y Croda. Un ejemplo de un poloxámero que se puede utilizar en las composiciones de la invención es P-124 que es sólido a la temperatura ambiente. La viscosidad de las composiciones inyectables de acción prolongada es un parámetro importante con respecto a la capacidad de administrar fácilmente la composición a los animales. Típicamente, son aceptables las viscosidades menores de aproximadamente 150 centiPoise

(cPs). Por lo tanto, en una forma de realización, la viscosidad de las composiciones de la invención a 25° C es menor de aproximadamente 150 cPs. En otras formas de realización, la viscosidad de las composiciones de la invención a 25° C es menor de aproximadamente 140 cPs, menor de aproximadamente 130 cPs o menor de aproximadamente 120 cPs. En otras formas de realización, la viscosidad de las composiciones de la invención a 25° C es menor de aproximadamente 110 cPs o menor de aproximadamente 100 cPs.

Los cosolventes que se utilizan en las composiciones inyectables de acción prolongada pueden ser un único cosolvente o una mezcla de cosolventes. Los cosolventes se pueden utilizar en las composiciones de la invención para mejorar la solubilidad del agente activo de isoxazolina y/o para reducir la viscosidad de las composiciones. En una forma de realización, los cosolventes que se usan en las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención incluyen solventes polares que son miscibles con agua. Los ejemplos no limitantes de estos cosolventes incluyen a etanol, isopropanol, éteres de glicol (por ejemplo, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, dietileneglicol monoetil éter (DGME, Transcutol®), butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etileneglicol monoetil éter, etileneglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, y similares), propilenglicol, glicerina, carbonatos (por ejemplo, carbonato de propileno o carbonato de etileno), 2-pirrolidona, 2-pirrolidonas sustituidas que incluyen N-metilpirrolidona, 1-etilpirrolidona, 1-octilpirrolidona, 1-dodecilpirrolidona, 1-isopropilpirrolidona, 1-(*sec*- o *t*- o *n*-butil)pirrolidona, 1-hexilpirrolidona, 1-vinil-2-pirrolidona, 1-ciclohexilpirrolidona,

1-(2-hidroxietil)pirrolidona, 1-(3-hidroxipropil)pirrolidona, 1-(2-metoxietil)pirrolidona, 1-(3-metoxipropil)pirrolidona y 1-bencilpirrolidona; dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), glicerol formal o una mezcla de por lo menos dos de dichos solventes.

En una forma de realización, las composiciones de acción prolongada de la invención comprenden un solvente prótico polar incluyendo, pero de manera no taxativa a, un alcohol tal como un C_1-C_6alcohol incluyendo, pero de manera no taxativa a, etanol, isopropanol. En otra forma de realización, el solvente prótico polar es un glicol, como por ejemplo glicerol o propilenglicol, o un éter de glicol tal como dietilenglicol monoetil éter (Transcutol) u otros éteres de glicol que se utilizan comúnmente tales como aquellos que se han descrito anteriormente.

En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un solvente aprótico polar incluyendo, pero de manera no taxativa a, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o carbonato de propileno.

En aún otra forma de realización de la invención, las composiciones de la invención incluyen cosolventes o solventes no miscibles en agua solo parcialmente solubles en agua. Los solventes no miscible en agua incluyen ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos (incluyendo a los ácidos grasos) y glicerol (glicéridos) o ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos (incluyendo a los ácidos grasos) y propilenglicol. Los solventes no miscibles en agua también incluyen aceites que son aceptables para las composiciones inyectables. Algunos ejemplos no limitantes de dichos cosolventes incluyen alcohol bencílico, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, triglicéridos

que incluyen a triglicéridos de cadena media tales como C_8-C_{10} triglicéridos tales como triglicéridos cápicos/caprílicos, derivados de propilenglicol (por ejemplo propilenglicol monolaurato), caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol) (tensioactivo dispersable en agua no iónico, miristato de isopropilo, o una mezcla de por lo menos dos de estos cosolventes.En una forma de realización, la composición de la invención puede incluir aceites neutros farmacéuticamente aceptables como componentes principales de la composición o como cosolventes con el PEG líquido. Cuando se utiliza un aceite neutro en combinación con un PEG líquido, puede ser necesario usar un "disolvente puente" o un tensioactivo para asegurar la miscibilidad. Algunos aceites neutros son triglicéridos de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de entre C_8 y C_{10}, que incluyen triglicéridos caprílicos/cápricos. Dos productos comercialmente disponibles son MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812. En otra forma de realización, el aceite neutro es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de entre C_8 y C_{10} combinados con ácido linoleico (aproximadamente entre 4 y 5 %). Un producto comercialmente disponible se conoce como MIGLYOL® 818. En aún otra forma de realización, el aceite neutro es un éster de glicerina de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de entre C_8 y C_{10} combinados con ácido succínico. Un producto comercialmente disponible se conoce como MIGLYOL® 829. En otra forma de realización, el aceite neutro puede ser un diéster de propilenglicol de ácidos grasos vegetales saturados con longitudes de cadena de entre C_8 y C_{10} combinados con ácido succínico. Un producto comercialmente disponible se conoce como MIGLYOL® 840 (propilenglicol dicaprilato/dicaprato). En aún otra forma de realización, el

cosolvente puede ser una mezcla de dos o más aceites neutros. Otros aceites que son aceptables para incluir en las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a: aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja y aceite de cártamo.

En una forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 70% (p/v) de un cosolvente. En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 60% (p/v) o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50% (p/v) de un cosolvente. En aún otra forma de realización, las composiciones pueden comprender entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40% (p/v), entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% (p/v), entre aproximadamente 5% y aproximadamente 40% (p/v) o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 35% (p/v) de un cosolvente. En otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden comprender entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% (p/v), entre aproximadamente 2% y aproximadamente 15% (p/v) o entre aproximadamente 2% y aproximadamente 10% (p/v) del cosolvente.

Las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención pueden incluir aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero de manera no taxativa, a: tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes estabilizadores del pH (por ejemplo amortiguadores de pH), y otros excipientes no activos. En otra forma de realización, las composiciones de la invención

pueden comprender entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 20% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos. En otras formas de realización, las composiciones pueden comprender entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% (p/v), entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% (p/v) o entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos. En otras formas de realización las composiciones pueden comprender entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15% (p/v) o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10% (p/v) de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos. En aún otra forma de realización, las composiciones pueden comprender entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10% de un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos.

Los tensioactivos pueden estar presentes en las composiciones de la invención en concentraciones de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 10% (p/p), entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10% (p/p) o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% (p/p). Más típicamente, los tensioactivos pueden estar presentes en concentraciones de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 5% (p/p) o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% (p/p). Algunos ejemplos de tensioactivos que se pueden utilizar en las composiciones incluyen, pero de manera no taxativa, a: monooleato de glicerilo, ésteres de ácido graso y polioxietilen sorbitán, ésteres de sorbitán que incluyen monooleato de sorbitán (Span® 20), alcohol polivinílico, polisorbatos que incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000 (TPGS), lauril

sulfato de sodio, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo poloxámeros tales como LUTROL® F87 y otros similares), derivados de aceite de ricino y polietilenglicol que incluyen aceite de ricino polioxilado 35 (Cremophor® EL), aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 (Cremophor® RH 40), aceite de ricino hidrogenado polioxilado 60 (Cremophor® RH60); monolaurato de propilenglicol (LAUROGLYCOL®); ésteres de glicéridos que incluyen caprilato/caprato de glicerol (CAPMUL® MCM), glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE®), glicéridos caprílico/cápricos con PEG 300 (Softigen® 767), glicéridos caprílico/cápricos de PEG 400 (Labrasol®), glicéridos oleicos de PEG 300 (Labrafil® M-1944CS), glicéridos linoleicos de PEG 300 (Labrafil® M-2125CS); estearatos de polietilenglicol y hidroxi estearatos de polietilenglicol que incluyen estearato de polioxilo 8 (monoestearato de PEG 400), estearato de polioxilo 40 (monoestearato de PEG 1750, y otros similares). Los estearatos de polietilenglicol (los sinónimos incluyen estearatos de macrogol, estearatos de polioxilo, estearatos de polioxietileno, estearatos etoxilados; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) son mezclas de ésteres mono- y diestearatos de polímeros mixtos de polioxietileno. El hidroxiestearato de polietilenglicol es una mezcla de mono- y diésteres de ácido hidroxiesteárico con polietilenglicoles. Un hidroxiestearato de polietilenglicol que se puede utilizar en las composiciones es el 12-hidroxiestearato de polietilenglicol. En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden incluir al tensioactivo 12-hidroxiestearato de polietilenglicol 15 (Kolliphor® HS 15 de BASF), una mezcla de mono- y diésteres de ácido 12-hidroxiesteárico con 15 moles de óxido de etileno. Nuevamente, dichos compuestos, así como sus cantidades son bien conocidos en el arte. En otra forma de realización de la

invención, las composiciones de la invención pueden incluir aceite de ricino polioxilado 35 (Kolliphor® EL) como tensioactivo. En otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 (Kolliphor® RH 40) o aceite de ricino hidrogenado polioxilado 60 como tensioactivos. Las composiciones de la invención también pueden incluir una combinación de tensioactivos.

Las composiciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservantes, o estabilizantes del pH. Dichos compuestos son bien conocidos en el arte de crear composiciones. A la presente composición se le pueden agregar antioxidantes tales como vitamina E, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), BHA y ácido cítrico, monotioglicerol, terc-butil hidroquinona (TBHQ), y otros similares. Generalmente los antioxidantes se incluyen en las composiciones de la invención en cantidades de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 3%, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2% (p/v), en base al peso total de la composición (p/p). En otra forma de realización, las composiciones contienen entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0% (p/p) de un antioxidante o de una mezcla de antioxidantes.

En la composición es apropiado utilizar conservantes, como por ejemplo parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), en cantidades dentro del rango entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2,0%, donde el rango especialmente preferido es de entre aproximadamente 0,05 y

aproximadamente 1,0%. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, y otros similares. Los rangos preferidos para dichos compuestos incluyen entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5%.

También se contemplan los compuestos que estabilizan el pH de la composición. Nuevamente, dichos compuestos son bien conocidos por aquellos con experiencia en el arte así como la manera de usar dichos compuestos. Los sistemas amortiguadores de pH incluyen, por ejemplo, sistemas que se seleccionan entre el grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico /malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico /fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico /glutamatos y carbonato de sodio.

Las formas de dosificación pueden contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g de un agente activo o una combinación de agentes activos. Más típicamente, la cantidad de agente(s) activo(s) que está(n) presente(s) en las composiciones de la invención será de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 g. En otra forma de realización, la cantidad de agente(s) activo(s) que está(n) presente(s) en las composiciones será de entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 3 g. En otra forma de realización, la cantidad de agente(s) activo(s) que está(n) presente(s) en las composiciones será de entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 2 g,

entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 1,5 g o entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 1 g. En otras formas de realización, la cantidad de agente(s) activo(s) que está(n) presente(s) en las composiciones será de entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 200 mg o entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200 mg. En aún otra forma de realización, la cantidad de agente(s) activo(s) que está(n) presente(s) en las composiciones será de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 2 g, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1 g o entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg. En aún otra forma de realización de la invención, la cantidad aproximada de agente(s) activo(s) que está(n) presente(s) será de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2 g, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1 g o entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg.

En otra forma de realización, la cantidad de agente(s) activo(s) que está(n) presente(s) en las composiciones de la invención es de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un agente activo, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg. En aún otras formas de realización, la cantidad del agente activo que está presente en las composiciones es de entre aproximadamente 10 mg aproximadamente 50 mg o aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg. En otras formas de realización, la cantidad de agente activo que está presente en las composiciones es de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 100 mg y

aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 600 mg, entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg.

Las composiciones de la invención se hacen mezclando la cantidad apropiada de agentes activos, un PEG líquido y/o un aceite neutro, un cosolvente (de estar presente) y, opcionalmente, un antioxidante, aditivo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una composición de la invención. En algunas formas de realización las composiciones de la presente invención se puede obtener siguiendo el método de fabricación de dichas formas que se han descrito anteriormente mediante la descripción de la elaboración de dichas formas que se puede ver en los textos generales sobre formación de composiciones conocidos por aquellos en el arte, por ejemplo *Remington – The Science and Practice of Pharmacy (21ª Edición)* (2005), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11ª Edición)* (2005) y *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8ª Edición)*, editado por Allen y colab., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Métodos de Tratamiento

En otro aspecto de la invención, se provee un método para prevenir o tratar una infestación por un parásito/infección en un animal, que comprende administrar al animal una composición inyectable de acción prolongada que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de isoxazolina, un PEG líquido y/o un aceite neutro, opcionalmente un cosolvente, y opcionalmente, un antioxidante, aditivo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención tienen una eficacia de acción

prolongada contra los ectoparásitos (por ejemplo pulgas y garrapatas) y en ciertas formas de realización también pueden ser activas contra los endoparásitos que dañan a los animales.

En una forma de realización de la invención, se proveen métodos para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria o infección en un animal de ganado, que comprende administrar una composición inyectable de acción prolongada que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un agente activo de isoxazolina al animal. Los ectoparásitos contra los cuales son eficaces los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a: pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. En ciertas formas de realización donde las composiciones de la invención incluyen uno o más agentes activos adicionales que son activos contra parásitos internos, las composiciones y métodos de la invención también pueden ser eficaces contra los endoparásitos incluyendo, pero de manera no taxativa a, cestodos, nematodos, anquilostomas y ascárides del tracto digestivo de animales y seres humanos.

En una forma de realización alternativa de la invención, se proveen métodos para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria o infección en un animal doméstico, que comprenden administrar una composición inyectable de acción prolongada que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un agente activo de isoxazolina al animal. Los ectoparásitos contra los cuales son eficaces los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a: pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. En ciertas formas de realización donde las composiciones de la invención incluyen uno o más agentes activos adicionales

que son activos contra parásitos internos, las composiciones y métodos de la invención también pueden ser eficaces contra endoparásitos que incluyen a, a título enunciativo no taxativo, cestodos, nematodos, anquilostomas y ascárides del tracto digestivo de los animales y humanos.

En una forma de realización para tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos incluidos en los géneros *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Amblyomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenoptes, Trichodectes,* y *Felicola*.

En otra forma de realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen a título enunciativo no taxativo pulgas, garrapatas, mites, mosquitos, moscas, piojos, mosca azul y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, pulgas de gato y perro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. y similares), garrapatas (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. y similares), y acáridos (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. y similares), piojos (*Trichodectes* sp., *Cheiletiella* sp., *Linognathus* sp., y similares), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., y similares) y moscas (*Haematobia* sp. *incluyendo a Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp. *incluyendo a Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., y similares).

Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen a título enunciativo no taxativo el género de garrapatas *Boophilus*, en especial las de las especies

microplus (garrapatas de ganado), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tales como por *Dermatobia hominis* (conocida como Berna en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (mosca verde); miasis en ovejas tales como por *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como ataque por mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Moscas propias, o sea aquellas en donde el adulto constituye el parásitoparasite, tales como *Haematobia irritans* (mosca de cuernos) y *Stomoxys calcitrans* (mosca estable); piojos tales como *Linognathus vituli*, etc.; y acáridos tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y existen otros ectoparásitos que son bien conocidos en el arte y que son peligrosos para animales y humanos. Estos incluyen, por ejemplo a larvas migrantes de dípteros.

En algunas formas de realización de la invención, la composición también se puede usar para tratar endoparásitos tales como aquellos helmintos que se eligen del grupo que consiste en *Anaplocephala*, *Ancilostoma, Necator, Ascaris, Capillaria, Cooperia, Dipilidium, Dirofilaria, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Haemonchus, Oesophagostomum, Ostertagia, Toxocara, Strongiloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris,* y *Trichostrongilus,* entre otros.

En una forma de realización, la invención provee métodos para el tratamiento y prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en o sobre animales (ya sea silvestres o domesticados), que incluyen a animales de ganado y de compañía tales como gatos, perros, caballos, aves incluyendo a gallinas, ovejas, cabras, cerdos, ciervo, pavos y bovinos, con el objetivo de eliminar de estos huéspedes los parásitos que comúnmente se encuentran en dichos animales.

En una forma de realización, la invención provee métodos y

composiciones para el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en animales de ganado (por ejemplo, ovejas y ganado vacuno) o animales de compañía incluyendo, a título enunciativo no taxativo, gatos y perros. Los métodos y composiciones son particularmente eficaces para prevenir o tratar infestaciones parasitarias del ganado vacuno y ovino con pulgas y garrapatas.

En otra forma de realización, los métodos y composiciones de la invención se usan para el tratamiento o prevención de infecciones e infestaciones por parásitos en bovinos u ovinos. Cuando se tratan animales de ganado tales como bovinos u ovejas, los métodos y las composiciones son particularmente eficaces contra *Rhipicephalus (Boophilus) microplus, Haematobia irritans* (mosca de los cuernos), *Stomoxys calcitrans* (mosca estable), y miasis en ovinos tales como por *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como ataque por mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica).

Los términos “tratando” o “tratar” o “tratamiento” designan a la administración de una formulación de acción prolongada de la presente invención a un animal que tiene una infestación por parásitos para la erradicación del parásito o para la reducción del número de parásitos que infestan la animal que se somete a tratamiento. Ha de notarse que las composiciones de la invención se pueden usar para prevenir dichas infestaciones por parásitos.

Los términos “prevenir”, “prevención” o “profilaxis” designan a la administración de las composiciones de acción prolongada de la presente invención al animal antes de que haya ocurrido la infección o infestación por

parásitos con el objetivo de evitar que ocurra dicha infección o infestación. La administración de las composiciones de acción prolongada a los intervalos regulares recomendados previene eficazmente las nuevas infestaciones o infecciones parasitarias en los animales, matando a los nuevos parásitos que atacan al animal antes de que puedan multiplicarse para establecer una infestación o infección.

Las composiciones de la invención se administran en cantidades eficaces como antiparasitarios que son adecuadas para controlar el parásito en cuestión en la extensión deseada, como se describe más adelante. En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se pueden aplicar contra una plaga individual o combinaciones de las mismas.

La expresión “cantidad eficaz como antiparasitario” designa a una cantidad suficiente de una composición de la invención para erradicar o reducir el número de parásitos que infestan el animal. En algunas formas de realización, una cantidad eficaz del agente activo consigue por lo menos 70% de eficacia contra el parásito blanco. En otras formas de realización, una cantidad eficaz del agente activo consigue por lo menos 80%, o por lo menos 90% de eficacia contra las plagas blanco. Preferiblemente, una cantidad eficaz del agente activo conseguirá por lo menos 95%, por lo menos 98% o 100% de eficacia contra los parásitos blanco.

Generalmente, una dosis de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal dada como dosis individual o en dosis divididas durante un periodo de entre 1 y 5 días será satisfactoria pero, por supuesto, puede haber casos en los que se indican rangos de dosis superiores o inferiores, y las mismas están dentro del alcance de esta

invención. Está bien dentro de las capacidades de rutina del practicante, la de determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específico.

En algunas formas de realización para animales de compañía, la dosis del agente activo de isoxazolina que se administra a partir de las composiciones tópicas de la invención es entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal. Más típicamente la dosis del agente activo de isoxazolina que se administra es entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 30 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En aún otra forma de realización, la dosis del agente activo de isoxazolina será de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. En otra forma de realización, la dosis será de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal. En otra forma de realización, la dosis del agente activo de isoxazolina que se administra es entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 mg/kg o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal.

En otras formas de realización, la dosis que se administra puede ser inferior dependiendo del animal y la isoxazolina que se administra. Por ejemplo, si la composición comprende el enantiómero más activo de los compuestos de isoxazolinas, se puede administrar una dosis inferior. En algunas formas de realización, la dosis es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En otra forma de realización, la dosis puede ser entre

aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 mg/kg o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En otra forma de realización, se utilizará una dosis de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal. En otras formas de realización, la dosis puede ser entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg. En aún otra forma de realización, la dosis puede ser entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/kg o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal.

Al volumen de la dosis de las composiciones inyectables de acción prolongada típicamente es menor de aproximadamente 10 ml/50 kg de peso corporal del animal que se esté tratando. En otras formas de realización, el volumen de la inyección es de aproximadamente 7 ml/50 kg de peso corporal. En aún otras formas de realización, el volumen de la inyección es menor de aproximadamente 5 ml/50 kg, menor de aproximadamente 3 ml/50 kg de peso corporal o menor de aproximadamente 2 ml/50 kg de peso corporal. En aún otras formas de realización, el volumen de la inyección es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 ml/50 kg de peso corporal del animal. En otras formas de realización, el volumen de la inyección es de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1 ml/50 kg de peso corporal del animal.

En otras formas de realización para el tratamiento de ganado de animales tales como bovino u ovinos, las dosis del agente activo de isoxazolina que se administra pueden ser entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente

40 mg/kg de peso corporal. Más típicamente las dosis que se administran serán de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En aún otra forma de realización, la dosis puede ser entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25 mg/kg, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal o entre aproximadamente 20 y 30 mg/kg de peso corporal.

En una forma de realización del método de uso en animales de ganado (por ejemplo, ganado vacuno u ovejas), las composiciones de acción prolongada de la presente invención que comprenden un compuesto de isoxazolina tiene una eficacia contra los ectoparásitos que incluyen, pero de manera no taxativa a, pulgas, garrapatas, ácaros, y moscas parasitarias, que es de por lo menos aproximadamente 90,0% o mayor durante aproximadamente 3 meses, o más tiempo. En otra forma de realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proveen una eficacia contra los ectoparásitos de por lo menos 95,0% o mayor durante aproximadamente 3 meses o más tiempo.

En otra forma de realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proveen una eficacia contra los ectoparásitos en animales de ganado (por ejemplo, ganado vacuno u ovejas) de por lo menos aproximadamente 80% durante dos meses, o más tiempo. En otra forma de realización, la eficacia contra los ectoparásitos de las composiciones de acción prolongada de la presente invención en animales de ganado (por ejemplo, ganado vacuno u ovejas) es de aproximadamente 90% durante por lo menos aproximadamente 2 meses. En aún otra forma de realización, las

composiciones proveen una eficacia de aproximadamente 95% durante aproximadamente 2 meses o más tiempo. En otra forma de realización, la eficacia contra los ectoparásitos de las composiciones de acción prolongada de la presente invención en animales de ganado (por ejemplo, ganado vacuno u ovejas) es de aproximadamente 90% durante aproximadamente 3 meses, o más tiempo. En aún otra forma de realización, las composiciones proveen una eficacia de aproximadamente 95% durante aproximadamente 3 meses o más tiempo.

En otra forma de realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención tienen una eficacia de por lo menos aproximadamente 80% contra los ectoparásitos durante aproximadamente 3 meses, o más tiempo. En aún otra forma de realización, las composiciones de acción prolongada de la invención proveen una eficacia de por lo menos aproximadamente 90% contra los ectoparásitos durante 3 meses o más tiempo. En aún otra forma de realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención de la invención proveen una eficacia de por lo menos aproximadamente 95% contra los ectoparásitos durante 3 meses o más tiempo. En aún otra forma de realización, las composiciones de acción prolongada de la presente invención proveen una eficacia contra los ectoparásitos en animales de ganado (por ejemplo, ganado vacuno u ovejas) de por lo menos 80% o por lo menos 90% durante entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 6 meses o más tiempo.

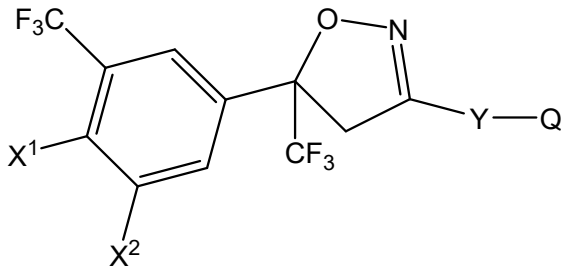
En otras formas de realización, las composiciones de acción prolongada de la invención tienen una eficacia de por lo menos aproximadamente 90% contra los ectoparásitos que incluyen, pero de manera no taxativa a, pulgas,

garrapatas, ácaros y moscas parasitarias, de aproximadamente 7 meses o más tiempo, aproximadamente 8 meses o más tiempo o aproximadamente 9 meses o más tiempo. En otras formas de realización, las composiciones de acción prolongada de la invención tienen una eficacia de por lo menos aproximadamente 90% contra los ectoparásitos que incluyen, pero de manera no taxativa a, pulgas, garrapatas, ácaros y moscas parasitarias, de aproximadamente 10 meses o más tiempo, aproximadamente 11 meses o más tiempo o aún aproximadamente 12 meses o más tiempo.

En otro aspecto de la invención, se provee un conjunto de elementos para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal, que comprende una composición de acción prolongada de la invención y una jeringa.

Compuestos antiparasitarios

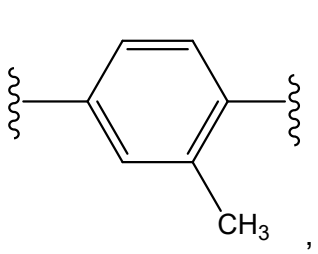
En un segundo aspecto de la invención, se proveen compuestos de isoxazolina plaguicidas y antiparasitarios novedosos y con actividad inventiva de fórmula (Id):



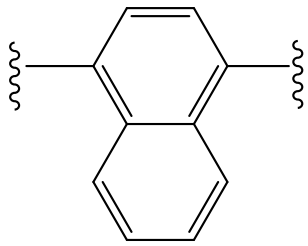
(Id)

donde X^1 es bromo, cloro, yodo o flúor; y X^2 es cloro, flúor o CF_3;

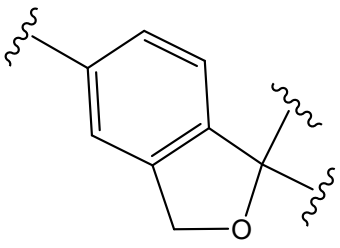
Y es un grupo Y-1, Y-2, Y-3, Y-4 donde Z es N o CH, Y-5 o Y-6



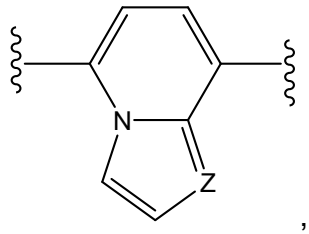
,



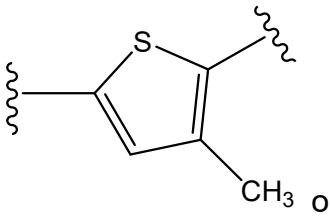
,



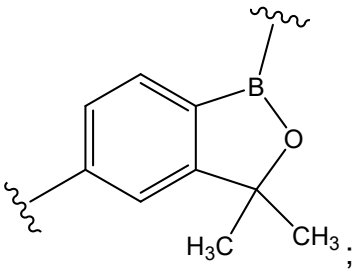
Y-1 Y-2 Y-3



,



o



;

y

Y-4 Y-5 Y-6

Q es OH, -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$, -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$ o (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$.

El segundo aspecto de la presente invención incluye por lo menos las siguientes características:

(a) en una forma de realización, la invención provee novedosos compuestos de fórmula (Id), o sales de los mismos farmacéutica o agrícolamente aceptables, que son activas contra plagas de artrópodos y parásitos que dañan animales y plantas;

(b) composiciones veterinarias y plaguicidas para combatir y controlar plagas y parásitos que comprenden una cantidad eficaz como plaguicida o antiparasitario de los compuestos de fórmula (Id), o sales de los mismos farmacéutica o agrícolamente aceptables, en combinación con un vehículo o un diluyente farmacéutica o agrícolamente aceptable;

(c) material de propagación de las plantas (por ejemplo semillas), que

comprende por lo menos un compuesto de fórmula (Id), o sales del mismo agrícolamente aceptables.

(d) composiciones veterinarias y plaguicidas para combatir plagas de artrópodos y parásitos que comprenden una cantidad eficaz como plaguicida o antiparasitario de los compuestos de la invención, o sales de los mismos farmacéutica o agrícolamente aceptables, en combinación con por lo menos un agente activo adicional y un vehículo o un diluyente farmacéutica o agrícolamente aceptable;

(e) se proveen métodos para tratar una infestación parasitaria/infección en o sobre un animal, donde dichos métodos comprenden administrar una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto de fórmula (Id), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al animal que lo necesita;

(f) métodos para la prevención de una infestación parasitaria/infección de un animal, que comprenden administrar una cantidad eficaz como antiparasitario de un compuesto de fórmula (Id), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al animal que lo necesita;

(g) métodos para combatir o controlar plagas que son perjudiciales para los cultivos, las plantas, el material de propagación de las plantas, o material que contiene madera o derivados de madera, que comprende poner en contacto el cultivo, las plantas, el material de propagación de las plantas, o el material que contiene madera o derivados de madera, con una cantidad eficaz como plaguicida de un compuesto de fórmula (Id), o un sal de los mismos agrícolamente aceptable, o una composición que comprende los compuestos;

(h) métodos para combatir o controlar plagas en un lugar, que comprenden administrar al lugar una cantidad eficaz como plaguicida o

antiparasitario de un compuesto de fórmula (Id), o sales de los mismos farmacéutica o agrícolamente aceptables;

(i) uso de los compuestos de fórmula (Id), o sales de los mismos farmacéutica o agrícolamente aceptables, para controlar plagas, que incluyen parásitos, en o sobre un animal o sobre cultivos, plantas, material de propagación de las plantas, o material que contiene madera o derivados de madera; y

(j) uso de los compuestos de fórmula (Id), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento veterinario para controlar plagas, que incluyen parásitos.

Un aspecto importante de la invención consiste en proveer agentes activos de isoxazolina que muestran una acción que es más sorprendente e inesperadamente rápida y una eficacia de acción más prolongada contra los parásitos, en particular las garrapatas, que los compuestos activos de isoxazolina con diferentes patrones de sustitución sobre el anillo fenilo unido al carbono cuaternario del anillo isoxazolina. Por lo tanto, se ha descubierto que el compuesto de fórmula (Id) en el cual Y es Y-2, Q es -$C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, X^1 es flúor y X^2 es cloro, que no se ha descrito específicamente en WO 2007/079162 A1 o WO 2009/002890 A2, tiene una duración sorprendentemente mejorada de la actividad contra la garrapata *Rhipicephalus microplus* (anteriormente *Boophilus microplus*) en ganado vacuno en comparación con los compuestos de isoxazolina conocidos en los cuales Y es Y-2 y Q es -$C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$ pero con patrones de sustitución diferentes sobre el anillo fenilo.

Además, también se ha descubierto que el compuesto de fórmula (Id) en

el cual Y es Y-2, Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, X^1 es flúor y X^2 es cloro, tiene eficacia sorprendentemente mejorada con una rápida acción contra la garrapata *Rhipicephalus microplus* en el ganado vacuno en comparación con los compuestos de isoxazolina conocidos en los cuales Y es Y-2 y Q es Y es Y-2, Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$ pero con patrones de sustitución diferentes sobre el anillo fenilo.

En una forma de realización, la invención provee un compuesto de fórmula (Id) donde el grupo Y es Y-1. En otra forma de realización Y es Y-2. En otra forma de realización, Y es Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-4. En aun otra forma de realización, Y es Y-5. En otra forma de realización, Y es Y-6.

En una forma de realización, la invención provee un compuesto de fórmula (Id) donde Y es Y-1, X^1 es fluoro, y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es fluoro, y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es fluoro, y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es fluoro, y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es fluoro, y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En aun otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es fluoro, y Q es OH.

En otra forma de realización, la invención provee un compuesto de fórmula (Id) donde Y es Y-1, X^1 es cloro, y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es cloro, y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o

-C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es cloro, y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es cloro, y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es cloro, y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En aun otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es cloro, y Q es OH.

En una forma de realización, Y es Y-1, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es fluoro, X^2 es fluoro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es fluoro, X^2 es CF$_3$ y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$.

En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es cloro, X^2 es cloro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es cloro, X^2 es fluoro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es cloro, X^2 es CF$_3$ y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$.

En una forma de realización, Y es Y-1, X^1 es bromo, X^2 es cloro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es bromo, X^2 es fluoro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es bromo, X^2 es CF$_3$ y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$.

En una forma de realización, Y es Y-1, X^1 es iodo, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es iodo, X^2 es fluoro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es iodo, X^2 es CF_3 y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$.

En una forma de realización, Y es Y-2, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es fluoro, X^2 es fluoro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es fluoro, X^2 es CF_3 y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$.

En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es cloro, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es cloro, X^2 es fluoro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es cloro, X^2 es CF_3 y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$.

En una forma de realización, Y es Y-2, X^1 es bromo, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es bromo, X^2 es fluoro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es bromo, X^2 es CF_3 y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$.

En una forma de realización, Y es Y-2, X^1 es iodo, X^2 es cloro y Q es

-C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es iodo, X^2 es fluoro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-2, X^1 es iodo, X^2 es CF$_3$ y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$.

En una forma de realización, Y es Y-3, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es fluoro, X^2 es fluoro y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es fluoro, X^2 es CF$_3$ y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3.

En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es cloro, X^2 es cloro y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es cloro, X^2 es fluoro y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es cloro, X^2 es CF$_3$ y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3.

En una forma de realización, Y es Y-3, X^1 es bromo, X^2 es cloro y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es bromo, X^2 es fluoro y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$ terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es bromo, X^2 es CF$_3$ y Q es (-CH$_2$-)(-CH$_2$-)N(CO)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ donde cada CH$_2$

terminal se une al carbono bencílico de Y-3.

En una forma de realización, Y es Y-3, X^1 es iodo, X^2 es cloro y Q es $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$ donde cada CH_2 terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es iodo, X^2 es fluoro y Q es $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$ donde cada CH_2 terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es iodo, X^2 es CF_3 y Q es $(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)CH_2S(O)_2CH_3$ donde cada CH_2 terminal se une al carbono bencílico de Y-3.

En una forma de realización, Y es Y-4, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es fluoro, X^2 es fluoro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es fluoro, X^2 es CF_3 y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$.

En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es cloro, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es cloro, X^2 es fluoro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es cloro, X^2 es CF_3 y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$.

En una forma de realización, Y es Y-4, X^1 es bromo, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es bromo, X^2 es fluoro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es bromo, X^2 es CF_3 y Q es

-C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$.

En una forma de realización, Y es Y-4, X^1 es iodo, X^2 es cloro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es iodo, X^2 es fluoro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es iodo, X^2 es CF$_3$ y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$.

En una forma de realización, Y es Y-5, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es fluoro, X^2 es fluoro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es fluoro, X^2 es CF$_3$ y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$.

En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es cloro, X^2 es cloro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es cloro, X^2 es fluoro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es cloro, X^2 es CF$_3$ y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$.

En una forma de realización, Y es Y-5, X^1 es bromo, X^2 es cloro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es bromo, X^2 es fluoro y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es bromo, X^2 es CF$_3$ y Q es -C(O)NHCH$_2$C(O)NHCH$_2$CF$_3$, -C(O)CH$_2$S(O)$_2$CH$_3$ o -C(O)NHCH$_2$CH$_2$SCH$_3$.

En una forma de realización, Y es Y-5, X^1 es iodo, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es iodo, X^2 es fluoro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es iodo, X^2 es CF_3 y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ o $-C(O)NHCH_2CH_2SCH_3$.

En una forma de realización, Y es Y-6, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es OH. En otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es fluoro, X^2 es fluoro y Q es OH. En otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es fluoro, X^2 es CF_3 y Q es OH.

En otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es cloro, X^2 es cloro y Q es OH. En otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es cloro, X^2 es fluoro y Q es OH. En otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es cloro, X^2 es CF_3 y Q es OH.

En una forma de realización, Y es Y-6, X^1 es bromo, X^2 es cloro y Q es OH. En otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es bromo, X^2 es fluoro y Q es OH. En otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es bromo, X^2 es CF_3 y Q es OH.

En una forma de realización, Y es Y-6, X^1 es iodo, X^2 es cloro y Q es OH. En otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es iodo, X^2 es fluoro y Q es OH. En otra forma de realización, Y es Y-6, X^1 es iodo, X^2 es CF_3 y Q es OH.

En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es fluoro, X^2 es CF_3 y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es cloro, X^2 es fluoro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

En una forma de realización, Y es Y-2, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En otra forma de realización, Y es Y-1, X^1 es cloro, X^2 es cloro y Q es $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

En una forma de realización, Y es Y-3, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es

(-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)$CH_2S(O)_2CH_3$ donde cada CH_2 terminal se une al carbono bencílico de Y-3. En otra forma de realización, Y es Y-3, X^1 es fluoro, X^2 es CF_3 y Q es (-CH_2-)(-CH_2-)N(CO)$CH_2S(O)_2CH_3$ donde cada CH_2 terminal se une al carbono bencílico de Y-3.

En una forma de realización, Y es Y-4 donde Z es CH, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4 donde Z es CH, X^1 es fluoro, X^2 es fluoro y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En aun otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es fluoro, X^2 es CF_3 y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

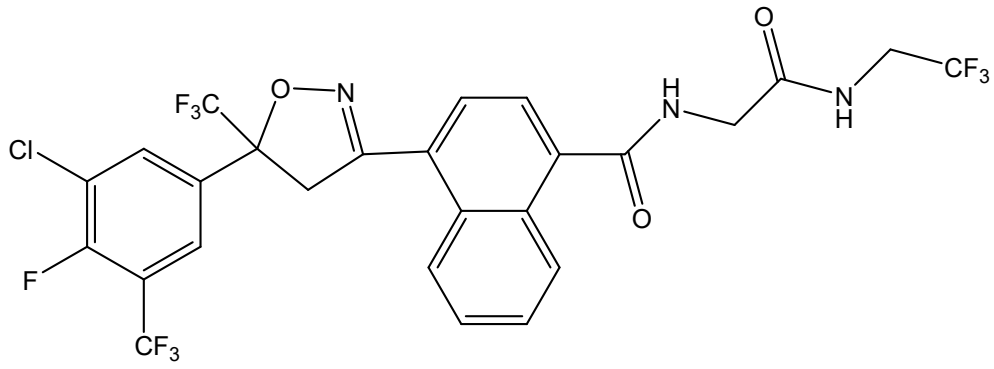
En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es cloro, X^2 es cloro y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es cloro, X^2 es fluoro y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En otra forma de realización, Y es Y-4, X^1 es cloro, X^2 es CF_3 y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

En una forma de realización, Y es Y-5, X^1 es fluoro, X^2 es cloro y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es fluoro, X^2 es fluoro y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es fluoro, X^2 es CF_3 y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es cloro, X^2 es cloro y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es cloro, X^2 es fluoro y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$. En otra forma de realización, Y es Y-5, X^1 es cloro, X^2 es CF_3 y Q es -C(O)$NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

En una forma de realización preferida, la invención provee un compuesto

de fórmula (Ie) mostrado a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ie)

Como se menciona precedentemente, los compuestos isoxazolina de fórmula (Id) pueden existir como estereoisómeros dado que hay un centro quiral en la molécula. Los estereoisómeros individuales están comprendidos por las fórmulas estructurales provistas en la presente. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diasterómeros y atropisómeros.

Por lo tanto, en otra forma de realización, la invención provee compuestos isoxazolina de fórmula (Id), y composiciones que comprenden los compuestos, que están enriquecidos en un enantiómero, o una sal aceptable para uso en farmacia o agricultura del mismo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos isoxazolina de fórmula (Id), y composiciones que comprenden los compuestos, que están enriquecidos en un enantiómero que exhibe una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* con un perfil de toxicidad favorable (el eutómero), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización de la invención, se considera que el enantiómero del compuesto de fórmula (Id) más activo biológicamente es el compuesto de fórmula *(S)*-Id mostrado más adelante. De manera acorde, los

enantiómeros de compuestos isoxazolina de fórmula (Id) donde Y es Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-5 y Y-6 más activos biológicamente tienen configuración *(S)* en el carbono quiral del anillo isoxazolina.

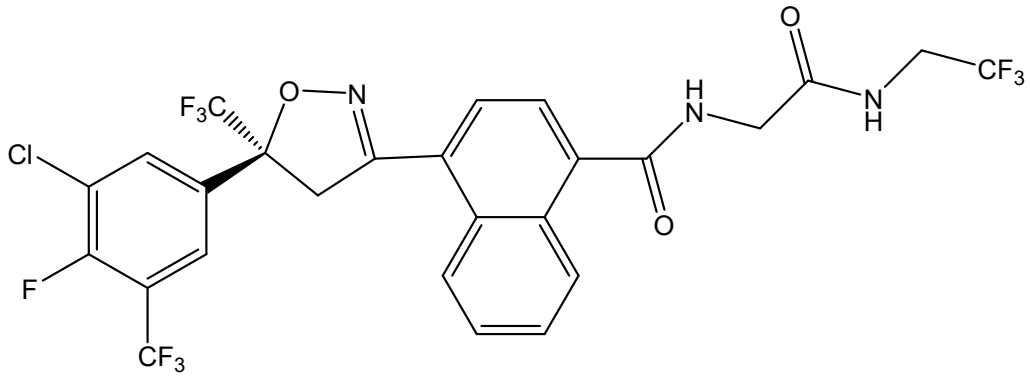
En una forma de realización, los compuestos de fórmula (Id) (incluyendo (Ie)), o composiciones que comprenden los compuestos, están enriquecidos en un enantiómero por sobre el otro enantiómero en una relación peso:peso de al menos 1,5:1. En otra forma de realización, los compuestos de fórmula (Id) y composiciones que comprenden los compuestos están enriquecidos en un enantiómero en una relación peso:peso de al menos 2:1, al menos 5:1, al menos 10:1 o al menos 20:1.

En otra forma de realización, los compuestos de fórmula (Id), o composiciones que comprenden los compuestos, son enantiómeros esencialmente puros. En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Id) que está sustancialmente enriquecido en un enantiómero. El término “sustancialmente enriquecido” significa que la relación peso:peso es al menos aproximadamente 1,5:1 o mayor a favor del enantiómero deseado. En otra forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención están sustancialmente enriquecidos en el enantiómero (*S*). En otra forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención están sustancialmente enriquecidos en el enantiómero (*R*).

En otra forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (Id), o composiciones que comprenden los compuestos, están enriquecidos en el enantiómero (*S*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 2:1, *(S)* a (*R*), o mayor. En aun otra forma de realización, los compuestos o

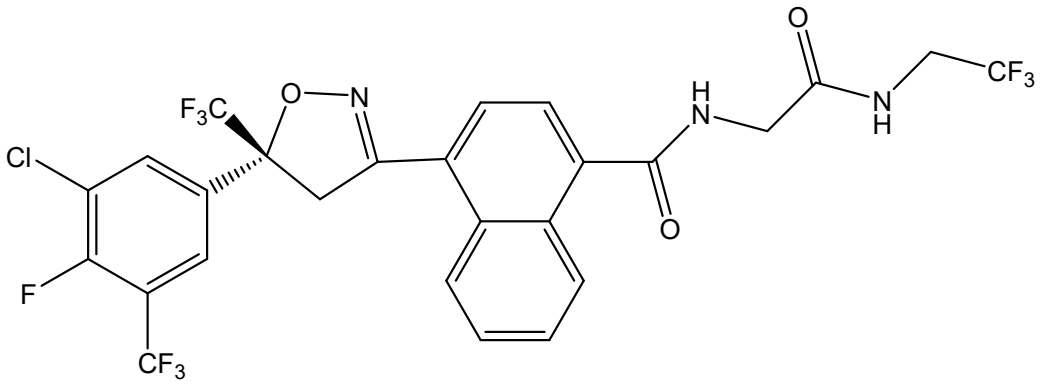
composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Id) que está enriquecido en el enantiómero (*S*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 5:1, *(S)* a (*R*), o mayor. En aun otra forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Id), que está enriquecido en el enantiómero (*S*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 10:1, *(S)* a (*R*), o mayor. En otra forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Id), que está enriquecido en el enantiómero (*S*) en una relación peso:peso de al menos aproximadamente 20:1, *(S)* a (*R*), o mayor. En aun otra forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (Id), que es el enantiómero (*S*) esencialmente puro.

En una forma de realización, la invención provee un compuesto de fórmula *(S)*-Ie, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mostrado a continuación:



(S)-Ie.

En otra forma de realización, la invención provee un compuesto de fórmula (*R*)-Ie, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mostrado a continuación:



(*R*)-Ie.

En otra forma de realización, la invención provee composiciones plaguicidas y parasiticidas que comprenden un compuesto de fórmula *(S)*-Ie. En aun otra forma de realización, la invención provee composiciones plaguicidas y parasiticidas que comprenden un compuesto de fórmula (*R*)-Ie. Esto significa que las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de fórmula (*S*)-Ie o (*R*)-Ie pueden estar enriquecidas en el enantiómero deseado en las relaciones descritas precedentemente para el compuesto de fórmula (Id).

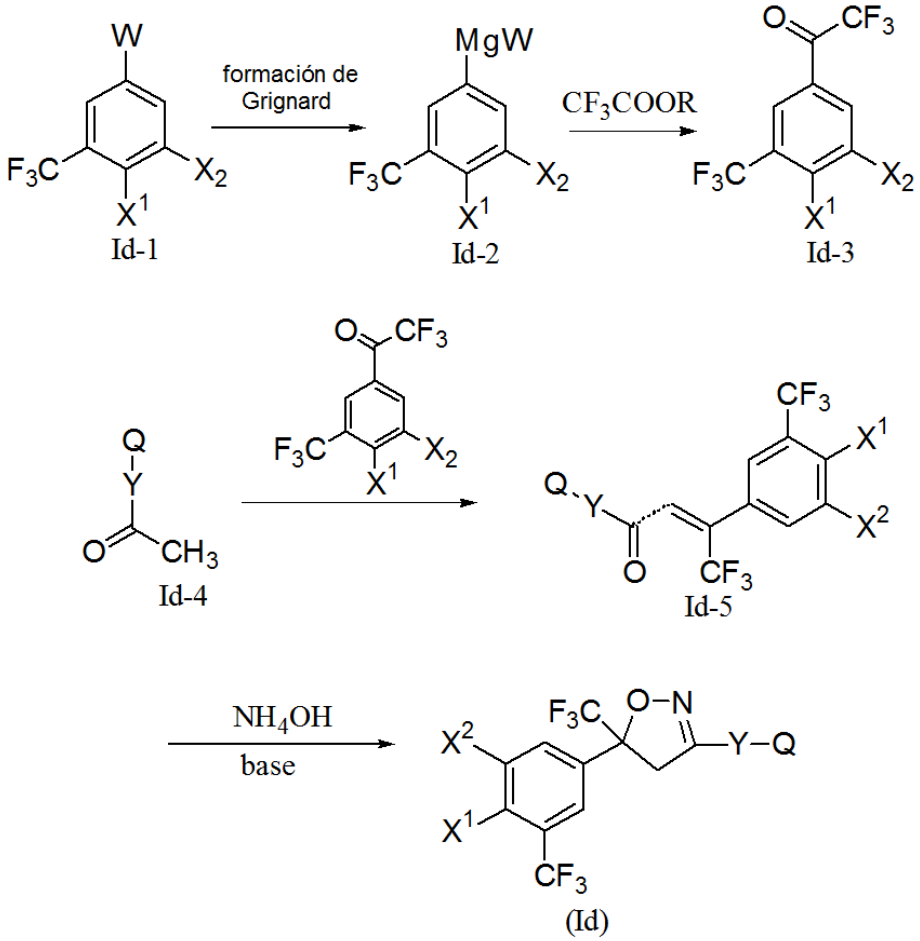
Procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (Id)

Los compuestos de fórmula (Id) y los intermediarios usados en los procesos para preparar los compuestos pueden prepararse por procesos adaptados de los descritos en US 7964204, US 8410153, US 8546,618, US 8217180, US 8 546613, US 7662972, US 8466115, US 8383659, US 8853186, US 8618126, US 2014/0371464, US 2015/0291612 y WO 2014/090918, todos los cuales se incorporan en la presente a modo de referencia en su totalidad.

En una forma de realización, los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el proceso general mostrado en el Esquema 1 a continuación, donde Y, Q, X^1 y X^2 son como se definen para la fórmula (Id)

precedente, W es Cl, Br o I y R es alquilo.

Esquema 1



Este proceso general se describe, por ejemplo, en US 8.546.618 para preparar compuestos en donde Y es Y-2. Usando compuestos compuestos de fórmula Id-1 y Id-4 sustituidos adecuadamente, pueden prepararse diversos compuestos de fórmula (Id). Los procesos para la preparación de intermediarios de fórmula Id-1, Id-3, Id-4 y Id-5 se describen en US 8.546.618 y US 8.217.180, ambos incorporados a la presente a modo de referencia. La formación de compuestos isoxazolina de fórmula (Id) a partir de Id-5 también se describe en US 8.546.618 y US 8.217.180. Puede encontrarse información

adicional sobre los procesos para la preparación de los intermediarios Id-1, Id-3, Id-4 y Id-5 que pueden usarse para la preparación de compuestos de fórmula (Id) en US 7.662.972, US 8.466.115, US 8.383.659, US 8.853.186, US 2014/0371464, US 2015/0291612 y WO 2014/090918, todos incorporados en la presente a modo de referencia en su totalidad.

APLICACIONES EN SALUD ANIMAL

I. Composiciones veterinarias:

Los compuestos de fórmula (Id) y las composiciones que comprenden los compuestos son útiles para la prevención y el tratamiento de infestaciones/infecciones parasitarias en animales. Las composiciones de la invención comprenden una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de isoxazolina de fórmula (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros excipientes no activos. En una forma de realización preferida, las composiciones de la invención comprenden una cantidad eficaz de una isoxazolina de fórmula (Ie) o (*S*)-Ie, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las composiciones pueden estar en una variedad de formas sólidas y líquidas que son adecuadas para las distintas formas de aplicación o administración a un animal. Por ejemplo, las composiciones veterinarias que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en composiciones adecuadas para administración oral, administración por inyección, incluyendo administración subcutánea y parenteral, y administración tópica (por ejemplo por colocación [unción puntual*]* o vertido [unción continuaLas composiciones están pensadas para administrase a un animal incluyendo, a título enunciativo no taxativo, mamíferos, aves y peces. Los

ejemplos de mamíferos incluyen a título enunciativo no taxativo humanos, ganado bovino, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, burros, perros, gatos y otros animales de ganado o mamíferos domésticos. Los ejemplos de aves incluyen pavos, pollos, avestruces y otras aves de cría o domésticas. Es particularmente útil el uso de los compuestos de fórmula (Id) para proteger de los ectoparásitos a los animales de compañía, como por ejemplo perros y gatos, y animales de ganado, como por ejemplo ganado vacuno y ovejas.

Como se expuso anteriormente, las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 4.564.631, que se incorpora a la presente documentación como referencia en su totalidad), suplementos dietarios, tablillas, grageas, masticables, comprimidos, cápsulas de gelatina blanda y dura, bolo, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, composiciones de enjuague oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elixires, composiciones o pastas entéricas. Las composiciones pensadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo a cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el objetivo de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas.

Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo,

diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes o desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proveer una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante la técnica que se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 (todas las cuales se incorporan a la presente documentación como referencia en su totalidad) para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada.

Las composiciones orales incluyen cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas también pueden ser de cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o solventes miscibles tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en composiciones de comprimidos masticables o composiciones masticables blandas tales como las que se describe en US 9.233.100 B2, US 9.259.417, US 2010/0087492, US 2006/0222684, US 2004/0151759, US 7955632, US 2015/0057321, US 2015/0057239 y WO 2016/073347, todas las

cuales se incorporan aquí como referencia en toda su extensión.

Las composiciones veterinarias pueden estar en la forma de una formulación masticable blanda (“masticable blanda”) que es agradable y aceptable para el animal. Además del o de los ingredientes activos, los masticables blandos de la invención pueden incluir uno o más de los siguientes componentes: un solvente o mezcla de solventes, uno o más rellenos, uno o más aglutinantes, uno o más tensioactivos, uno o más humectantes, uno o más lubricantes, uno o más desintegrantes, uno o más colorantes, uno o más agentes antimicrobianos, uno o más antioxidantes, uno o más modificadores de pH y uno o más agentes saborizantes.

Los solventes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, polietilenglicol (PEG) líquido de grados diversos incluyendo PEG 200, PEG 300, PEG 400 y PEG 540; carbonato de propileno, propilenglicol; triglicéridos incluyendo, a título enunciativo no taxativo triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico (por ejemplo MIGLYOL® 810 y 812, triglicérido caprílico/cáprico/succínico, propilenglicol dicaprilato/dicaprato, y similares; agua, solución de sorbitol, glicerol caprilato/caprato y glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE ®), o una combinación de los mismos.

Se pueden usar diversos rellenos conocidos en el arte en las composiciones de masticables blandos de la invención. Los rellenos incluyen, a título enunciativo no taxativo, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, proteínas finas de soja, mazorca de maíz, y harina de gluten de maíz, y similares. En algunas formas de realización, se puede usar una combinación de dos o más rellenos en las composiciones.

Los aglutinantes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, polivinilpirrolidona (por ejemplo Povidona), polivinilpirrolidona entrecruzada (Crospovidona), polietilenglicoles de diversos grados incluyendo a PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 e incluso PEG 20,000, y similares; copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo Copovidona) tal como el producto vendido por BASF bajo la marca Kollidon® VA 64 y similares; almidón tal como almidón de papa, almidón de tapioca o almidón de maíz; melazas, jarabe de maíz, miel, jarabe de arce y azúcares de diversos tipos; o una combinación de dos o más aglutinantes.

Los tensioactivos pueden estar presentes en la composición masticable en concentraciones de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% (p/p), entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (p/p) o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% (p/p). Más típicamente, los tensioactivos pueden estar presentes en concentraciones de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% (p/p) o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% (p/p). Algunos ejemplos de tensioactivos que se pueden usar en las composiciones incluyen, a título enunciativo no taxativo, monooleato de glicerilo, ésteres de polioxietilen sorbitano y ácido graso, ésteres de sorbitano incluyendo a monooleato de sorbitano (Span® 20), alcohol polivinílico, polisorbatos incluyendo a polisorbato 20 y polisorbato 80, succinato de *d*-α-tocoferol polietilenglicol 1000 (TPGS), lauril sulfato de sodio, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo Poloxámeros tales como LUTROL® F87 y otros similares), derivados de aceite de ricino y polietilenglicol que incluyen aceite de ricino polioxilado 35 (Cremophor® EL),

aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 (Cremophor® RH 40), aceite de ricino hidrogenado polioxilado 60 (Cremophor® RH60); monolaurato de propilenglicol (LAUROGLYCOL®); ésteres de glicéridos que incluyen caprilato/caprato de glicerol (CAPMUL® MCM), glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE®), glicéridos caprílico/cápricos con PEG 300 (Softigen® 767), glicéridos caprílico/cápricos de PEG 400 (Labrasol®), glicéridos oleicos de PEG 300 (Labrafil® M-1944CS), glicéridos linoleicos de PEG 300 (Labrafil® M-2125CS); estearatos de polietilenglicol e hidroxi estearatos de polietilenglicol que incluyen estearato de polioxilo 8 (monoestearato de PEG 400), estearato de polioxilo 40 (monoestearato de PEG 1750), y otros similares. Los estearatos de polietilenglicol (los sinónimos incluyen estearatos de macrogol, estearatos de polioxilo, estearatos de polioxietileno, estearatos etoxilados; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) son mezclas de ésteres mono- y diestearato de polímeros mixtos de polioxietileno. El hidroxiestearato de polietilenglicol es una mezcla de mono- y diésteres de ácido hidroxiesteárico con polietilenglicoles. Un hidroxiestearato de polietilenglicol que se puede utilizar en las composiciones es el 12-hidroxiestearato de polietilenglicol. En otra forma de realización, las composiciones pueden incluir al tensioactivo 12-hidroxiestearato de polietilenglicol 15 (Solutol® HS 15 de BASF), una mezcla de mono- y diésteres de ácido 12-hidroxiesteárico con 15 moles de óxido de etileno. Nuevamente, dichos compuestos, así como sus cantidades son bien conocidos en el arte. En otra forma de realización de la invención, las composiciones pueden incluir aceite de ricino polioxilado 35 (Cremophor® EL) como tensioactivo. En otras formas de realización, las composiciones masticables pueden incluir aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 (Cremophor® RH 40) o aceite de ricino

hidrogenado polioxilado 60 (Cremophor® RH60) como tensioactivos. Las composiciones de la invención también pueden incluir una combinación de tensioactivos.

Las composiciones masticables pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservante, o estabilizadores de pH. Estos compuestos son bien conocidos en el arte de la formulación. Los antioxidantes se pueden agregar a las composiciones de la invención para inhibir la degradación de los agentes activos. Los antioxidantes adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, n-propil galato, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado) monotioglicerol y similares.

Las composiciones masticables de la invención también pueden incluir uno o más lubricantes y/o auxiliares de proceso. En algunos casos, el lubricante/auxiliar de proceso también puede comportarse como solvente, y por consiguiente, algunos de los componentes de las composiciones de la invención pueden tener funciones duales. Los lubricantes/auxiliares de proceso incluyen, a título enunciativo no taxativo polietilenglicoles de diversos rangos de pesos moleculares incluyendo PEG 3350 (Dow Chemical) y PEG 4000, aceite de maíz, aceite mineral, aceites vegetales hidrogenados (STEROTEX o LUBRITAB), aceite de maní y/o aceite de ricino.

Muchos agentes saborizantes se pueden usar en las composiciones de la invención para mejorar la palatabilidad de las composiciones veterinarias orales. Los agentes saborizantes preferidos son aquellos que no derivan de fuentes animales. En diversas formas de realización, se pueden usar

componentes saborizantes derivados de fruta, carne (incluyendo, a título enunciativo no taxativo cerdo, carne de vaca, pollo, pescado, aves de corral, y similares), vegetales, queso, panceta, queso-panceta y/o saborizantes artificiales. Un componente saborizante típicamente se elige en base a una consideración relacionada con el organismo que ingerirá el masticable blando. Por ejemplo, un caballo puede preferir un componente saborizante de manzana, mientras que un perro puede preferir un componente saborizante de carne. A pesar de que los componentes saborizantes derivados de fuentes no animales son los preferidos, en algunas formas de realización, se pueden usar saborizantes naturales que contienen extractos de carne o hígado, etc., tales como sabor artificial de carne braseada, sabor de carne en polvo, sabor de carne asada y sabor de carne salada, entre otros.

En otra forma de realización de la invención, la composición activa se puede administrar mediante un enjuague oral. Las composiciones de enjuague son aquellas en las que las composiciones de la invención que contienen líquidos se administran a la boca o garganta del animal.

Las composiciones de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua o agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen a fosfátidos de origen natural, por ejemplo, poroto de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, sorbitano monooleato, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno sorbitano monooleato. Las emulsiones también pueden contener

agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes saborizantes, y/o conservantes.

En una forma de realización, la composición de la invención puede estar en la forma de una microemulsión. Las microemulsiones son bien adecuadas como vehículo de transporte líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Existen líquidos translúcidos e isotrópicos.

Las microemulsiones están compuestas de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o contrariamente de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas puede ser de menos de 200 nm (entre 1000 y 100.000 nm para las emulsiones). La película interfacial puede estar compuesta de una alternación de moléculas de superficie activa (SA) y cosuperficie activa (Co-SA) que, mediante la disminución de la tensión interfacial, permiten que la microemulsión se forme en forma espontánea.

En una forma de realización de la oleosa, la fase oleosa se puede forma con aceites minerales o vegetales, a partir de glicéridos poliglicosilados insaturados o a partir de triglicéridos, o alternativamente a partir de mezclas de dichos compuestos. En una forma de realización de una fase oleosa, la fase oleosa puede estar compuesta de triglicéridos; en otra forma de realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido C_8-C_{10} caprílico/cáprico. En otra forma de realización de la fase oleosa puede representar un rango de % volumen en volumen de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15%; entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10%; y entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9%

volumen en volumen de la microemulsión.

La fase acuosa puede incluir, por ejemplo agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una forma de realización, el glicol puede ser propilenglicol, éter de dietilenglicol monoetilo, éter de dipropilenglicol monoetilo o mezclas de los mismos. En general, la fase acuosa representará una proporción de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4% volumen en volumen en a microemulsión.

Los tensioactivos para la microemulsión pueden incluir dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, poliglicólidos de C_8-C_{10} glicéridos o poligliceril-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos pueden incluir alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

Algunos compuestos son comunes a los tres componentes que se describieron previamente, o sea, fase acuosa, tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está bien dentro del nivel de capacidad del practicante el usar compuestos diferentes para cada componente de la misma formulación. En una forma de realización para la cantidad de tensioactivo/cotensioactivo, la proporción de cotensioactivo a tensioactivo será de entre aproximadamente 1/7 y aproximadamente 1/2. En otra forma de realización para la cantidad de cotensioactivo, la misma será de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 75% volumen en volumen de tensioactivo y entre aproximadamente 10 y aproximadamente 55% volumen en volumen de cotensioactivo en la microemulsión.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite

de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como sacaros, sacarina o aspartamo, agentes de amargor, y agentes saborizantes se pueden agregar para proveer una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante el agregado de un antioxidante tal como ácido ascórbico, u otro conservante conocido.

Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polvinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes incluyen a fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un ácido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo polioxietileno estearato, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietilensorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietilensorbitano monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes de amargor, tales

como los que se establecieron previamente.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante agregado de agua, pueden proveer el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión se ejemplifican por los que ya se mencionaron previamente. También puede haber presentes otros excipientes, por ejemplo, agentes edulcorantes, de amargor, saborizantes y colorantes.

Los jarabes y elixires y se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas composiciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agente o agentes saborizantes y/o agente o agentes colorantes.

En otra forma de realización de la invención, la composición puede estar en la forma de pasta. Los ejemplos de formas de realización en forma de pasta incluyen, a título enunciativo no taxativo, las que se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.787.342 y 7.001.889 (cada una de las cuales se incorpora a la presente documentación como referencia). Además de los compuestos de la invención, la pasta además puede contener sílice fumado; un modificador de la viscosidad; un transportador; opcionalmente, un absorbente; y opcionalmente, un colorante, estabilizante, tensioactivo, o conservante.

En una forma de realización de la formulación, la formulación puede ser una pasta que contiene los compuestos de la invención, sílice fumada, u modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante; y un transportador hidrofílico que es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido, o un triglicérido.

La pasta también puede incluir un modificador de la viscosidad. Los

modificadores de viscosidad adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, polietilenglicoles (PEG) incluyendo, a título enunciativo no taxativo, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600; monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, polioxietilen (20) sorbitano mono-oleato (polisorbato 80 o Tween 80), o poloxámeros (por ejemplo, Pluronic L 81); un absorbente tal como carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón, y celulosa y sus derivados; y un colorante incluyendo, a título enunciativo no taxativo, dióxido de titanio oxido de hierro, o FD&C Blue #1 Aluminum Lake.

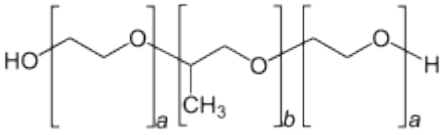
En algunas formas de realización, las composiciones pueden estar en la forma de una composición inyectable estéril. La composición inyectable puede ser una solución en solventes orgánicos o una suspensión acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo al arte conocido usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados, y agentes de suspensión que se han mencionado previamente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. También se pueden usar cosolventes tales como etanol, propilenglicol, glicerol formal o polietilenglicoles. Se pueden usar conservantes tales como fenol o alcohol bencílico.

Además, se pueden emplear aceites fijos estériles convencionalmente empleados como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo a mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la

preparación de inyectables.

En otra forma de realización, la presente invención provee composiciones inyectables de acción prolongada que comprenden un compuesto de isoxazolina de fórmula (Id), un poloxámero y, opcionalmente, un cosolvente. Se ha descubierto que las composiciones de acción prolongada que comprenden un compuesto de isoxazolina de fórmula (Id), un poloxámero y un cosolvente, son sorprendentemente estables y eficaces contra un amplio espectro de ectoparásitos, y posiblemente también endoparásitos si se incluyen otros principios activos, durante un período de tiempo prolongado; por ejemplo, un período de entre tres (3) y seis (6) meses o más tiempo a la vez que muestran propiedades favorables con respecto al sitio de inyección.

Los poloxámeros son una familia de copolímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno. Los poloxámeros pueden ser líquidos, una pasta blanca lechosa o un polvo y se representan mediante la siguiente estructura:



donde a es un número entero entre 2 y 130 y b es un número entero entre 15 y 67 (véase, US 3.740.421). Los poloxámeros se pueden obtener de fuentes comerciales tales como BASF y Croda. Un ejemplo de un poloxámero es P-124 que es sólido a la temperatura ambiente. En una forma de realización, el poloxámero P-124 tiene los valores a = 12 y b = 20. Otros poloxámeros incluyen P-128 (a = 38 y b = 29), P-181 (a = 3 y b = 30) P-188 (a = 80 y b =27), P-237 (a = 64 y b = 37), P338(a = 141 y b = 44,) y P407(a = 101 y b = 56).

Los cosolventes que se utilizan en las composiciones inyectables de

acción prolongada que comprenden un compuesto de fórmula (Id) y un poloxámero pueden ser un único cosolvente o una mezcla de cosolventes. En una forma de realización, los cosolventes que se utilizan en las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención incluyen solventes polares que son miscibles en agua. Algunos ejemplos no limitantes de dichos cosolventes incluyen etanol, isopropanol, alcohol bencílico, éteres de glicol (por ejemplo, que incluyen, pero de manera no taxativa, dietilenglicol monoetil éter (DGME, Transcutol®), butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, y otros similares), polietilenglicoles líquidos (PEGs) (por ejemplo, PEG 400), propilenglicol, carbonatos (por ejemplo, carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, glicerol formal o una mezcla de por lo menos dos de dichos solventes.

En una forma de realización, las composiciones de acción prolongada de la invención comprenden un solvente prótico polar incluyendo, pero de manera no taxativa a, un alcohol tal como etanol, isopropanol o un glicol o éter de glicol. En otra forma de realización, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención comprenden un solvente aprótico polar tal como N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o carbonato de propileno.

En aún otra forma de realización de la invención, las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención incluyen cosolventes no miscibles en agua. Algunos ejemplos no limitantes de dichos cosolventes incluyen benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, lípidos, triglicéridos

que incluyen triglicéridos de cadena media tales como C_8-C_{10} triglicéridos tales como triglicéridos cápricos/caprílicos, derivados de propilenglicol (por ejemplo monolaurato de propilenglicol), caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol), tensioactivos no iónicos dispersables en agua, miristato de isopropilo, o una mezcla de por lo menos dos de dichos cosolventes. En una forma de realización, las composiciones incluyen un solvente prótico que no es completamente miscible con agua incluyendo, pero de manera no taxativa al, alcohol bencílico.

En otra forma de realización, la composición inyectable de acción prolongada de la invención puede incluir aceites neutros como cosolventes. Los aceites neutros son triglicéridos de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de entre C_8 y C_{10}. dos productos que se pueden obtener comercialmente se conocen como MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812. En otra forma de realización, el aceite neutro es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de entre C_8 y C_{10} combinados con ácido linoleico (aproximadamente 4-5 %). Un producto que se puede obtener comercialmente se conoce como MIGLYOL® 818. En aún otra forma de realización, el aceite neutro es un éster de glicerina y ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de entre C_8 y C_{10} combinado con ácido succínico. Un producto que se puede obtener comercialmente se conoce como MIGLYOL® 829. En otra forma de realización, el aceite neutro puede ser un diéster de propilenglicol y ácidos grasos saturados vegetales con longitudes de cadena de entre C_8 y C_{10}. Un producto que se puede obtener comercialmente se conoce como MIGLYOL® 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol). En aún otra forma de realización, el cosolvente puede ser una mezcla de dos o

más aceites neutros.

En otra forma de realización, la presente invención provee composiciones inyectables de liberación extendida para el tratamiento o la prevención de infecciones o infestaciones por parásitos en un animal que comprende una cantidad eficaz como antiparasitario de por lo menos un compuesto de isoxazolina de fórmula (Id), un polímero farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un solvente o mezcla de solventes. Los polímeros farmacéuticamente aceptables de las composiciones inyectables de liberación extendida, incluyen, pero de manera no taxativa, a: polilactidas, poliglicólidos, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliéster amidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfazenos, seudo poli(amidas), polihidroxialcanoatos, polihidroxibutiratos, polihidroxivaleratos, oxalatos de polialquileno, succinatos de polialquileno, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), poli(metil vinil éter), poli(anhídrido maleico), quitina, quitosano, y copolímeros, terpolímeros, o combinaciones o mezclas de los mismos que incluyen copolímeros de polilactidas, policaprolactonas, poliglicólidos (por ejemplo, poli(lactida-co-glicólido) y copolímeros de polietilenglicol o metoxi polietilenglicol con uno o más de: policaprolactona, polilactida o cualquiera de los otros polímeros/grupos poliméricos mencionados anteriormente. También se incluyen derivados de polímeros farmacéuticamente aceptables tales como derivados hidroxilados que incluyen policaprolactona dioles y otros similares.

Los solventes que se utilizan en las composiciones inyectables de liberación extendida de la invención pueden ser un único solvente o una mezcla de solventes. Algunos ejemplos no limitantes de dichos solventes incluyen

alcoholes tales como etanol, 1-propanol, isopropanol, éteres de glicol (por ejemplo, que incluyen, pero de manera no taxativa, a: dietilenglicol monoetil éter (DGME, Transcutol®), butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, y otros similares), polietilenglicoles líquidos (PEGs) incluyendo, pero de manera no taxativa a, PEG 200, PEG 300 y PEG 400; propilenglicol, glicerol, ésteres de glicerol que incluyen triacetato de glicerol (triacetina), benzoato de bencilo, acetato de etilo, carbonatos cíclicos (por ejemplo, carbonato de etileno y carbonato de propileno), 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimetil isosorbida (DMI), dimetilacetamida (DMA), dimetil formamida (DMF), caprolactama, glicerol formal, acetona, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, lactato de etilo, benzoato de bencilo, o una mezcla de por lo menos dos de dichos solventes.

Las composiciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir, a manera de ejemplo no limitante, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pastas, polvos, champús, composiciones para unción continua, composiciones listas para usar, soluciones y suspensiones para unción puntual, dips y sprays. La aplicación tópica de un compuesto de la invención o de una composición que incluye por lo menos un compuesto de la invención con el(los) agente(s) activo(s) que se mencionan aquí, en la forma de una composición para unción puntual, spray-on o unción continua, puede permitir que la composición de la invención sea absorbida a través de la piel para conseguir niveles sistémicos, distribuidos a través de las glándulas sebáceas o sobre la superficie de la piel para obtener niveles a través de toda la piel. Cuando el compuesto está distribuido a través de las glándulas sebáceas, las mismas pueden actuar como

reservorio, mediante lo cual se puede obtener un efecto de acción prolongada (de hasta varios meses). Las composiciones para unción puntual típicamente se aplican en una región localizada que se refiere a un área que no es el animal completo. En una forma de realización, el lugar puede ser entre las paletas. En otra forma de realización puede ser una banda, por ejemplo una banda de la cabeza a la cola del animal.

Las composiciones para unción continua se describen en las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.010.710 y 9.180.121, que se incorporan aquí como referencia. De manera ventajosa, las composiciones para unción continua pueden ser aceitosas, y generalmente comprenden un diluyente o vehículo y también un solvente (por ejemplo un solvente orgánico) para el ingrediente activo si el último no es soluble en el diluyente.

Los solventes orgánicos que se pueden utilizar en la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos tales como el éster dimetílico, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, alcohol etílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetil isosorbida, dipropilenglicol n-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, propilenglicol, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, etilenglicol, benzoato de bencilo, acetato de etilo, triacetina, éter monometílico de etilenglicol, monometil éter de etilenglicol, monometil acetamida, dipropilenglicol monometil éter, ácidos carboxílicos C10 tales como acetato de butilo u octilo, glicerol formal, ésteres dialquílicos de ácidos dicarboxílicos que incluyen sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisopropilo y similares y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de dichos solventes.

El solvente se usará en función de la concentración del compuesto agente activo y su solubilidad en este solvente. Se tratará de tener el menor volumen posible. El vehículo constituye la diferencia hasta el 100%.

Un vehículo o diluyente para las composiciones puede incluir dimetilsulfóxido (DMSO), derivados de glicol tales como, por ejemplo, propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. Como vehículo o diluyente, se pueden mencionar los aceites vegetales tales como, a título enunciativo no taxativo aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales tales como, a título enunciativo no taxativo, petrolato, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o como alternativa, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tales como C_8 a C_{12}).

En otra forma de realización de la invención, se puede agregar un emoliente y/o dispersor y/o agente formador de película. En una forma de realización, el emoliente y/o dispersante y/o agente formador de película puede ser:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes poliviníllicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo los que contienen funcionalidades de silanol, o un aceite 45V2,

(b) tensioactivos aniónicos tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo (por ejemplo lauril sulfato

de sodio y cetil sulfato de sodio); dodecilbenzenesulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo los que derivan de aceite de coco),

(c) tensioactivos catiónicos que incluyen sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''$, Y^- en donde los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y^- es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar,

(d) sales de amina de fórmula N^+ HR'R''R''' en donde los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina está entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar,

(e) tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitano, que están opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo con polisorbato 80), éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tales como polioxipropilenestirol éter; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y oxido de propileno,

(f) tensioactivos anfotéricos tales como los compuestos de betaina sustituidos con laurilo; o

(g) una mezcla de por lo menos dos de estos agentes.

En una forma de realización de la cantidad de emoliente, el emoliente usado puede estar en una proporción de entre aproximadamente 0,1 y 50% o entre 0,25 y 5%, en volumen. En otra forma de realización, el emoliente usando puede estar en una proporción de entre aproximadamente 0,1% y

aproximadamente 30%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20%, o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% en volumen.

En otra forma de realización de la invención, la composición puede estar en la forma de una forma en solución para unción puntual lista para usar según se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.395.765 y 9.180.121, que se incorporan aquí como referencia. Además de los compuestos de la invención, la solución lista para usar puede contener a un inhibidor de cristalización y un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos. En algunas formas de realización, se puede incluir agua con el solvente orgánico.

En diversas formas de realización de la invención, las composiciones pueden incluir un inhibidor de la cristalización en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50% (peso en volumen) o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40% (peso en volumen) en base al peso total de la formulación. En otras formas de realización, la cantidad de inhibidor de la cristalización en las composiciones de la invención puede ser entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15%, o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (peso en peso). El tipo de inhibidor de la cristalización que se usa en las composiciones de la invención no es limitado, siempre y cuando funcione en la inhibición de la cristalización de los agentes active o inactivos de la formulación. Por ejemplo, en ciertas formas de realización de la invención, un solvente o cosolvente de la formulación también puede funcionar como inhibidor de la cristalización si el mismo inhibe suficientemente la formación de cristales en el tiempo, cuando se

administra la formulación.

Los inhibidores de cristalización que son útiles para la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes poliviníllicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitano; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como acrilatos o metacrilatos o polímeros o copolímeros de los mismos, polietilenglicoles (PEG) o polímeros que contienen polietilenglicoles, tales como glicofurol y similares, y otros;

(b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen a título enunciativo no taxativo lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecilbencenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo aceite de coco);

(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, en donde los radicales R son radicales de hidrocarburo idénticos o diferentes opcionalmente hidroxilados, e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se puede usar;

(d) sales de amina de fórmula $N^+HR'R''R'''$, en donde los radicales R son radicales de hidrocarburo idénticos o diferentes opcionalmente

hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se puede usar;

(e) tensioactivos no iónicos, tales como ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitano, por ejemplo Polisorbato 80, o éteres polioxietilenados de alquilo; polietilenglicol estearato, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietileados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de oxido de propileno;

(f) tensioactivos anfotéricos, tales como compuestos de betaían sustituidos con laurilo;

(g) una mezcla de por lo menos dos de los compuestos que se listan en (a)-(f) previamente; o

(h) un solvente o mezcla de solventes orgánicos que inhiben la formación de cristales o sólido amorfo después que se administra la formulación.

En una forma de realización del inhibidor de cristalización, se usará un par de inhibidores de la cristalización. Dicho par incluye, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un agente superficialmente activo. Estos agentes se seleccionarán de los compuestos que se mencionaron previamente como inhibidores de cristalización.

En algunas formas de realización, el o los solventes orgánicos pueden tener una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35 o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. En otras formas de realización, el solvente orgánico puede tener una constante

dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. El contenido de este solvente orgánico o mezcla de solventes en la composición total no está limitado, y estará presente en una cantidad suficiente para disolver los componentes deseados a una concentración deseada. Como se expuso previamente, el solvente orgánico también puede funcionar como inhibidor de la cristalización en la formulación.

En algunas formas de realización, uno o más del o de los solventes orgánicos pueden tener un punto de ebullición debajo de aproximadamente 100º C., o debajo de aproximadamente 80º C. En otras formas de realización, el o los solventes orgánicos pueden tener un punto de ebullición por debajo de aproximadamente 300° C, debajo de aproximadamente 250° C, debajo de aproximadamente 230°C, debajo de aproximadamente 210° C o debajo de aproximadamente 200° C.

En algunas formas de realización en donde hay una mezcla de solventes, o sea un solvente y un cosolvente, en donde los solventes pueden estar presentes en la composición en una proporción peso en peso (p/p) de entre aproximadamente 1/50 y aproximadamente 1/1. Típicamente los solventes estarán en una proporción de entre aproximadamente 1/30 y aproximadamente 1/1, entre aproximadamente 1/20 y aproximadamente 1/1, o entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/1 en peso. Preferiblemente, los dos solventes estarán presentes en una proporción de peso en peso de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2. En algunas formas de realización, por lo menos uno de los solventes presentes puede actuar para mejorar la solubilidad del agente activo o como un promotor de secado. En

formas de realización particulares, por lo menos uno de los solventes será miscible con agua.

La formulación también puede comprender un agente antioxidante para inhibir la oxidación al aire, este agente puede estar presente en una proporción de entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 1% (peso en volumen), entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,1%, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,05%.

En una forma de realización del agente formador de película, los agentes son de tipo polimérico que incluyen a título enunciativo no taxativo los diversos grados de polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

En una forma de realización de los agentes superficialmente activos, los agentes incluyen a título enunciativo no taxativo los que están elaborados de tensioactivos no iónicos; en otra forma de realización de los agentes superficialmente activos, es agente es un éster polioxietilenado de sorbitano y en aún otra forma de realización del agente superficialmente activo, los agentes incluyen los diversos grados de polisorbato, por ejemplo Polisorbato 80.

En otra forma de realización de la invención, el agente formador de película y el agente superficialmente activo se pueden incorporar en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionado en la presente.

En otra forma de realización, las composiciones tópicas incluyen al compuesto crotamitón que puede inhibir la cristalización de los agentes activos de la solución.

El inhibidor de la cristalización inhibe la formación de cristales en el

pelaje, y mejora el mantenimiento de la apariencia cosmética de la piel o pelaje; o sea sin una tendencia al pegado o hacia una apariencia pegajosa, a pesar de la alta concentración de material activo. Se pueden usar sustancias distintas a las que se mencionan en la presente como inhibidor de cristalización en la presente invención. En una forma de realización, la eficacia del inhibidor de la cristalización se puede demostrar mediante una prueba de acuerdo a la cual, se colocan 0,3 mL de una solución que comprende 10% (peso en volumen) del agente activo en un solvente apropiado como se definió previamente, y 10% (peso en volumen) del compuesto que actúa como inhibidor de la cristalización, sobre un portaobjetos de vidrio a 20° C durante 24 horas, después de lo cual se ven menos de 10 cristales, preferiblemente 0 cristales, a ojo desnudo sobre el portaobjetos de vidrio.

En una forma de realización de los agentes antioxidantes, los agentes son los convencionales en el arte e incluyen a título enunciativo no taxativo hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de por lo menos dos compuestos con propiedades antioxidantes.

Los adyuvantes de formulación que se describieron previamente son bien conocidos para el prácticamente de este arte y se pueden obtener comercialmente o a través de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas en general se preparan por simple mezclado de los constituyentes como se definió previamente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el solvente principal y luego se agregan los otros ingredientes o adyuvantes.

El volumen de la formulación que se aplica dependerá del tipo de animal

y del tamaño del animal así como también de la fuerza de la formulación y la potencia de los agentes activos. En una forma de realización, se puede aplicar una cantidad de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 20 ml de la formulación al animal. En otra forma de realización para el volumen, el volumen puede ser de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 ml, entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 5 ml, entre aproximadamente 0.5 ml y aproximadamente 10 ml, o entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 3 ml.

En otra forma de realización de la invención, la aplicación de una formulación de aplicación en puntos de acuerdo a la presente invención también puede proveer una eficacia de acción prolongada y de amplio espectro cuando se aplica la solución al mamífero o ave. Las composiciones de aplicación en puntos proveen la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para la aplicación intermitente a una zona del animal, en general entre los dos hombros (solución del tipo para aplicación en puntos).

Para las composiciones de aplicación en puntos , el transportador puede ser un vehículo de transporte líquido como se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.426.333; 6.395.765 (que se incorporan aquí como referencia), que puede comprender un solvente o mezcla de solventes incluyendo, a título enunciativo no taxativo, acetona, un alcohol alifático tal como metanol, etanol, propanol, butanol, isopropanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, nonanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilenglicol, propilenglicol y similares; un alcohol aromático tal como fenol, cresol, naftol, alcohol bencílico y similares; acetonitrilo, butil diglicol, una amida orgánica tal como dimetilacetamida,

dimetilformamida, monometilacetamida, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, vinilpirrolidona y similares; carbonato de propileno o etileno, dimetilsulfóxido (DMSO), un polímero de glicol o un éter del mismo, tal como polietilenglicol (PEG) de diversos grados, polipropilenglicoles de diversos grados, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ésteres de ácidos grasos y dietil ftalato, tales como el éster de adipato de dietilo o diisobutilo, o una mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

En otra forma de realización, los solventes que se utilizan para las composiciones para unción puntual o unción continua de la invención incluyen a aquellas que se describen en US 9.180.121 (que se incorpora como referencia). Los solventes para las composiciones para unción puntual o unción continua pueden incluir, pero de manera no taxativa, a: ésteres de ácido carboxílico, diésteres de ácidos dicarboxílicos, ésteres de ácidos grasos o diésteres de diácidos grasos, o una combinación de los mismos, incluyendo, pero de manera no taxativa a, palmitato de isopropilo, lactato de isoestearilo, adipato de diisopropilo, adipato de dibutilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, palmitato de octilo, estearato de polietilenglicol (PEG) y octanoato de cetearilo; aceites que incluyen, pero de manera no taxativa a, aceite mineral, diglicéridos, triglicéridos, aceite de jojoba, lecitina y aceite de ricino, o una combinación de los mismos; alcoholes alifáticos de cadena larga tales como alcohol isoestearílico y otros similares; alcoholes grasos y sus ésteres, que incluyen por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol cetearílico y otros similares, o una combinación de los mismos; polietilenglicoles de diferentes rangos de peso molecular que incluyen, pero de manera no taxativa a, PEG 300, PEG 400,

PEG 600 y PEG 1000, o una combinación de los mismos; y éteres de glicol que incluyen, pero de manera no taxativa a, dietilenglicol monoetil éter (Transcutol®), butil diglicol, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter y dipropilenglicol monometil éter, o una combinación de los mismos; o una combinación de dos o más de dichos solventes.

Los excipientes que pueden promover la contención del agente activo en la piel durante períodos de tiempo más prolongados y que se pueden incluir en las composiciones de la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a: ésteres mixtos de sacarosa y ácidos carboxílicos que incluyen acetato isobutirato de sacarosa (SAIB) y otros similares; ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales hidrogenados, glicéridos caprílico/cápricos; ésteres de glicerol, que incluyen por ejemplo, triacetina, monooleato de glicerol, monolinoleato de glicerol, estearato de glicerol, diestearato de glicerilo y otros similares; triglicéridos, que incluyen por ejemplo, triglicéridos caprílicos, cápricos/ mirísticos/ esteáricos; polímeros termorreversibles, como por ejemplo Pluronic y poloxámeros, que incluyen por ejemplo, Lutrol F127 por si mismo o mezclados con otros poloxámeros; o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización de la invención el vehículo farmacéuticamente aceptable para las composiciones tópicas comprende una mezcla de un diéster de un diácido carboxílico solo o en combinación con uno o más de los solventes adicionales que se mencionaron antes, y/o una sustancia lipofílica “aceitosa”, que incluyendo a un agente activo lipofílico líquido o de bajo punto de fusión tal como *(S)*-metopreno, piriproxifeno y/o permetrina; y/o un éster mixto de sacarosa y ácidos carboxílicos incluyendo a un éster mixto de

sacarosa y ácidos acético e isobutírico tales como acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), y/o ceras de bajo punto de fusión y/o grasas duras.

En una forma de realización, el diéster de diácido carboxílico de las composiciones tópicas es sebacato de dietilo o adipato de diisopropilo. En otra forma de realización, la mezcla de solventes que comprende un éster de diácido carboxílico comprende un glicol o poliglicol, o un glicol o poliglicol éter o éster que incluyen, pero de manera no taxativa a, etilenglicol (EG), propilenglicol (PG), polioxietilenglicoles líquidos (PEGs) de diversos grados que incluyen: PEG 400, monocaprilato de EG o PG, caprilato de EG o PG, monolaurato de EG o PG, dicaprilato/dicaprato de EG o PG, dietilenglicol monoetil éter (DGME, Transcutol®), butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, y otros similares, o una combinación de los mismos; un éter que incluye, pero de manera no taxativa a, dimetil isosorbida; un éster o di-éster que incluye, pero de manera no taxativa a, triacetina, lactato de laurilo; y otros solventes que incluyen glicerol formal, o mezclas de los mismos**.**

En algunas formas de realización preferidas, el vehículo para las composiciones tópicas comprende un dialquílico éster de un diácido carboxílico tal como el sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de dibutilo, o una combinación de los mismos, solo o en combinación con solventes que se seleccionan entre:

a) un éster de propilenglicol (PG) que incluye monocaprilato de PG, caprilato de PG, monolaurato de PG, dicaprilato / dicaprato de PG, o una combinación de los mismos;

b) un solvente éter que incluye: dimetil isosorbida, dietilenglicol monoetil éter (también conocido como DGME o Transcutol®), o una combinación de los mismos;

c) un éster de ácido carboxílico que incluye, pero de manera no taxativa a, triacetina, lactato de laurilo, palmitato de isopropilo, sebacato de diisopropilo, o una combinación de los mismos; y

d) otros solventes orgánicos “aceitosos” o lipofílicos que incluyen glicerol formal y otros similares.

En algunas formas de realización, la cantidad de solventes adicionales que se combinan con el éster de ácido carboxílico o el diéster de un diácido carboxílico están presentes en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1% (v/v), por lo menos aproximadamente 5% (v/v), por lo menos aproximadamente 9,0% (v/v), por lo menos aproximadamente 13% (v/v), por lo menos aproximadamente 17% (v/v) o por lo menos aproximadamente 20% (v/v). Preferiblemente los solventes adicionales estarán presentes en una cantidad de por lo menos aproximadamente 9% (v/v).

En otras formas de realización, los solventes adicionales estarán presentes en una cantidad de aproximadamente 5-70% (v/v), aproximadamente 10-60% (v/v), aproximadamente 10-50% (v/v), aproximadamente 15-60% (v/v) o aproximadamente 15-50% (v/v). En algunas formas de realización preferidas, los solventes adicionales estarán presentes en una cantidad de aproximadamente 20-70% (v/v), aproximadamente 20-60% (v/v), aproximadamente 20-50% (v/v) o aproximadamente 25-50% (v/v).

En algunas formas de realización, el vehículo de transporte líquido opcionalmente puede contener un inhibidor de la cristalización incluyendo, a

título enunciativo no taxativo, los que se describieron previamente en (a) a (h), o un compuesto que puede actuar tanto como solvente y como inhibidor de la cristalización (como se definió previamente), o una mezcla de estos inhibidores de cristalización.

Las composiciones de aplicación en puntos se pueden preparar por disolución de los ingredientes activos en el vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Como alternativa, la formulación de aplicación en puntos se puede preparar por encapsulación del ingrediente activo para dejar un residuo del agente terapéutico sobre la superficie del animal. Estas composiciones variaran con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal hospedador a tratar, la severidad y tipo de infección y el peso corporal del hospedador.

Las formas de dosificación típicamente pueden contener entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 5 g. En otras formas de realización, la forma de dosificación puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g de un agente activo. En una forma de realización de la forma de dosificación, la dosificación puede contener entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un agente activo, típicamente aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 1000 mg.

En una forma de realización de la invención, el agente activo puede estar presente en la formulación a una concentración de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10% peso en volumen. En otra

forma de realización de la invención, el agente activo puede estar presente en la formulación como una concentración entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2% peso en volumen. En aún otra forma de realización de la invención, el agente activo puede estar presente en la formulación como una concentración de entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 1,5% peso en volumen. En aún otra forma de realización de la invención, el agente activo puede estar presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 1% peso en volumen.

II. Métodos de tratamiento:

Como se expuso previamente, los compuestos de fórmula (Id) son eficaces contra los ectoparásitos y se pueden utilizar para tratar y prevenir infestaciones parasitarias en o sobre animales. En una forma de realización, la presente invención provee un método para tratar o prevenir una infestación por ectoparásitos en o sobre un animal (por ejemplo un mamífero o ave) que comprende administrar una cantidad eficaz como ectoantiparasitario de un compuesto de fórmula (Id), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o una composición que comprende el compuesto, al animal. En otra forma de realización, los métodos de la invención comprenden administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Ie) o (*S*)-Ie, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, cuando los compuestos de fórmula (Id) se administran en combinación con compuestos que son activos contra endoparásitos, la presente invención provee un método para tratar o prevenir una infestación por ectoparásitos en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz como ectoparasiticida de un compuesto de fórmula (Id) o sales

farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición de la invención, al animal.

Los mamíferos que se pueden tratar incluyen pero de manera no taxativa, a: seres humanos, gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, bisontes, ciervos, cabras, caballos, llamas, camellos, cerdos, ovejas y yaks. En una forma de realización de la invención, los mamíferos que se tratan son seres humanos, gatos o perros.

En una forma de realización de la invención, las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de fórmula (Id) en combinación con un compuesto adicional que es activo contra los endoparásitos son eficaces contra los endoparásitos que son resistentes a los agentes activos de la clase de las lactonas macrocíclicas. En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención son eficaces para controlar *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis en* mamíferos o aves.

En otra forma de realización, la invención provee un método para tratar un infestación parasitaria y/o infección en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Id) en combinación con una cantidad eficaz de activadores de receptores GABA de invertebrados incluyendo una avermectina o milbemicina, al animal que lo necesita. Las avermectinas que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, y selamectin. Los compuestos de milbemicina que se pueden usar en combinación con los compuestos de la

invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

En una forma de realización para el tratamiento contra los ectoparásitos, el ectoparásito pertenece a los géneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Amblyomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenoptes, Trichodectes,* y *Felicola*. Los ectoparásitos que se tratan incluyen, pero de manera no taxativa, a: pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, mosca azul y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero de manera no taxativa, a: pulgas de gatos y perros (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides spp.* y otras similares), garrapatas (*Rhipicephalus spp., Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyomma spp.* y otras similares), y ácaros (*Demodex spp., Sarcoptes spp., Otodectes spp.* y otros similares), piojos (*Trichodectes spp., Cheiletiella spp., Linognaasí spp.,* y otros similares), mosquitos (*Aedes spp., Culex spp., Anofeles spp.,* y otros similares) y moscas (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxis* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp., y otras similares). En aún otra forma de realización para el tratamiento contra los ectoparásitos, el ectoparásito es una pulga y/o garrapata.

Algunos ejemplos adicionales de ectoparásitos que se pueden controlar con los compuestos de fórmula (Id) incluyen, pero de manera no taxativa, a: la garrapata *Rhipicephalus microplus* (garrapata del ganado vacuno), *Rhipicephalus decoloratus* y *Rhipicephalus annulatus;* miasis tales como *Dermatobia hominis* (conocido en Brasil como Berne) y *Cochliomyia*

hominivorax (gusano barrenador del ganado); miasis ovinas tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocido como *blowflie strike* en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Moscas en sí, es decir aquellas cuyos adultos constituyen el parásito, como por ejemplo *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); piojos tales como *Linognaasí vitulorum*, etc.; y ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista anterior no es exhaustiva y hay otros ectoparásitos que en el arte se sabe que son perjudiciales para los animales y los seres humanos. Los mismos incluyen, por ejemplo larvas de dípteros migratorios.

En una forma de realización, cuando se administran con otro compuesto que es activo contra los endoparásitos, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para tratar o prevenir una infección por endoparásitos de los siguientes parásitos: *Anaplocefala (Anoplocefala)*, *Ancilostoma, Anecator, Ascaris, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Cyathostomum, Cilicociclus, Cilicodontoforus, Cilicostefanus, Craterostomum, Dictyocaulus, Dipetalonema, Dipilidium, Dirofilaria, Dracunculus, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Filaroides, Habronema, Haemonchus, Metastrongilus, Moniezia, Necator, Nematodirus, Nippostrongilus, Oesofagostumum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Parascaris, Schistosoma, Strongilus, Taenia, Toxocara, Strongiloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongilus, Triodontoforus, Uncinaria, Wuchereria,* y combinaciones de los mismos.

En otra forma de realización de la invención, el parásito es *Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus colubriformis, Cooperia curticei, Nematodirus battus, Dirofilaria immitis* y

combinaciones de los mismos.

En otra forma de realización de la invención, los compuestos y las composiciones de la invención son adecuadas para controlar plagas tales como los insectos que se seleccionan del grupo que consiste en *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, L*eptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los mismos.

Los nematodos fitoparasíticos incluyen a, por ejemplo, *Anguina* spp., *Afelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursafelenchus* spp., *Ditilenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Heliocotilenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratilenchus* spp., *Radofolus similis*, *Rotilenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tilenchorhynchus* spp., *Tilenchulus* spp., *Tilenchulus semipenetrans*, y *Xifinema* spp.

Además, con o sin los otros agentes plaguicidas agregados a la composición, la invención también se puede usar para tratar otras plagas que incluyen, a título enunciativo no taxativo, las plagas:

(1) del orden Isopoda, por ejemplo *Oniscus asellus, Armadillidium vulgare* y *Porcellio scaber;*

(2) del orden Diplopoda, por ejemplo *Blaniulus guttulatus;*

(3) del orden Chilopoda, por ejemplo *Geophilus carpophagus* y *Scutigera* spp.;

(4) del orden Symfila, por ejemplo *Scutigerella immaculata;*

(5) del orden Thysanura, por ejemplo *Lepisma saccharina;*

(6) del orden Collembola, por ejemplo *Onychiurus armatus;*

(7) del orden Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis, Periplaneta americana, Leucofaea maderae* y *Blattella germanica*;

(8) del orden Hymenoptera, por ejemplo *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium faraonis* y *Vespa* spp.;

(9) del orden Sifonaptera, por ejemplo *Xenopsilla cheopis* y *Ceratofillus* spp.;

(10) del orden Anoplura (Phthiraptera), por ejemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;

(11) de la clase Arachnida, por ejemplo, *Acarus* siro, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boofilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus piri*, *Eutetranychus* spp., *Eriofyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phillocoptruta oleivora*, *Polyfagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicefalus* spp., *Rhizoglifus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Steneotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*.;

(12) de la clase Bivalva, por ejemplo, *Dreissena* spp.;

(13) del orden Coleoptera, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amfimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplofora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psilloides*, *Heteronychus arator*, *Hilamorfa elegans*, *Hilotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*,

Lissorhoptrus oryzofilus, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthografus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaefilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phillofaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psilliodes chrysocefala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitofilus* spp., *Sfenoforus* spp., *Sternechus* spp., *Symfiletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xilotrechus* spp., *Zabrus* spp.;

(14) del orden Diptera, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anofeles* spp., *Bibio hortulanus*, *Callifora erythrocefala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordilobia anthropofaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosofila* spp., *Fannia* spp., *Gastrofilus* spp., *Hilemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxis* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;

(15) de la clase Gastropoda, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomfalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;

(16) de la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancilostoma duodenale*, *Ancilostoma ceilanicum*, *Ancilostoma braziliensis*, *Ancilostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori, Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp, *Dictyocaulus filaria*, *Difillobothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp.,

Haemonchus spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongulus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesofagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongiloides fuelleborni*, *Strongiloides stercoralis*, *Strongiloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongulus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.;

(17) del orden Heteroptera, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campilomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocorisa* spp., *Leptoglossus fillopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta persea*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinofora* spp., *Stefanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(18) del orden Homoptera, por ejemplo, *Acyrthosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anurafis cardui*, *Aonidiella* spp., *Afanostigma piri*, *Afis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysii*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneocefala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosifon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromafis juglandicola*, *Chrysomfalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*,

Dalbulus spp., *Dialeurodes* spp., *Diaforina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysafis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelfax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosafes* spp., *Lipafis erysimi*, *Macrosifum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanafis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolofium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nefotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemfigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Philloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria piriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psilla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosifum* spp., *Saissetia* spp., *Scafoides titanus*, *Schizafis graminum*, *Selenaspidus articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocefala festina*, *Tenalafara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Tyflocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*.;

(19) del orden Isoptera, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

(20) del orden Lepidoptera, por ejemplo, *Acronicta major, Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnafalocerus* spp., *Earias*

insulana, E*festia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannofila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Lafygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithofane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinofora gossypiella*, *Phillocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xilostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;

(21) del orden Orthoptera, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Grillotalpa* spp., *Leucofaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.;

(22) del orden Thysanoptera, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiforothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

(23) de la clase Protozoa, por ejemplo, *Eimeria* spp.

En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se pueden aplicar contra una plaga individual o combinaciones de las mismas.

APLICACIONES NO VETERINARIAS

Para utilizar en un método para combatir plagas que dañan a las plantas, al material de propagación de plantas y a los cultivos, o un material derivado de madera, de acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (Id)

se pueden convertir en las composiciones habituales, por ejemplo soluciones, emulsiones, suspensiones, polvillos, polvos, pastas, gránulos y soluciones directamente pulverizables. La forma de uso depende del propósito particular y del método de aplicación. Las formulaciones y los métodos de aplicación se eligen para asegurar en cada caso una distribución fina y uniforme del compuesto de fórmula (Id) de acuerdo con la presente invención.

I. Composiciones Agrícolas

Las composiciones se preparan de una manera conocida (véase por ejemplo para revisión US 3.060.084, EP-A 707 445 (para líquidos concentrados), Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4ª edición, McGraw-Hill, Nueva York, 1963, páginas 8-57 y siguientes, WO 91/13546, US 4.172.714, US 4.144.050, US 3.920.442, US 5.180.587, US 5.232.701, US 5.208.030, GB 2.095.558, US 3.299.566, Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley y Sons, Inc., New York, 1961, Hance y col., Weed Control Handbook, 8ª edición, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989 y Mollet, H. Grubemann, A., Formulation technology, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim (Alemania), 2001, 2. DA Knowles, Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998 (ISBN 0-7514-0443-8), todas de las cuales se incorporan a la presente como referencia en su totalidad), por ejemplo extendiendo el compuesto activo con agentes auxiliares apropiados para la composición de agroquímicos, como por ejemplo solventes y/o vehículos, si se desea emulsionantes, tensioactivos y dispersantes, conservantes, agentes antiespumantes, agentes anticongelantes, también opcionalmente colorantes y/o aglutinantes y/o agentes gelatinizantes

para la composición de tratamiento de semillas.

Los siguientes solventes/vehículos son apropiados para las composiciones de la invención:

- solventes tales como agua, solventes aromáticos (por ejemplo productos Solvesso, xileno y otros similares), parafinas (por ejemplo fracciones minerales), alcoholes (por ejemplo metanol, butanol, pentanol, alcohol bencílico), cetonas (por ejemplo ciclohexanona, gamma-butirolactona), pirrolidonas (N-metilpirrolidona (NMP),N-octilpirrolidona NOP), acetatos (diacetato de glicol), lactatos de alquilo, lactonas tales como g-butirolactona, glicoles, dimetilamidas de ácidos grasos, ácido grasos y ésteres de ácidos grasos, triglicéridos, aceites de origen vegetal o animal y aceites modificados tales como aceites vegetales alquilados. En principio, también se pueden usar mezclas de solventes.

- vehículos tales como minerales naturales molidos y minerales sintéticos molidos, como por ejemplo geles de sílice, ácido silícico finamente dividido, silicatos, talco, caolín, arcilla acicular, piedra caliza, cal, tiza, arcilla *bole*, *loess*, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, como por ejemplo harina de cereal, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.

Emulsionantes adecuados incluyen emulsionantes no iónicos y aniónicos (por ejemplo éteres de alcohol graso de polioxietileno, alquilsulfonatos y

arilsulfonatos).

Algunos ejemplos de dispersantes apropiados incluyen licores residuales de lignina-sulfito y metilcelulosa.

Los tensioactivos adecuados incluyen sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas del ácido lignosulfónico, ácido naftalensulfónico, ácido fenolsulfónico, ácido dibutilnaftalensulfónico, alquilarilsulfonatos, sulfatos de alquilo, alquilsulfonatos, sulfatos de alcoholes grasos, ácidos grasos y éteres glicólicos de alcoholes grasos sulfatados, además condensados de naftaleno sulfonado y derivados de naftaleno con formaldehído, condensados de naftaleno o de ácido naftalensulfónico con fenol y formaldehído, éter de polioxietilenoctilfenilo, isooctilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol, alquilfenilpoliglicoléter, tributilfenilpoliglicoléter, triestearilfenilpoliglicoléter, alquilarilpoliéter alcoholes, condensados de alcohol y alcohol graso con óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado, éteres alquílicos de polioxietileno, polioxipropileno etoxilado, acetal de éter poliglicólico de laurilo, ésteres de sorbitol,

En algunas formas de realización, se pueden añadir a la composición agentes anticongelantes tales como glicerina, etilenglicol, propilenglicol y bactericidas.

En otras formas de realización, en las composiciones se pueden incluir agentes antiespumantes. Los agentes antiespumantes adecuados incluyen agentes antiespumantes basados en estearato de silicio o de magnesio.

Las composiciones de la invención pueden comprender conservantes. Los conservantes adecuados incluyen, por ejemplo, diclorofenilo y alcohol bencílico hemiformal

En otras formas de realización, las composiciones de la invención

pueden incluir espesantes conocidos en el arte. Los espesantes adecuados incluyen compuestos que confieren un comportamiento de flujo pseudoplástico a la composición, es decir alta viscosidad en reposo y baja viscosidad al ser agitados. Dichos espesantes incluyen, por ejemplo, espesantes comerciales a base de polisacáridos, tales como por ejemplo goma xantana (Kelzan® de Kelco), Rhodopol®23 (Rhone Poulenc) o Veegum® (de R.T. Vanderbilt), o filosilicatos orgánicos, como por ejemplo Attaclay® (de Engelhardt). Los agentes antiespumantes adecuados para las dispersiones de acuerdo con la invención son, por ejemplo, emulsiones de silicona (tal como, por ejemplo, Silikon® SRE, Wacker o Rhodorsil® de Rhodia), alcoholes de cadena larga, ácido grasos, compuestos organofluorados y mezclas de los mismos. Para estabilizar las composiciones de acuerdo con la invención contra el ataque de microorganismos se les pueden añadir biocidas. Los biocidas adecuados se basan, por ejemplo, en isotiazolonas tales como los compuestos que se comercializan con las marcas Proxel® de Avecia (o Arch) o Acticide® RS de Thor Chemie y Kathon® MK de Rohm & Haas. Los agentes anticongelantes adecuados son polioles orgánicos, por ejemplo etilenglicol, propilenglicol o glicerol. Los mismos se emplean usualmente en cantidades no mayores de 10% en peso, en base al peso total de la composición del compuesto activo. De ser apropiado, las composiciones del compuesto activo de acuerdo con la invención pueden comprender entre 1 y 5% en peso de amortiguador de pH, en base a la cantidad total de la composición preparada, para regular el pH, donde la cantidad y el tipo de amortiguador de pH que se utiliza depende de las propiedades químicas del compuesto activo o los compuestos activos. Algunos ejemplos de amortiguadores de pH son las sales alcalinas de ácidos

inorgánicos u orgánicos débiles, tales como, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido borónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido succínico.

Las sustancias adecuadas para la preparación de soluciones directamente pulverizables, emulsiones, pastas o dispersiones en aceite son fracciones de aceite mineral de punto de ebullición medio a alto, como por ejemplo querosén o combustible *diesel*, además de aceites de alquitrán de hulla y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, por ejemplo tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftalenos alquilados o sus derivados, metanol, etanol, propanol, butanol, ciclohexanol, ciclohexanona, isoforona, solventes fuertemente polares, por ejemplo dimetil sulfóxido, N-metilpirrolidona y agua.

Se pueden preparar polvos, materiales para esparcir y polvillos mezclando o moliendo concomitantemente las sustancias activas con un vehículo sólido.

Los gránulos, por ejemplo los gránulos recubiertos, los gránulos impregnados y los gránulos homogéneos, se pueden preparar uniendo los ingredientes activos a los vehículos sólidos. Son ejemplos de vehículos sólidos algunas tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, arcilla acicular, piedra caliza, cal, tiza, arcilla *bole*, *loess*, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas, y productos de origen vegetal, como por ejemplo harina de cereal, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos

sólidos.

En general, las composiciones comprenden típicamente entre aproximadamente 0,01 y 95% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 90% en peso, del ingrediente activo. Los ingredientes activos que se emplean típicamente tienen una pureza de entre aproximadamente 90% y 100%, preferiblemente entre aproximadamente 95% y 100% (de acuerdo con el espectro de RMN).

Para propósitos de tratamiento de semillas, las composiciones respectivas se pueden diluir de 2 a 10 veces, dando lugar a concentraciones en los preparados listos para usar de entre aproximadamente 0,01 y 60% en peso del compuesto activo, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 40% en peso.

El compuesto de fórmula (Id) se puede utilizar como tal, en la forma de sus composiciones o las formas de uso preparadas a partir de las mismas, por ejemplo en la forma de soluciones directamente pulverizables, polvos, suspensiones o dispersiones, emulsiones, dispersiones de aceite, pastas, productos espolvoreables, materiales para esparcir, o gránulos, mediante pulverización, atomización, espolvoreo, esparcimiento o vertido. Las formas de uso dependen enteramente de los propósitos previstos; están destinados a asegurar en cada caso la distribución más fina posible de los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Los siguientes son ejemplos de composiciones:

1. Productos para dilución con el agua. Para propósitos de tratamiento de semillas, dichos productos se pueden aplicar a las semillas diluidas o sin diluir.

A) Concentrados hidrosolubles (SL, LS)

Se disuelven 10 partes en peso del compuesto activo en 90 partes en peso de agua o un solvente hidrosoluble. Como una alternativa, se añaden humectantes u otros agentes auxiliares. El compuesto activo se disuelve por dilución con agua, por lo que se obtiene una composición con 10 % (p/p) de compuesto activo.

B) Concentrados dispersables (Dc)

Se disuelven 20 partes en peso del compuesto activo en 70 partes en peso de ciclohexanona con el agregado de 10 partes en peso de un dispersante, por ejemplo polivinilpirrolidona. La dilución con agua genera una dispersión, por lo que se obtiene una composición con 20% (p/p) de compuestos activos.

C) Concentrados emulsionables (EC)

Se disuelven 15 partes en peso de los compuestos activos en 7 partes en peso de xileno con el agregado de dodecilbencenosulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). La dilución con agua genera una emulsión, por lo que se obtiene una composición con 15% (p/p) de compuestos activos.

D) Emulsiones (EW, EO, ES)

Se disuelven 25 partes en peso del compuesto activo en 35 partes en peso de xileno con el agregado de dodecilbencenosulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). Esta mezcla se introduce en 30 partes en peso de agua por medio de una máquina emulsionante (por ejemplo una Ultraturrax) y se convierte en una emulsión homogénea. La dilución con agua genera una emulsión, por lo que se obtiene

una composición con 25% (p/p) de compuesto activo.

E) Suspensiones (SC, OD, FS)

En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso del compuesto activo con el agregado de 10 partes en peso de dispersantes, humectantes y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para dar una suspensión fina de compuesto activo. La dilución con agua genera una suspensión estable de la suspensión de compuesto activo, por lo que se obtiene una composición con 20% (p/p) de compuesto activo.

F) Gránulos dispersables en agua y gránulos solubles en agua (WG, SG)

Se muelen finamente 50 partes en peso del compuesto activo con el agregado de 50 partes en peso de dispersantes y humectantes y se preparan como gránulos dispersables en agua o solubles en agua mediante dispositivos técnicos (por ejemplo extrusión, torre de pulverización, lecho fluidizado). La dilución con agua genera una dispersión o solución estable del compuesto activo, por lo que se obtiene una composición con 50% (p/p) de compuesto activo.

G) Polvos dispersables en agua y polvos solubles en agua (WP, SP, SS, WS)

Se muelen 75 partes en peso del compuesto activo en un molino de rotor estator con el agregado de 25 partes en peso de dispersantes, humectantes y gel de sílice. La dilución con agua genera una dispersión o solución estable del compuesto activo, por lo que se obtiene una composición con 75% (p/p) de compuesto activo.

H) Formulación en gel (GF)

En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso del compuesto activo con el agregado de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de un agente gelatinizante y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para generar una suspensión fina de compuesto activo. La dilución con agua genera una suspensión estable del compuesto activo, por lo que se obtiene una composición con 20% (p/p) de compuesto activo.

2. Productos a aplicar sin diluir para aplicaciones foliares. Para propósitos del tratamiento de semillas, dichos productos se pueden aplicar a las semillas diluidas o sin diluir.

I) Polvos espolvoreables (DP, DS)

Se muelen finamente 5 partes en peso del compuesto activo y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín dividido finamente. Esto genera un producto espolvoreable con 5% (p/p) de compuesto activo.

J) Gránulos (GR, FG, GG, MG)

Se muelen finamente 0,5 partes en peso del compuesto activo y se asocian con 95,5 partes en peso de vehículos, por lo que se obtiene una composición con 0,5% (p/p) de compuesto activo. Los métodos actuales son la extrusión, secado por pulverización o el lecho fluidizado. Esto genera los gránulos que se aplicaran sin diluir para el uso foliar.

K) Soluciones ULV (UL)

Se disuelven 10 partes en peso del compuesto activo en 90 partes en peso de un solvente orgánico, por ejemplo xileno. Esto genera un producto con 10% (p/p) de compuesto activo, que se aplica sin diluir para el uso foliar.

Las formas de uso acuosas se pueden preparar a partir de concentrados para emulsión, pastas o polvos humectantes (polvos pulverizables,

dispersiones de aceite) agregando agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones de aceite, se pueden homogenizar en agua las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o solvente, por medio de un agente humectante, de adherencia, dispersante o emulsionante. Como alternativa, es posible preparar concentrados compuestos por la sustancia activa, humectante, agente de adherencia, dispersante o emulsionante y, de ser apropiado, solvente o aceite, y tales concentrados son apropiados para diluir en agua.

Las concentraciones del ingrediente activo en los productos listos para usar se pueden variar dentro de rangos relativamente amplios. En general, son de entre aproximadamente 0,0001 y 10%, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y 1%.

Los ingredientes activos también se pueden utilizar con éxito en el procedimiento de volumen ultra bajo (ULV), siendo posible aplicar composiciones que comprenden más del 95% en peso del ingrediente activo, o incluso aplicar el ingrediente activo sin aditivos.

II. Mezclas con otros principios activos

En el método de la presente invención, los compuestos de fórmula (Id), que incluyen en particular a (Ie) y (*S*)-Ie, se pueden aplicar con otros ingredientes activos, por ejemplo con otros plaguicidas, insecticidas, herbicidas, fertilizantes tales como nitrato de amonio, urea, potasa, y superfosfato, fitotóxicos y reguladores del crecimiento vegetal, protectores y nematicidas. Dichos ingredientes adicionales se pueden utilizar en forma consecutiva o en combinación con las composiciones descritas anteriormente, de ser apropiado también se agregan solo inmediatamente antes del uso (mezcla en tanque). Por ejemplo, la(s) planta(s) se puede(n) rociar con una composición de la

presente invención ya sea antes o después del tratamiento con otros ingredientes activos.

La siguiente lista M de plaguicidas junto con los cuales se pueden utilizar los compuestos de acuerdo con la invención y con los cuales se pueden producir potencial efectos sinérgicos, se da con la intención de ilustrar las posibles combinaciones, pero sin imponer ninguna limitación:

M.1. Compuestos organo(tio)fosfato: acefato, azametifos, azinfos-etilo, azinfos-metilo, cloretoxifos, clorfenvinfos, clormefos, clorpirifos, clorpirifos-metilo, cumafos, cianofos, demeton-S-metilo, diazinon, diclorvos/ DDVP, dicrotofos, dimetoato, dimetilvinfos, disulfoton, EPN, etion, etoprofos, famfur, fenamifos, fenitrotion, fention, flupirazofos, fostiazato, heptenofos, isoxationa, malation, mecarbam, metamidofos, metidation, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidemeton-metilo, paration, paration-metilo, fentoato, forato, fosalona, fosmet, fosfamidon, foxim, pirimifos-metilo, profenofos, propetamfos, protiofos, piraclofos, piridafention, quinalfos, sulfotep, tebupirimfos, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tiometon, triazofos, triclorfon, vamidotion;

M.2. Compuestos carbamato: aldicarb, alanicarb, bendiocarb, benfuracarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofurano, carbosulfan, etiofencarb, fenobucarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metiocarb, metomilo, metolcarb, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, trimetacarb, XMC, xililcarb, triazamato;

M.3. Compuestos piretroides: acrinatrina, aletrina, d-cis-trans aletrina, d-trans aletrina, bifentrina, bioaletrina, bioaletrina S-cilclopentenilo, bioresmetrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, gamma-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, theta-

cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, tau-fluvalinato, halfenprox, imiprotrina, metoflutrina, permetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piretrina (piretro), resmetrina, silafluofeno, teflutrina, tetrametrina, tralometrina, transflutrina;

M.4. Miméticos de la hormona juvenil: hidropreno, quinopreno, metopreno, fenoxicarb, piriproxifeno;

M.5. Compuestos agonistas/antagonistas de receptores nicotínicos: acetamiprida, bensultap, clorhidrato de cartap, clotianidina, dinotefurano, imidacloprida, tiametoxam, nitenpiram, nicotina, spinosad (agonista alostérico), spinetoram (agonista alostérico), tiacloprida, tiociclam, tiosultap-sodio y AKD1022.

M.6. Compuestos antagonistas del canal de cloruros activado por GABA: clordane, endosulfan, gamma-HCH (lindano); etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol

M.7. Activatores del canal de cloruros: abamectina, benzoato de emamectina, milbemectina, lepimectina;

M.8. Compuestos METI I: fenazaquin, fenpiroximato, pirimidifeno, piridaben, tebufenpirad, tolfenpirad, flufenerim, rotenona;

M.9. Compuestos METI II y III: acequinocilo, fluaciprim, hidrametilnona;

M.10. Desacoplantes de la fosforilación oxidativa: clorfenapir, DNOC;

M.11. Inhibidores de la fosforilación oxidativa: azociclotina, cihexatina, diafentiurona, oxido de fenbutatina, propargito, tetradifona;

M.12. Disruptores del enmohecimiento: ciromacina, cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida;

M.13. Sinérgicos: butoxido de piperonilo, tribufos;

M.14. Compuestos bloqueadores del canal de sodio: indoxacarb, metaflumizona;

M.15. Fumigantes: bromuro de metilo, cloropicrin fluoruro de sulfurilo;

M.16. Bloqueadores de nutrición selectivos: crilotie, pimetrocina, flonicamida;

M.17. Inhibidores del crecimiento de ácaros: clofentecina, hexitiazox, etoxazol;

M.18. Inhibidores de la síntesis de quitina: buprofecina, bistriflurona, clorfluazurona, diflubenzurona, flucicloxurona, flufenoxurona, hexaflumurona, lufenurona, novalurona, noviflumurona, teflubenzurona, triflumurona;

M.19. Inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espirodiclofeno, espiromesifeno, espirotetramato;

M.20. agonistas octapaminérgicosc: amitraz;

M.21. Moduladores de receptores de rianodina: flubendiamida y el compuesto ftalamida (R)-, *(S)*- 3- Clor-N1-{2-metil-4-[1,2,2,2–tetrafluor-1-(trifluormetil)etil]fenil}-N2-(1-metil-2-metilsulfoniletil)ftalamida (M21.1)

M.22. Compuestos de isoxazolina: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-piridin-2-ilmetil-benzamida (M22.1),

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida (M22.2), 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)metil]benzamida (M22.3), [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)metil]amida del ácido 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico (M22.4) 4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-N-[(metoxiimino)metil]-2-metilbenzamida (M22.5), 4-[5-(3-Cloro-5-trifluorometil-

fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)metil]benzamida (M22.6), [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)metil]amida ácido 4-[5-(3-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-carboxílico (M22.7) y 5-[5-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-[1,2,4]triazol-1-il-benzonitrilo (M22.8);

M.23. Compuestos de antranilamida: clorantraniliprol, ciantraniliprol,

[4-ciano-2-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)-6-metil-fenil]amida del ácido 5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (M23.1),

[2-cloro-4-ciano-6-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)fenil]amida del ácido 5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (M23.2),

[2-bromo-4-ciano-6-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)fenil]amida del ácido 5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (M23.3),

[2-bromo-4-cloro-6-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)fenil]amida del ácido 5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (M23.4),

[2,4-dicloro-6-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)fenil]amida del ácido 5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (M23.5),

[4-cloro-2-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)-6-metil-fenil]amida del ácido 5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carboxílico (M23.6),

éster metílico del ácido N'-(2-{[5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-5-cloro-3-metil-benzoil)hidrazinacarboxílico (M23.7),

éster metílico del ácido N'-(2-{[5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-5-cloro-3-metil-benzoil)-N'-metil-hidrazinacarboxílico (M23.8),

éster metílico del ácido N'-(2-{[5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}-5-cloro-3-metil-benzoil)-N,N'-dimetil-hidrazinacarboxílico (M23.9),

éster metílico del ácido N'-(3,5-Dibromo-2-{[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}benzoil)hidrazinacarboxílico (M23.10),

éster metílico del ácido N'-(3,5-Dibromo-2-{[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}benzoil)-N'-metil-hidrazinacarboxílico (M23.11) y

éster metílico del ácido N'-(3,5-Dibromo-2-{[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]amino}benzoil)-N,N'-dimetil-hidrazinacarboxílico (M23.12);

M.24. Compuestos de malononitrilo: 2-(2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)malononitrilo (CF_2H-CF_2-CF_2-CH_2-$C(CN)_2$-CH_2-CH_2-CF_3) (M24.1) y 2-(2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentil)-2-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-malonodinitrilo (CF_2H-CF_2-CF_2-CH_2-$C(CN)_2$-CH_2-CH_2-CF_2-CF_3) (M24.2);

M.25. Disruptores microbianos: *Bacillus thuringiensis* subesp. Israelensi, Bacillus sphaericus, *Bacillus thuringiensis* subesp. Aizawai, *Bacillus thuringiensis* subesp. Kurstaki, *Bacillus thuringiensis* subesp. Tenebrionis;

M.26. Compuestos aminofuranona:

4-{[(6-Bromopirid-3-il)metil](2-fluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.1),

4-{[(6-Fluoropirid-3-il)metil](2,2-difluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.2),

4-{[(2-Cloro1,3-tiazolo-5-il)metil](2-fluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.3),

4-{[(6-Cloropirid-3-il)metil](2-fluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.4),

4-{[(6-Cloropirid-3-il)metil](2,2-difluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.5),

4-{[(6-Cloro-5-fluoropirid-3-il)metil](metil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.6),

4-{[(5,6-Dicloropirid-3-il)metil](2-fluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.7),

4-{[(6-Cloro-5-fluoropirid-3-il)metil](ciclopropil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.8),

4-{[(6-Cloropirid-3-il)metil](ciclopropil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.9) y

4-{[(6-Cloropirid-3-il)metil](metil)amino}furan-2(5H)-ona (M26.10);

M.27. Diversos compuestos: fosfuro de aluminio, amidoflumet, benclotiaz, benzoximato, bifenazato, borax, bromopropilato, cianuro, cienopirafeno, ciflumetofeno, quinometionato, dicofol, fluoroacetato, fosfina, piridalilo, pirifluquinazona, azufre, compuestos de azufre orgánico, tártaro emético, sulfoxaflor, N-R'-2,2-dihalo-1-R''ciclopropanocarboxamida-2-(2,6-dicloro-α,α,α-trifluoro-p-tolil)hidrazona o N-R'-2,2-di(R''')propionamida-2-(2,6-dicloro-α,α,α-trifluoro-p-tolil)hidrazona, donde R' es metilo o etilo, halo es cloro o bromo, R'' es hidrógeno o metil y R''' es metilo o etilo, 4-But-2-iniloxi-6-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-2-fluoro-pirimidina (M27.1), éster 1,1'-[(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-4-[[(2-ciclopropilacetil)oxi]metil]-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-decahidro-12-hidroxi-4,6a,12b-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2H,11H-nafto[2,1-b]pirano[3,4-e]piran-3,6-diílico] del ácido ciclopropanoacético (M27.2) y

8-(2-Ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano (M27.3).

Los compuestos del grupo M que se pueden obtener comercialmente se pueden ver en The Pesticide Manual, 13a Edición, British Crop Protección Council (2003) entre otras publicaciones.

El paraoxon y su preparación se ha descrito en Farm Chemicals Handbook, Volume 88, Meister Publishing Company, 2001. el Flupirazofos ha sido descrito en Pesticide Science 54, 1988, p.237-243 y en US 4822779. AKD

1022 y su preparación ha sido descrita en US 6300348. Las antranilamidas M23.1 a M23.6 han sido descritas en WO 2008/72743 y WO 200872783, aquellos M23.7 a M23.12 en WO2007/043677. La ftalamida M 21.1 se conoce de WO 2007/101540.-El compuesto alquiniléter M27.1 se ha descrito por ejemplo en JP 2006131529. Los compuestos de azufre orgánico han sido descritos en WO 2007060839. Los compuestos de isoxazolina M 22.1 a M 22.8 han sido descritos por ejemplo en WO2005/085216, WO 2007/079162, WO 2007/026965, WO 2009/126668 y WO2009/051956. Los compuestos de aminofuranona M 26.1 a M 26.10 han sido descritos por ejemplo en WO 2007/115644. El derivado piripiropeno M 27.2 ha sido descrito en WO 2008/66153 y WO 2008/108491. El compuesto de piridazina M 27.3 ha sido descrito en JP 2008/115155. Los compuestos malononitrilo como (M24.1) y (M24.2) han sido descritos en WO 02/089579, WO 02/090320, WO 02/090321, WO 04/006677, WO 05/068423, WO 05/068432 y WO 05/063694. Todos los documentos a los que se acaba de hacer referencia se incorporan aquí como referencia en toda su extensión.

Los fungicidas que se pueden mezclar con los compuestos de la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a: acilalaninas tales como benalaxilo, metalaxilo, ofurace, oxadixilo; derivados amina tales como aldimorf, dodina, dodemorf, fenpropimorf, fenpropidina, guazatina, iminoctadina, espiroxamina, tridemorf; anilinopirimidinas tales como pirimetanilo, mepanipirim o cirodinilo; antibióticos tales como Cicloheximida, griseofulvina, kasugamicina, natamicina, polioxina o estreptomicina; azoles tales como bitertanol, bromoconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquiconazol, flusilazol, hexaconazol, imazalil, metconazol,

miclobutanil, penconazol, propiconazol, procloraz, protioconazol, tebuconazol, triadimefon, triadimenol, triflumizol, triticonazol, flutriafol, dicarboximidas tales como Iprodion, myclozolin, procimidón, vinclozolina; ditiocarbamatos tales como ferbam, nabam, maneb, mancozeb, metam, metiram, propineb, policarbamato, tiram, ziram, zineb; compuestos heterocíclicos tales como anilazina, benomilo, boscalida, carbendazima, carboxina, oxicarboxina, ciazofamida, dazomet, ditianón, famoxadón, fenamidón, fenarimol, fuberidazol, flutolanil, furametopir, isoprotiolano, mepronilo, nuarimol, probenazol, proquinazida, pirofenox, piroquilon, quinoxifenilo, siltiofam, tiabendazol, tifluzamida, tiofanato-metilo, tiadinilo, triciclazol, triforina; fungicidas de cobre tales como el caldo bordelés, acetato de cobre, oxicloruro de cobre, sulfato de cobre básico; derivados de nitrofenilo tales como binapacril, dinocap, dinobutón, nitroftalisopropilo; fenilpirroles tales como fenpiclonil o fludioxonil fludioxonilo,

Azufre; Otros fungicidas tales como acibenzolar-S-metilo, bentiavalicarb, carpropamida, clorotalonil, ciflufenamida, cimoxanilo, diclomezina, diclocitina, dietofencarba, edifen-fos, etaboxam, fenhexamida, fentin-acetato, fenoxanilo, ferimzona, fluazinam, fosetil, fosetil-Iprovalicarbo, hexaclorobenceno, metrafeno, pencicuron, propamocarb, ftalida, toloclofos-metilo, quintozeno, zoxamida; estrobilurinas tales como azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, quresoxim-metilo, me-tominostrobina, orysastrobina, picoxistrobina o trifloxistrobina; derivados del ácido sulfénico tales como captafol, captan, diclofluanida, folpet, tolilfluanida; cinememidas y análogos tales como dimetomorfo, flumetover o flumorph.

III. Usos y Métodos

Debido a su excelente actividad, los compuestos de fórmula (Id), y en particular los compuestos de fórmula (Ie) y (*S*)-Ie, se pueden utilizar para controlar plagas. Por lo tanto, la presente invención también provee un método para controlar plagas animales, donde dicho método comprende tratar las plagas, su suministro de alimento, su hábitat o su terreno de cría o una planta cultivada, el material de propagación de las plantas (por ejemplo las semillas), el suelo, el área, el material o el ambiente en el cual las plagas están desarrollándose o se pueden desarrollar, o los materiales, las plantas cultivadas, el material de propagación de las plantas (por ejemplo las semillas), los suelos, las superficies o espacios que se deben proteger del ataque o la infestación de la plaga con una cantidad eficaz como plaguicida de un compuesto de fórmula (Id), o una sal del mismo, o una composición según se definió anteriormente.

En una forma de realización, el método de la invención sirve para proteger el material de propagación de las plantas (por ejemplo las semillas) y la planta que crece a partir del mismo del ataque o la infestación de una plaga animal y comprende tratar el material de propagación de las plantas (por ejemplo las semillas) con una cantidad eficaz como plaguicida de un compuesto de fórmula (Id) o un sal del mismo agrícolamente aceptable según se definió anteriormente o con una cantidad eficaz como plaguicida de una composición agrícola según se definió anteriormente y según se define más adelante. El método de la invención no se limita a la protección del "sustrato" (la planta, el material de propagación de las plantas, el material del suelo etc.) que se trata de acuerdo con la invención, sino que también tiene un efecto preventivo, por lo tanto, por ejemplo, provee protección a una planta que crece

a partir de un material de propagación de las plantas (por ejemplo las semillas) que se ha tratado, sin haber tratado la planta en sí.

En una forma de realización de la presente invención relacionada con aplicaciones agrícolas, "plagas animales" se seleccionan preferiblemente entre artrópodos y nematodos, más preferiblemente entre insectos, arácnidos y nematodos perjudiciales, y aún más preferiblemente entre insectos, ácaros y nematodos.

La invención provee además una composición agrícola para combatir dichas plagas animales, que comprende una de dichas cantidades de por lo menos un compuesto de fórmula (Id) o por lo menos una sal de los mismos agrícolamente útil, y por lo menos un vehículo líquido y/o sólido inerte agrícolamente aceptable que tiene una acción plaguicida y, si se desea, por lo menos un tensioactivo. Una composición con dichas características puede contener un único compuesto activo de fórmula (Id), o una sal del mismo, o una mezcla de varios compuestos activos de fórmula (Id), o su sales, de acuerdo con la presente invención. La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender un isómero individual o mezclas de isómeros así como tautómeros individuales o mezclas de tautómeros.

La plaga animal, es decir los insectos, arácnidos y nematodos, la planta, el suelo o el agua en el cual la planta está creciendo se puede poner en contacto con los compuestos de la presente de fórmula (Id) o las composición(es) que los contienen mediante cualquier método de aplicación conocido en el arte. De esa manera, " poner en contacto" incluye tanto al contacto directo (aplicación de los compuestos/composiciones directamente sobre el animal de la plaga o la planta - típicamente al follaje, al tallo o a las

raíces de la planta) y el contacto indirecto (aplicación de los compuestos/composiciones al lugar donde está el animal de la plaga o la planta).

Los compuestos de fórmula (Id) o las composiciones plaguicidas que los comprenden se pueden utilizar para proteger plantas y cultivos en crecimiento del ataque o la infestación por plagas animales, especialmente insectos, ácaros o arácnidos por contacto de la planta/cultivo con una cantidad eficaz como plaguicida de los compuestos de fórmula I. El término "cultivo" se refiere a cultivos tanto en crecimiento como cosechados.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones que los comprenden son particularmente importantes en el control de una multitud de insectos en diversos plantas cultivadas, como por ejemplo cereales, cultivos en los que interesan las raíces, cultivos oleaginosos, hortalizas, especias, plantas ornamentales, por ejemplo, semillas de trigo duro y otros cereales, cebada, avena, centeno, maíz (maíz forrajero y maíz / maíz dulce y de campo), soja, oleaginosas crucíferas, algodón, girasoles, bananas, arroz, canola, nabina, remolacha azucarera, remolacha forrajera, berenjenas, papas, césped, pasturas, hierba, hierba forrajera, tomates, puerros, calabaza / calabaza, lechuga iceberg, pimiento, pepinos, melones, especies de Brassica, melones, frijoles, guisantes, ajo, cebollas, zanahorias, plantas tuberosas como papas, caña de azúcar, tabaco, uvas, petunias, geranio / pelargonio, pensamientos e impatiens.

Los compuestos de la presente invención se emplean como tales o en forma de composiciones por tratamiento de los insectos o las plantas, el material de propagación de las plantas, como por ejemplo las semillas, el suelo,

las superficies, los materiales o recintos que se deben proteger del ataque de los insectos con una cantidad eficaz como insecticida de los compuestos activos. La aplicación se puede llevar a cabo tanto antes como después de la infección de las plantas, el material de propagación de las plantas, como por ejemplo las semillas, el suelo, las superficies, los materiales o recintos por los insectos.

La presente invención también incluye un método para combatir plagas animales que comprende poner en contacto a las plagas animales, su hábitat, terreno de cría, suministro de alimento, las plantas cultivadas, semillas, el suelo, área, material o ambiente en el cual el plagas animales están desarrollándose o se pueden desarrollar, o los materiales, las plantas, semillas, los suelos, las superficies o espacios que se deben proteger del ataque o la infestación de los animales con una cantidad eficaz como plaguicida de una mezcla de por lo menos un compuesto activo de fórmula (Id). Además, las plagas animales se pueden controlar por contacto de la plaga objetivo, su suministro de alimento, hábitat, terreno de cría o el lugar donde se encuentra con una cantidad eficaz como plaguicida de los compuestos de fórmula I. De esta manera, la aplicación se puede llevar a cabo antes o después de la infección por la plaga del lugar, cultivos en crecimiento, o cultivos cosechados.

En una forma de realización, los compuestos de la invención también se puede aplicar preventivamente a los lugares donde se espera que ocurra el ataque de las plagas.

Los compuestos de fórmula (Id) se pueden utilizar también para proteger a las plantas en crecimiento del ataque o la infestación por plagas por contacto de la planta con una cantidad eficaz como plaguicida de compuestos de

fórmula (Id). De esta manera, el "contacto" incluye tanto al contacto directo (aplicación de los compuestos/composiciones directamente a la plaga y/o a la planta - típicamente al follaje, al tallo o a las raíces de la planta) como al contacto indirecto (aplicación de los compuestos/composiciones al lugar de la plaga y/o planta).

"Lugar" significa el hábitat, terreno de cría, planta, semillas, suelo, área, material o ambiente en el cual una plaga o parásito está creciendo o donde se puede desarrollar, excluyendo al cuerpo de un animal.

La expresión “material de propagación de las plantas” se refiere a cualquiera de las partes de una planta que sirva para propagarla. En general, el material de propagación de las plantas incluye al producto del óvulo maduro de plantas gimnospermas y angiospermas que se obtiene después de la fertilización y cierto crecimiento dentro de la planta progenitora e incluye a las semillas, frutos, pseudofrutos, infructescencias y también rizomas, bulbos, tubérculos, bulbos y esquejes.

Se debe comprender que la expresión "material de propagación de las plantas" denota a todas las partes genéricas de la planta, por ejemplo a las semillas y material vegetativo de la planta tal como esquejes y tubérculos (por ejemplo papas), que se puede utilizar para la multiplicación de la planta. Esto incluye: semillas, raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas, brotes, retoños y otras partes de las plantas. También se pueden incluir los plantones y plantas jóvenes, que se deben transplantar después de la germinación o después de emerger del suelo. Dichos materiales de propagación de las plantas se pueden tratar profilácticamente con una compuesto para protección de la planta ya sea al plantar o transplantar o antes de esto.

Se debe comprender que la expresión "plantas cultivadas" incluye a las plantas que se han modificado por cría, mutagénesis o ingeniería genética. Las plantas modificadas genéticamente son plantas, cuyo material genético se ha modificado por el uso de técnicas de ADN recombinante de una manera que no se podría obtener fácilmente en circunstancias naturales por cruza, mutaciones o recombinación natural. Típicamente, al material genético de una planta modificada genéticamente se integran uno o más genes para mejorar ciertas propiedades de la planta. Dichas modificaciones genéticas también incluyen, pero de manera no taxativa, a: modificación post-transicional dirigida de proteína(s) (oligo- o polipéptidos) poli por ejemplo por glicosilación o adiciones de polímeros tales como unidades preniladas, acetiladas o farnesiladas o unidades de PEG (por ejemplo según se divulga en Biotechnol Prog. 2001 jul-ago; 17(4):720-8., Protein Eng Des Sel. 2004 ene; 17(1):57-66, Nat Protoc. 2007; 2(5):1225-35., Curr Opin Chem Biol. 2006 oct; 10(5):487-91. Epub 2006 ago 28., Biomaterials. 2001 mar; 22(5):405-17, Bioconjug Chem. 2005 ene-feb; 16(1):113-21).

Se debe comprender también que la expresión "plantas cultivadas" incluye a las plantas que se han hecho tolerantes a la aplicación de clases específicas de herbicidas, como por ejemplo inhibidores de la hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD); inhibidores de la acetolactato sintasa (ALS), como por ejemplo sulfonil ureas (véanse por ejemplo US 6.222.100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) o imidazolinonas (véanse por ejemplo US 6.222.100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529,

WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); inhibidores de la enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), como por ejemplo el glifosato (véase por ejemplo WO 92/00377); inhibidores de la glutamina sintetasa (GS), como por ejemplo glufosinato (véanse por ejemplo EP-A-0242236, EP-A-242246) o herbicidas de oxinilo (véase por ejemplo US 5.559.024) como resultado de los métodos de cría convencionales o ingeniería genética. Varias plantas cultivadas se han hecho tolerantes a herbicidas por métodos de cría convencionales (mutagenesis), por ejemplo colza de verano Clearfield® (Canola) es tolerante a las imidazolinonas, por ejemplo al imazamox. Se han utilizado métodos de ingeniería genética para hacer que las plantas cultivadas, como por ejemplo soja, algodón, maíz, remolachas y colza, sean tolerantes a herbicidas, como por ejemplo al glifosato y al glufosinato, algunas de las cuales que se pueden obtener comercialmente con los nombres comerciales RoundupReady® (glifosato) y LibertyLink® (glufosinato).

Se debe comprender que la expresión "plantas cultivadas" también incluye a las plantas que, por el uso de técnicas de ADN recombinante son capaces de sintetizar una o más proteínas insecticidas, especialmente aquellas que se conocen del género bacteriano Bacillus, en particular de *Bacillus thuringiensis*, como por ejemplo δ-endotoxinas, por ejemplo CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) o Cry9c; proteínas insecticidas vegetativas (VIP), por ejemplo VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A; proteínas insecticidas de nematodos que colonizan bacterias, por ejemplo Fotorhabdus spp. o Xenorhabdus spp.; toxinas producidas por animales, como por ejemplo toxinas de escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas, u otras neurotoxinas específicas para los insectos; toxinas producidas por hongos, tales como las

toxinas de Streptomycetes, lectinas de plantas, como por ejemplo lectinas de arveja o cebada, aglutininas; inhibidores de proteinasa, como por ejemplo inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, inhibidores de patatina, cistatina o papaína; proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP), como por ejemplo ricina, maíz-RIP, abrina, luffina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, como por ejemplo 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdisteroide-IDP-glicosil-transferasa, colesterol oxidasas, inhibidores de ecdisona o HMG-CoA-reductasa; bloquedores de canales de iones, como por ejemplo bloquedores de los canales de sodio o calcio, hormona juvenil esterasa; receptores de la hormona diurética (receptores de helicoquinina); estilbeno sintasa, bibencil sintasa, quitinasas o glucanasas. En el contexto de la presente invención, se debe comprender expresamente que dichas proteínas insecticidas o toxinas también son pre-toxinas, proteínas híbridas, proteínas truncadas o modificadas de otra manera. Las proteínas híbridas se caracterizan por una nueva combinación de dominios de proteína, (véase, por ejemplo WO 02/015701). Otros ejemplos adicionales de dichas toxinas o plantas modificadas genéticamente capaces de sintetizar dichas toxinas se divulgan, por ejemplo, en EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/018810 y WO 03/052073. Los métodos para producir dichas plantas modificadas genéticamente generalmente son conocidas por las personas con experiencia en el arte y se han descrito, por ejemplo, en las publicaciones mencionados anteriormente. Dichas proteínas insecticidas contenidas en las plantas modificadas genéticamente confieren a las plantas que producen dichas proteínas protección contra las plagas perjudiciales de ciertos grupos taxonómicos de artrópodos, en particular a escarabajos

(Coleoptera), moscas (Diptera), y mariposas y polillas (Lepidoptera) y nematodos parásitos de las plantas (Nematoda).

También se debe comprender que la expresión "plantas cultivadas" incluye a las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la resistencia o tolerancia de dichas plantas a patógenos bacterianos, virales o fúngicos. Algunos ejemplos de dichas proteínas son las denominadas “proteínas relacionadas con la patogénesis” (proteínas PR, véase, por ejemplo EP-A 0 392 225), genes de resistencia a las enfermedades de las plantas (por ejemplo cultivares de papa, que expresan genes de resistencia que actúan contra *Phytophthora infestans* derivada de la papa salvaje mejicana *Solanum bulbocastanum*) o T4-lisozima (por ejemplo cultivares de papa capaces de sintetizar dichas proteínas con mayor resistencia contra bacterias tales como *Erwinia amilvora*). Los métodos para producir dichas plantas modificadas genéticamente generalmente son conocidos por las personas con experiencia en el arte y se han descrito, por ejemplo, en las publicaciones mencionados anteriormente.

También se debe comprender que la expresión "plantas cultivadas" incluye a las plantas que, mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la productividad (por ejemplo producción de biomasa, rendimiento en grano, contenido de almidón, contenido de aceite o contenido de proteína), tolerancia a las inundaciones, a la salinidad u otros factores ambientales limitantes del crecimiento o tolerancia a plagas y patógenos fúngicos, bacterianos o virales de dichas plantas.

También se debe comprender que la expresión "plantas cultivadas" incluye a las plantas que, por el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una cantidad modificada de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la nutrición humana o animal, por ejemplo cultivos de oleaginosas que producen ácidos grasos omega-3 de cadena larga o ácidos grasos insaturados omega-9 que promueven la salud (por ejemplo la colza Nexera®).

También se debe comprender que la expresión "plantas cultivadas" incluye a las plantas que contienen, por el uso de técnicas de ADN recombinante, una cantidad modificada de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar producción de materias primas, por ejemplo papas que producen mayores cantidades de amilopectina (por ejemplo la papa Amflora®).

En general, "cantidad eficaz como plaguicida" se refiere a la cantidad de ingrediente activo que es necesaria para conseguir un efecto observable sobre el crecimiento, incluyendo a los efectos de: necrosis, muerte, retardo, prevención, y eliminación, destrucción, o reducción de otro tipo de la aparición y actividad del organismo objetivo. La cantidad eficaz como plaguicida puede variar para los diversos compuestos/composiciones que se utilizan en la invención. Una cantidad eficaz como plaguicida de las composiciones también variará de acuerdo con las condiciones predominante tales como el efecto plaguicida que se desea y la duración, el clima, especies objetivo, el lugar, la modalidad de aplicación, y otras similares.

En el caso de tratamiento del suelo o de la aplicación al lugar donde habitan o anidan las plagas, la cantidad de ingrediente activo se encuentra

dentro del rango entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 500 g por cada 100 m^2, preferiblemente entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 20 g por cada 100 m^2.

Las proporciones de aplicación de costumbre en la protección de materiales son, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 g y aproximadamente 1000 g de compuesto activo por m^2 de material tratado, deseablemente entre aproximadamente 0,1 g y aproximadamente 50 g por cada m^2.

Las composiciones insecticidas para utilizar en la impregnación de materiales típicamente contienen entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 95 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 45 % en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 % en peso de por lo menos un repelente y/o insecticida.

Para utilizar en el tratamiento de plantas de cultivo, la proporción de aplicación de los ingredientes activos de la presente invención puede encontrarse dentro del rango entre aproximadamente 0,1 g y aproximadamente 4000 g por cada hectárea, deseablemente entre aproximadamente 25 g y aproximadamente 600 g por cada hectárea, más deseablemente entre aproximadamente 50 g y aproximadamente 500 g por cada hectárea.

Los compuestos de fórmula (Id) son eficaces por contacto (con el suelo, vidrio, paredes, mosquiteros para la cama, alfombras, partes de plantas o partes de animal), e ingestión (cebos, o partes de plantas).

Los compuestos de la invención también se pueden aplicar contra plagas de insectos que no atacan los cultivos, como por ejemplo hormigas,

termitas, avispas, moscas, mosquitos, grillos, o cucarachas. Para utilizar contra dichas plagas que no atacan los cultivos, los compuestos de fórmula (Id) se utilizan preferiblemente en una composición de cebo. El cebo puede ser un preparado líquido, sólido o semisólido (por ejemplo un gel). A los cebos sólidos se les puede dar diversas formas apropiadas para la respectiva aplicación por ejemplo gránulos, bloques, palillos, discos. Los cebos líquidos se pueden usar para llenar diversos dispositivos para asegurar una correcta aplicación, por ejemplo recipientes abiertos, dispositivos rociadores, generadores de gotas, o fuentes evaporadoras. Los geles pueden ser a base de matrices acuosas o aceitosas y se pueden formular según las necesidades particulares en términos de pegajosidad, retención de humedad o características de envejecimiento.

El cebo que se emplee en la composición es un producto, que es suficientemente atractivo para incitar a los insectos tales como hormigas, termitas, avispas, moscas, mosquitos, grillos etc. o cucarachas a comerlo. El atractivo se puede manipular usando un estimulante de la alimentación o feromonas sexuales. Los estimulantes de la alimentación se seleccionan, por ejemplo, pero no exclusivamente, entre proteínas animales y/o vegetales (carne, harina de pescado o de sangre, partes de insectos, yemas de huevo), de grasas y aceites de origen animal y/o vegetal, o mono-, oligo- o poliorganosacáridos, especialmente entre sacarosa, lactosa, fructosa, dextrosa, glucosa, almidón, pectina o aún melazas o miel. Partes frescas o en putrefacción de frutos, cultivos, plantas, animales, insectos o partes específicas de los mismos también puede servir como estimulante de la alimentación. Se sabe que las feromonas sexuales son más específicas para los insectos. Las feromonas específicas se describen en la literatura y aquellos con experiencia

en el arte las conocen.

Para utilizar en composiciones de cebo, el contenido típico de ingrediente activo es de entre aproximadamente 0,001 % en peso y aproximadamente 15 % en peso, deseablemente entre aproximadamente 0,001 % en peso y aproximadamente 5% en peso de compuesto activo.

Las formulaciones de compuestos de fórmula (Id) como aerosoles (por ejemplo en latas rociadoras), sprays al aceite o bombas aspersoras son muy apropiadas para que un usuario no profesional controle plagas tales como moscas, pulgas, garrapatas, mosquitos o cucarachas. Las recetas de aerosoles preferiblemente están compuestas por el compuesto activo, solventes tales como alcoholes inferiores (por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol), cetonas (por ejemplo acetona, metil etil cetona), hidrocarburos parafínicos (por ejemplo querosenes) con rangos de ebullición de entre aproximadamente 50 y 250 °C, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, agua, auxiliares adicionales tales como emulsionantes tales como monooleato de sorbitol, etoxilato de oleilo con 3-7 moles de óxido de etileno (por ejemplo Labrafil® M 1944 CS), alcohol graso etoxilado, aceites aromáticos tales como aceites etéreos, ésteres de ácidos grasos de cadena media con alcoholes inferiores, compuestos carbonílicos aromáticos, de ser apropiado estabilizantes tales como benzoato de sodio, tensioactivos anfotéricos, epóxidos inferiores, ortoformiato de trietilo y, de ser necesario, propelentes tales como propano, butano, nitrógeno, aire comprimido, dimetil éter, dióxido de carbono, óxido nitroso, o mezclas de dichos gases.

Las composiciones de spray al aceite difieren de las recetas de

aerosoles porque no se utilizan propelentes. Para utilizar en composiciones de spray, el contenido de ingrediente activo es de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 80 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 % en peso y aún más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 15 % en peso.

Los compuestos de fórmula (Id), o las sales de los mismos, y sus respectivas composiciones también se pueden utilizar en [productos contra] mosquitos y espirales, cartuchos de humo, placas vaporizadoras o vaporizadores de larga duración y también en papeles matapolillas, placas matapolillas u otros sistemas vaporizadores independientes del calor.

Los métodos para controlar las enfermedades infecciosa transmitidas por los insectos (por ejemplo malaria, dengue y fiebre amarilla, filiariasis linfática, y leishmaniasis) con compuestos de fórmula (Id), o sales de los mismos, y sus respectivas composiciones también comprenden tratar las superficies de cabañas y casas, rociar en el aire y la impregnación de cortinas, tiendas, artículos de indumentaria, mosquiteros para la cama, trampas para moscas tsetse u otras cosas similares. Las composiciones insecticidas para aplicar a fibras, telas, tejidos de punto, materiales no tejidos, materiales de redecillas o láminas y tarpaulinas comprenden preferiblemente una mezcla que incluye al insecticida, opcionalmente un repelente y por lo menos un aglutinante. Algunos repelentes apropiados son por ejemplo N,N-Dietil-meta-toluamida (DEET), N,N-dietilfenilacetamida (DEPA), 1-(3-ciclohexan-1-il-carbonil)-2-metilpiperina, ácido (2-hidroximatilciclohexil)acético lactona, 2-etil-1,3-hexandiol, indalona, metilneodecanamida (MNDA), un piretroide que no se utiliza para el control de insectos tal como (+)-trans-crisantemato de (+/-)-3-alil-

2-metil-4-oxociclopent-2-(+)-enilo (Esbiotrina), un repelente derivado de extractos de plantas o idéntico a los mismos, como limoneno, eugenol, (+)-Eucamalol (1), (-)-1-epi-eucamalol o extractos vegetales crudos de plantas tales como *Eucaliptus maculata, Vitex rotundifolia, cimbopogan martinii, cimbopogan citratus* (lemongrass), *Cimopogan nartdus* (citronella). Algunos aglutinantes apropiados se seleccionan por ejemplo entre polímeros y copolímeros de ésteres vinílicos de ácidos alifáticos (por ejemplo acetato de vinilo y versatato de vinilo), ésteres de alcoholes acrílicos y metacrílicos, como por ejemplo acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, y acrilato de metilo, hidrocarburos mono- y di-etilénicamente insaturados, como por ejemplo estireno, y dienos alifáticos, como por ejemplo butadieno. La impregnación de cortinas y mosquiteros para camas generalmente se realiza por inmersión del material textil en emulsiones o dispersiones del insecticida o rociándolo sobre dichos materiales.

Los compuestos de fórmula (Id) y sus composiciones también se pueden utilizar para proteger materiales de madera tales como árboles, cercos, durmientes, etc. y edificaciones tales como casas, dependencias externas, fábricas, y también materiales de construcción, muebles, cueros, fibras, artículos vinílicos, cables eléctricos y alambres etc. de las hormigas y/o termitas, y para controlar hormigas y termitas para evitar que dañen cultivos o seres humanos (por ejemplo cuando las plagas invaden casas e instalaciones públicas). Los compuestos de fórmula (Id) se aplican no solo a la superficie del suelo circundante o al interior del suelo bajo el piso para proteger a los materiales de madera sino que también se puede aplicar a artículos con partes de madera tales como las superficies del contrapiso de´hormigón, columnas de

alcobas, vigas, maderas terciadas, muebles, etc., artículos de madera tales como tableros de partículas, tableros de una cara, etc. y artículos vinílicos tales como cables eléctricos recubiertos, láminas vinílicas, materiales aislantes térmicos tales como espumas de estireno, etc. En el caso de que la aplicación contra las hormigas pueda causar daños a los cultivos o seres humanos, las sustancias para controlar hormigas de la presente invención se aplican a los cultivos o al suelo que los rodea, o se aplican directamente a los hormigueros o a otros lugares similares.

IV. Tratamiento para semillas

En algunas formas de realización de la invención, los compuestos de fórmula (Id) también son apropiados para el tratamiento de semillas para proteger a las semillas de las plagas de insectos, en particular de las plagas de insectos que viven en el suelo y las raíces y brotes de la planta resultantes contra las plagas del suelo e insectos que atacan las hojas.

Los compuestos de fórmula (Id) son particularmente útiles para la protección de las semillas de las plagas que habitan en el suelo y las raíces y brotes resultantes de la planta contra las plagas que habitan en el suelo y los insectos que atacan las hojas. Se prefiere la protección de las raíces y brotes resultantes de la planta. Es más preferible la protección de brotes resultantes de la planta de insectos que comen las hojas y chupadores, donde la protección de los áfidos es la más preferida.

Por lo tanto, la presente invención comprende un método para proteger semillas de insectos, en particular de insectos del suelo y las raíces y brotes de los plantones de los insectos, en particular de los insectos del suelo y que atacan las hojas, donde dicho método comprende poner en contacto las

semillas antes de sembrar y/o después de la pregerminación con un compuesto de la fórmula general (Id), o una sal de los mismos. En particularmente preferible un método, donde se protegen las raíces y brotes de la planta, más preferiblemente un método, donde los brotes de las plantas se protegen de los insectos que comen las hojas y chupadores, aún más preferiblemente un método, donde los brotes de las plantas se protegen de los áfidos.

El término semillas abarca a las semillas y propágulos de la planta de todas las clases, que incluyen pero de manera no taxativa, a: semillas verdaderas, pedazos de semillas, retoños, bulbos, frutos, tubérculos, granos, esquejes, brotes cortados y otros similares y en una forma de realización preferida significa semillas verdaderas.

La expresión tratamiento para semillas"" comprende a todas las técnicas de tratamiento para semillas apropiadas conocidas en el arte, como por ejemplo preparación de las semillas, recubrimiento de las semillas, espolvoreo de las semillas, remojo de las semillas y peletizado de las semillas.

La presente invención también comprende a las semillas recubiertas con el compuesto activo o que lo contienen.

La expresión "recubierto con y/o que lo contienen" generalmente significa que el ingrediente activo está presente en la mayor parte de la superficie del producto de propagación en el momento de la aplicación, aunque una mayor o menor parte del ingrediente puede penetrar dentro del producto de propagación, dependiendo del método de aplicación. Cuando dicho producto de propagación se (re)planta, este puede absorber el ingrediente activo.

Las semillas apropiadas incluyen, pero de manera no taxativa, semillas de cereales, cultivos de raíces, cultivos de oleaginosas, verduras, especias,

plantas ornamentales, por ejemplo semillas de trigo duro y otros, cebada, avena, centeno, maíz (maíz forrajero y maíz dulce y de campo), soja, cultivos de oleaginosas, crucíferas, algodón, girasol, bananas, arroz, colza oleaginosa, nabina, remolacha azucarera, remolacha forrajera, berenjenas, papas, pastos, césped, pastos para forraje, tomates, puerros, calabaza, col, lechuga iceberg, pimiento, pepinos, melones, especies de Brassica, porotos, arvejas, ajo, cebollas, zanahorias, plantas tuberosas tales como papas, caña de azúcar, tabaco, uvas, petunias, geranio / pelargonios, pensamientos e impatiens.

Además, los compuestos activos también se pueden utilizar para el tratamiento de semillas de plantas, que toleran la acción de herbicidas o fungicidas o insecticidas debido a la cría, incluyendo a los métodos de ingeniería genética. Por ejemplo, los compuestos activos se pueden emplear en el tratamiento de semillas procedentes de plantas, que son resistentes a herbicidas del grupo que consiste en: sulfonilureas, imidazolinonas, glufosinato-amonio o glifosato-isopropilamonio y sustancias activas análogas (véanse por ejemplo, EP-A-0242236, EP-A-242246) (WO 92/00377) (EP-A-0257993, U.S. Pat. No. 5.013.659) o en plantas de cultivo transgénicas, por ejemplo algodón, con la capacidad de producir toxinas de *Bacillus thuringiensis* (toxinas Bt) que hacen a las plantas resistentes a ciertas plagas (EP-A-0142924, EP-A-0193259).

Además, los compuestos activos de la invención se pueden utilizar también para el tratamiento de semillas procedentes de plantas, que tienen características modificadas en comparación con plantas existentes, que se pueden haber generado por ejemplo por métodos de cría tradicionales y/o la generación de mutantes, o por procedimientos recombinantes). Por ejemplo, se

han descrito varios casos de modificaciones recombinantes de plantas de cultivo con el propósito de modificar el almidón que sintetizan las plantas (por ejemplo WO 92/11376, WO 92/14827, WO 91/19806) o de plantas de cultivo transgénicas con una composición de ácidos grasos modificada (WO 91/13972).

La aplicación del tratamiento para semillas del compuesto activo típicamente se lleva a cabo por aspersión o espolvoreo de las semillas antes de sembrar las plantas y antes de la emergencia de las plantas.

Las composiciones que son especialmente útiles para los tratamientos para semillas incluyen:

A Concentrados solubles (SL, LS)

D Emulsiones (EW, EO, ES)

E Suspensiones (SC, OD, FS)

F Gránulos dispersables en agua y gránulos solubles en agua (WG, SG)

G Polvos dispersables en agua y polvos solubles en agua (WP, SP, WS)

H Formulaciones en gel (GF)

I Polvos espolvoreables (DP, DS)

Las composiciones convencionales para el tratamiento de semillas incluyen, por ejemplo, concentrados floables FS, soluciones LS, polvos para tratamiento en seco DS, polvos dispersables en agua para tratamientos con lechadas WS, polvos solubles en agua SS y emulsión ES y EC y composición en gel GF. Dichas composiciones se pueden aplicar a las semillas diluidas o sin diluir. La aplicación a las semillas se lleva a cabo antes de sembrar, ya sea

directamente sobre las semillas o después de haber pregerminado esta última.

En una forma de realización preferida, se utiliza una composición FS para tratar semillas. Típicamente, una composición FS puede comprender aproximadamente 1-800 g/l de ingrediente activo, aproximadamente 1-200 g/l de tensioactivo, entre aproximadamente 0 y 200 g/l de agente anticongelante, entre aproximadamente 0 y 400 g/l de aglutinante, entre aproximadamente 0 y 200 g/l de un pigmento y hasta aproximadamente 1 litro de un solvente, preferiblemente agua.

Las composiciones FS de compuestos de fórmula I para tratar semillas especialmente preferidas usualmente comprenden entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 80% en peso (entre 1 y 800 g/l) del ingrediente activo, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 % en peso (entre 1 y 200 g/l) de por lo menos un tensioactivo, por ejemplo entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 5 % en peso de un humectante y entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 % en peso de un agente dispersante, hasta aproximadamente 20 % en peso, por ejemplo entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 % de un agente anticongelante, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 % en peso, por ejemplo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 % en peso de un pigmento y/o una tintura, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40 % en peso, por ejemplo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40 % en peso de un aglutinante (agente de adherencia), opcionalmente hasta aproximadamente 5 % en peso, por ejemplo entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 % en peso de un espesante, opcionalmente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 % de un agente antiespumante, y opcionalmente un conservante tal como un

biocida, antioxidante u otras cosas similares, por ejemplo en una cantidad entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 % en peso y una carga/vehículo hasta un 100 % en peso.

Las composiciones de tratamiento para semillas también pueden comprender adicionalmente aglutinantes y opcionalmente colorantes. Se pueden agregar aglutinantes para mejorar la adherencia de los materiales activos sobre las semillas después del tratamiento. Algunos aglutinantes apropiados incluyen, pero de manera no taxativa, a: homo- y copolímeros de óxidos de alquileno como el óxido de etileno u óxido de propileno, poli(acetato de vinilo), alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidonas, y copolímeros de los mismos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, homo- y copolímeros acrílicos, polietilenaminas, polietilenamidas y polietileniminas, polisacáridos como celulosas, tilosa y almidón, homo- y copolímeros de poliolefinas como copolímeros de olefina/anhídrido maleico, poliuretanos, poliésteres, homo y copolímeros de poliestireno.

Opcionalmente, en la composición también se pueden incluir colorantes o tinturas. Algunos colorantes o tinturas apropiados para tratar composiciones para semillas incluyen, pero de manera no taxativa, a: Rhodamina B, C.I. Pigmento Rojo 112, C.I. Rojo Sudán G, pigmento azul 15:4, pigmento azul 15:3, pigmento azul 15:2, pigmento azul 15:1, pigmento azul 80, pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 13, pigmento rojo 112, pigmento rojo 48:2, pigmento rojo 48:1, pigmento rojo 57:1, pigmento rojo 53:1, pigmento anaranjado 43, pigmento anaranjado 34, pigmento anaranjado 5, pigmento verde 36, pigmento verde 7, pigmento blanco 6, pigmento marrón 25, violeta básico 10, violeta básico 49, rojo ácido 51, rojo ácido 52, rojo ácido 14, azul

ácido 9, amarillo ácido 23, rojo básico 10, rojo básico 108.

En algunas composiciones de la invención también se puede utilizar un agente gelatinizante. Un ejemplo no limitante de un agente gelatinizante es el carragenano (Satiagel®)

En el tratamiento de semillas, las proporciones de aplicación de los compuestos de fórmula (Id) generalmente son de entre aproximadamente 0,1 g y aproximadamente 10 kg por 100 kg de semillas, preferiblemente entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 5 kg por 100 kg de semillas, más preferiblemente entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 1000 g por cada 100 kg de semillas y en particular entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 200 g por cada 100 kg de semillas.

Por lo tanto, la invención también se refiere a semillas que comprenden un compuesto de fórmula (Id), o una sal del mismo agrícolamente útil, según se definió aquí. La cantidad del compuesto de fórmula (Id), o la sal de los mismos agrícolamente útil, generalmente variará entre aproximadamente 0,1 g y aproximadamente 10 kg por 100 kg de semillas, preferiblemente entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 5 kg por 100 kg de semillas, en particular entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 1000 g por cada 100 kg de semillas. La proporción de aplicación variará dependiendo del cultivo específico, como saben aquellos con experiencia en el arte. Para cultivos específicos tales como la lechuga la proporción puede ser mayor que la que se especificó anteriormente.

A continuación se describirá adicionalmente la invención a través de los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

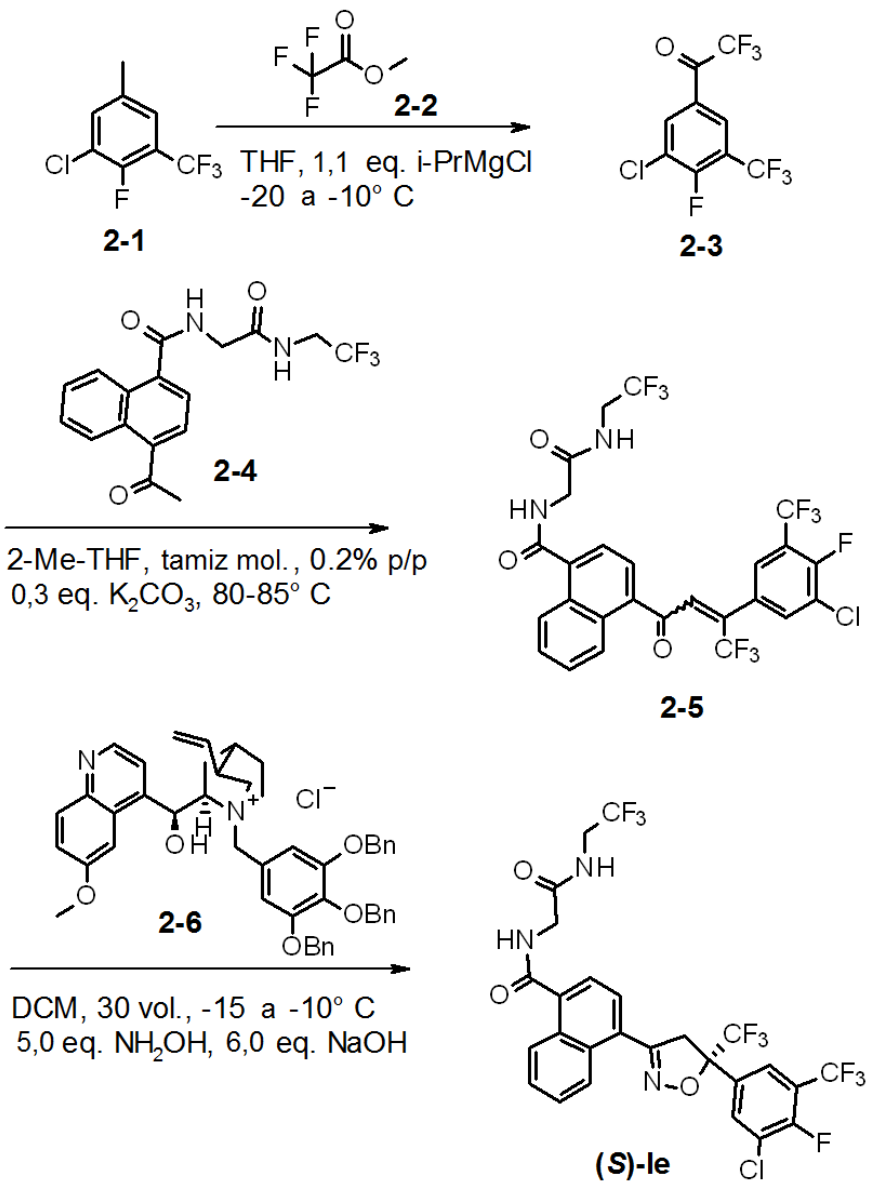
La invención se describe adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes que ilustran adicionalmente la invención, y no deben comprenderse como una limitación del alcance de la invención.

Ejemplos de Síntesis

Ejemplo de Síntesis 1: Síntesis de (*S*)-Ie

El compuesto de fórmula (*S*)-Ie de la invención se preparó de acuerdo con el Esquema 2 a continuación. El Compuesto **2-1** se describe en US 7.951.828 B1, incorporado en la presente a modo de referencia. La preparación del compuesto **2-4** se describe en US 8.217.180 B2 y US 8.546.618 B2, ambos incorporados en la presente a modo de referencia en su totalidad. Los catalizadores de transferencia de fase quiral basados en alcaloides cinchona similares a **2-6** se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en, por ejemplo, US 9.126.995 B2, WO 2011/104089 y US 2014/0206633, todos incorporados en la presente a modo de referencia. Además, Matoba et al., Angew. Chem. **2010**, 122, 5898-5902 describe el uso de estos catalizadores para preparar compuestos isoxazolina enantioméricamente puros.

Esquema 2



Paso 1

Se cargó 1-cloro-2-fluoro-5-iodo-3-(trifluorometil)benceno (**2-1**, 100 g, 0,31 mol) y tetrahidrofurano (THF, 200 ml, 2 volúmenes) en un reactor de 500 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a entre -15 y -20°C y se agregó una solución de *i*-PrMgCl en THF (2M, 170 ml, 0,34 mol, 1,1 eq.) al reactor lentamente (a lo largo de 30 min.) a entre -20 y -5°C. La mezcla

resultante se agitó durante 0,5-1 hora adicional y se verificó la finalización de la reacción por GCMS, que mostró que se había consumido el material de partida. Se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de metilo a la mezcla de reacción a lo largo de 0,5-1 hora a entre -20 y -5°C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a entre -20 y -10°C y se verificó la finalización de la reacción. Una ve completa la reacción, se agregó HCl acuoso (1 M, 500 ml) y la mezcla se agitó durante 1-2 horas a entre -5 y 5°C. La mezcla de reacción detenida se extrajo con ciclohexano dos veces (500 ml, 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo vacío para dar el intermediario **2-3** como un producto crudo (62,0 g, pureza 98,4%, 77,7%).

Paso 2

Se cargó 2-metiltetrahidrofurano (2-Me-THF, 25 ml, 5 vol.), el intermediario **2-4** (5,0 g, 17 mmol, 1 eq.), filtros moleculares (1,0 g, 20% p/p) y carbonato de potasio (0,7 g, 5,1 mmol, 0,3 eq.) en un recipiente de 3 bocas de 100 ml. La mezcla resultante se calentó a 75-85°C y el compuesto **2-3** se agregó por goteo a la mezcla a 75-85°C a lo largo de 0,5-1 hora. La mezcla luego se agitó durante otras 4 horas a la misma temperatura y se evaluó el progreso de la reacción mediante HPLC. Se agregó más K_2CO_3 (0,2 g, 1,7 mmol) y **2-3** (0,1 g, 0,34 mmol, 0,2 eq.) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas. La mezcla se enfrió a 30-40°C y se filtró. El material filtrado se concentró para dar un sólido marrón. El producto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el producto como un sólido amarillo (6,6 gramos, 79,7% de pureza). El producto luego se recristalizó desde acetonitrilo para dar el compuesto **2-5** con 44,9 % de rendimiento (4,0 gramos) y 91,6% de pureza.

Paso 3

Se cargó diclorometano (DCM, 150 ml, 30 vol.) y **2-5** (5,0 g, 7,95 mmol, 1,0 eq.) en un recipiente de tres bocas de 500 ml. La mezcla se agitó durante 10-30 min. hasta haberse disuelto el compuesto y luego se enfrió a entre -10 y 15°C. El catalizador de transferencia de fase **2-6** se agregó (0,18 g, 0,024 mmol, 0,03 eq.) a la solución y luego se agregó una solución de NH_2OH (50% p/p)/NaOH/H_2O (20 ml, 5 vol.) por goteo a entre -10 y 15°C a lo largo de 0,5-1 hora. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a entre -10 y 15°C y se tomó una muestra para el análisis mediante HPLC para verificar la finalización de la reacción, econtrándose en ese momento menos que 3,0% del material de partida. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de KH_2PO_4 (20 ml, 4 vol.) dos veces. La fase orgánica resultante se lavó adicionalmente con salmuera (20 ml) dos veces y luego se concentró bajo vacío a 30-40°C con adición concomitante de tolueno (20 ml, 4 vol.) y luego se concentró hasta secar.

A 4,9 gramos del producto crudo aislado se agregó 15 ml de tolueno en un recipiente de tres bocas y la mezcla se calentó a 60-70°C para disolver el sólido. La solución resultante se enfrió lentamente a 45-50° durante 1 hora y se agregó cristal de siembra (0,025 g, 0,05% p/p). La mezcla sembrada se agitó durante 1 hora a 45-50°C, luego se enfrió adicionalmente a 37-42°C durante 1 hora y luego se agitó durante otras 6 horas. During este tiempo se observó la cristalización del producto desde la solución. La mezcla se enfrió a 30-35°C durante 1 hora y se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró y la torta se lavó con tolueno (10 ml, 2 vol.). La torta luego se secó en un horno a 40-45° bajo vacío durante 6 horas para dar 2,3 gramos (45,1% de rendimiento) de (*S*)-le

con 99,4% de pureza y 99,3% de pureza quiral.

Usando el mismo método pero con un catalizador de transferencia de fase quiral alternativo (por ejemplo un isómero de 2-6), puede prepararse el compuesto (*R*)-Ie. De manera alternativa, puede prepararse un compuesto racémico de fórmula (Ie) sin el uso de un catalizador de transferencia de fase quiral. El paso final estos procesos se describe en los ejemplos siguientes.

Ejemplo de Síntesis 2: compuesto racémico (Ie)

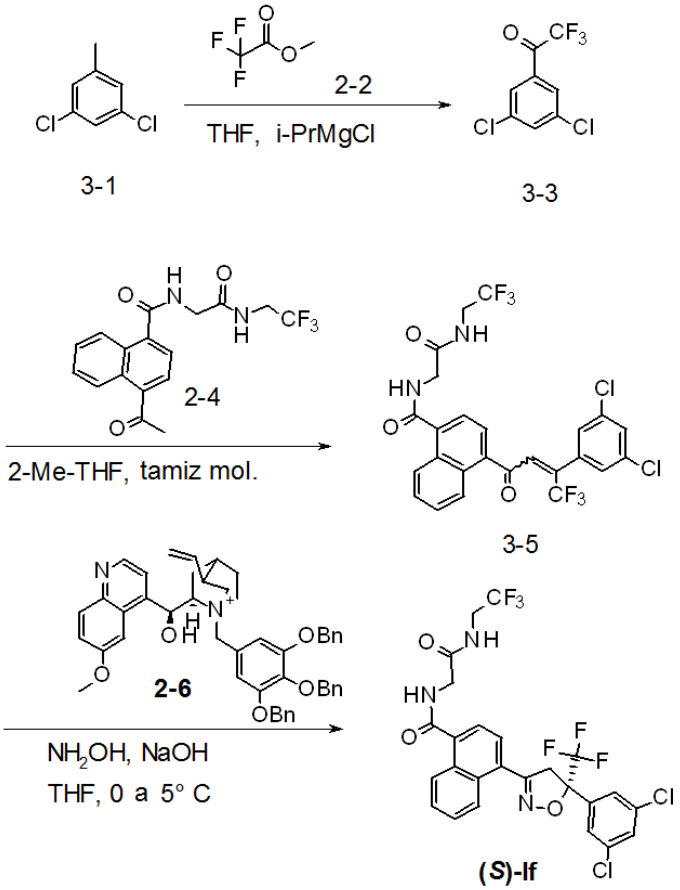
Paso 3

En un reactor de 5 litros se cargaron 2 litros (10 volúmenes) de DCM y 200,0 gramos (0,32 mol, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó durante 10-30 minutos para disolver el sólido. La solución se enfrió a 0-5°C y se agregó NH_2OH (50% p/p)/NaOH/H_2O (104,9 g/76,3 g/1,0 L) por goteo a 0-25°C a lo largo de 30-60 min. La mezcla resultante se agitó a 10-25°C durante 3 horas y luego se tomó una muestra para verificar la finalización de la reacción por HPLC, que mostró que se encontraba presente menos que 3,5% del material de partida. La mezcla se dejó en reposo y la fase en DCM se lavó con una solución saturada de KH_2PO_4 (0,8 L, 4 vol.) dos veces. La fase orgánica resultante se lavó adicionalmente con salmuera (0,8 L, 4 vol.) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo vacío a 30-40°C hasta secar y se obtuvo el producto crudo como un sólido amarillo (196,0 g, pureza: 94%, pureza quiral: 49,7%). El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando DCM:etanol (100:1 a 20:1) para obtener 138,0 gramos del producto puro (pureza: 99,5%, pureza quiral: 49,7%). El producto se secó adicionalmente para eliminar el tolueno dando 125,0 gramos como un sólido amarillo claro (rendimiento, 61,2%, pureza: 99,5%, pureza quiral: 49,7%).

Ejemplo de Síntesis 3: Preparación del compuesto (*S*)-If

El compuesto de fórmula (*S*)-If se preparó usando un proceso muy similar al provisto precedentemente para (*S*)-Ie con la diferencia clave de que se usó 1-iodo-3,5-diclorobenceno como material de partida en lugar de 1-cloro-2-fluoro-5-iodo-3-(trifluorometil)benceno. El proceso para la preparación de (*S*)-If se muestra en el Esquema 3 a continuación y se provee el procedimiento detallado para el Paso 3.

Esquema 3



Paso 3

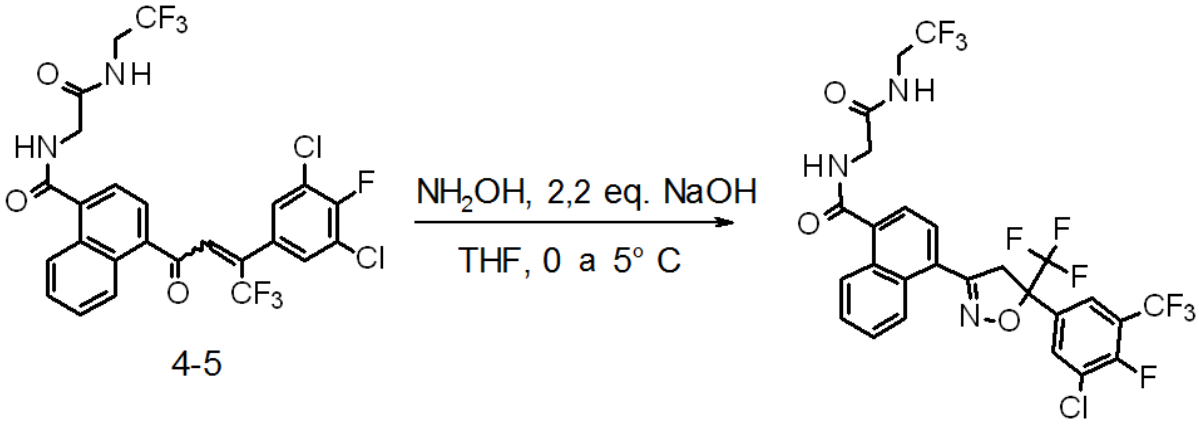
Se cargó diclorometano (150 ml, 30 vol.) y el intermediario 3-5 (5,0 g, 8,66

mmol, 1,0 eq.) en un recipiente de tres bocas de 500 ml y se agitó durante 10-30 minutos para disolver el sólido. La solución luego se enfrió a 0-5°C y se agregó catalizador de transferencia de fase quiral **2-6** (0,20 g, 0,026 mmol, 0,03 eq.). A la solución resultante se agregó una solución de NH_2OH (50% p/p)/NaOH/H_2O (20 ml, 5 vol.) por goteo a 0 a 5°C a lo largo de 0,5-1 hora. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a 0-5°C y luego se tomó una muestra para verificar la finalización de la reacción por HPLC, que mostró menos de 1% de material de partida. Las fases se dejaron en reposo y la fase en DCM se lavó con KH_2PO_4 saturado (20 ml, 4 vol.) dos veces. La fase orgánica luego se lavó con salmuera (20 ml, 4 vol.) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo vacío a 30-40°C con adición concomitante de tolueno (20 ml, 4 vol., dos veces) y luego se concentró hasta secar. Se cargó tolueno (15 ml, 3 vol.) y el producto crudo (5,0 g) en un recipiente de tres bocas de 50 ml y la mezcla se calentó a 60-70°C para disolver el sólido. La mezcla resultante se enfrió lentamente a 45-50°C a lo largo de 2 horas y se filtró. La torta de filtrado se lavó con tolueno (10 ml, 2 vol.) y el material filtrado se secó en un horno bajo vacío a 40-50°C durante 6 horas para dar el producto (2,5 g, rendimiento: 49,0%, pureza 99,4%, pureza quiral: 99,3%).

Ejemplo de Síntesis 4: Preparación del compuesto (Ic) donde X^1 y X^2 = Cl y X^3=F

El compuesto de fórmula (Ic), donde donde X^1 y X^2 = Cl y X^3=F, se preparó de acuerdo con un proceso muy similar al mostrado en los Esquemas 2 y 3 precedentes con la diferencia clave de que se usó 1,3-dicloro-2-fluoro-5-iodobenceno como material de partida en lugar de 1-cloro-2-fluoro-5-iodo-3-

(trifluorometil)benceno. El Paso 3 del proceso se describe en detalle a continuación.



4-5

(Ic), X^1, X^3=Cl, X^2=F

Se cargó el compuesto 4-5 (5 , 8,4 mmol, 1,0 eq.) y THF (30 ml, 6 vol.) en un recipiente de tres bocas de 100 ml. El sólido se disolvió y se agregó NaOH (1,5 g, 50%, 18,5 mmol, 2,2 eq.) y sulfato de hidroxilamina (0,6 g, 4,62 mmol, 0,55 eq.) a la mezcla a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos y se tomó una muestra para el análisis mediante HPLC, que indicó que se encontraba presente menos de 1,0% del material de partida. A la mezcla resultante se agregó KH_2PO_4 (1,3 g, 10,9 mmol, 1,3 eq.) y la mezcla se calentó a 20-25°C. Se dejaron separar las fases y se aisló la fase orgánica. El THF se retiró mediante destilación con adición concomitante de acetonitrilo (20 ml, 4 vol.) dos veces y luego se concentró hasta secar. Se agregó acetonitrilo (20 ml, 4 vol.) para disolver el residuo y la solución se enfrió a 25-30°C lentamente y se agitó a esta temperatura durante 180 min. El sólido se filtró y la torta se lavó con acetonitrilo (10 ml, 2 vol.). El sólido se secó bajo vacío a 30-35°C durante 6 horas para obtener el producto (2,1 g, 98,9% de pureza, rendimiento, 41,2%).

Ejemplos de formulaciones veterinarias inyectables de acción prolongada

Las siguientes composiciones inyectables de acción prolongada se preparan mezclando los siguientes ingredientes:

Ejemplo de Formulación 5:

Compuesto de fórmula (Ia)	30 % (p/v)
Etanol	9 % (p/v)
PEG 400	QS.

Ejemplo de Formulación 6

Compuesto de fórmula (Ia)	15 % (p/p)
PEG 400	85% (p/p)

Ejemplo de Formulación 7

Compuesto de fórmula (Ia)	26% (p/p)
PEG 400	74% (p/p)

Ejemplo de Formulación 8

Compuesto de fórmula (Ia)	26 % (p/p)
PEG 400	66 % (p/p)
Etanol	8 % (p/p)

Ejemplo de Formulación 9

Compuesto de fórmula (Ia)	26 % (p/p)
PEG 400	66 % (p/p)
Isopropanol	8 % (p/p)

Ejemplo de Formulación 10

Compuesto de fórmula (Ia)	26% (p/p)
PEG 400	64% (p/p)
Capryol 90	10% (p/p)

Ejemplo de Formulación 11

Compuesto de fórmula (Ia)	26% (p/p)
PEG	66% (p/p)
Alcohol bencílico	8% (p/p)

Ejemplo de Formulación 12

Compuesto de fórmula (*S*)-Ia	13% (p/p)
PEG 400	79% (p/p)
Etanol	8 % (p/p)

Ejemplo de Formulación 13:

Compuesto de fórmula Ic donde X^1, X^3= Cl, X^2 es F	30 % (p/v)
Etanol	9 % (p/v)
PEG 400	QS.

Ejemplo de Formulación 14:

Compuesto de fórmula (Ic), donde X^1=Cl, X^2=F, X^3=CF_3	30 % (p/v)
Etanol	9 % (p/v)
PEG 400	QS.

Ejemplo de Formulación 15

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, donde X^1, X^3= Cl, X^2 es F	13% (p/p)
PEG 400	79% (p/p)
Etanol	8 % (p/p).

Ejemplo de Formulación 16

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, donde X^1=Cl, X^2=F, X^3=CF_3	13% (p/p)
PEG 400	79% (p/p)
Etanol	8 % (p/p).

Ejemplo de Formulación 17

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, donde X^1, X^3= Cl, X^2 es H	13% (p/p)
PEG 400	79% (p/p)
Etanol	8 % (p/p).

Ejemplo de Formulación 18

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, donde X^1, X^2, X^3= cloro	13% (p/p)
PEG 400	79% (p/p)
Etanol	8 % (p/p).

Ejemplo de Formulación 19

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, X^1=Cl, X^2=F, X^3=CF_3	10% (p/v)
Etanol	8 % (p/p)
PEG 400	QS.

Ejemplo de Formulación 20

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, X^1=Cl, X^2=F, X^3=CF_3	10% (p/v)
PEG 400	QS.

Ejemplo de Formulación 21

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, X^1=Cl, X^2=F, X^3=CF_3	5% (p/v)
PEG 400	QS.

Ejemplo de Formulación 22

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, X^1=Cl, X^2=F, X^3=CF_3	10% (p/v)
Etanol	3 % (p/v)
PEG 400	QS.

Ejemplo de Formulación 23

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, X^1=Cl, X^2=F, X^3=CF_3	5% (p/v)
Etanol	8 % (p/v)

PEG 400 QS.

Ejemplo de Formulación 24

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, X^1=Cl, X^2=F, X^3=CF_3 2,5% (p/v)

PEG 400 QS.

Ejemplo de Formulación 25

Compuesto de fórmula (*S*)-Ic, X^1=Cl, X^2=F, X^3=CF_3 2,5% (p/v)

Etanol 8 % (p/v)

PEG 400 QS.

Ejemplo de Formulación 26

Compuesto de fórmula (S)-Ie 20% (p/v)

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) QS

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 27

Compuesto de fórmula (S)-Ie 10% (p/v)

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) QS

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 28

Compuesto de fórmula (S)-Ie 5% (p/v)

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) QS

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 29

Compuesto de fórmula (S)-Ie 2,5% (p/v)

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) QS

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 30

Compuesto de fórmula (S)-Ie 20% (p/v)

PEG 400 QS

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 31

Compuesto de fórmula (S)-Ie 10% (p/v)

PEG 400 QS

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 32

Compuesto de fórmula (S)-Ie 5% (p/v)

PEG 400 QS

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 33

Compuesto de fórmula (S)-Ie 2,5% (p/v)

PEG 400 QS

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 34

Compuesto de fórmula (S)-Ie 20% (p/v)

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) QS

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 35

Compuesto de fórmula (S)-Ie 10% (p/v)

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) QS

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 36

Compuesto de fórmula (S)-Ie 5% (p/v)

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) QS

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 37

Compuesto de fórmula (S)-Ie 2,5% (p/v)

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) QS

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 38

Compuesto de fórmula (S)-Ie 20% (p/v)

PEG 400 QS

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 39

Compuesto de fórmula (S)-Ie 10% (p/v)

PEG 400 QS

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 40

Compuesto de fórmula (S)-Ie 5% (p/v)

PEG 400 QS

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 41

Compuesto de fórmula (S)-Ie 2,5% (p/v)

PEG 400 QS

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v)

Alcohol bencílico 8% (p/v).

Ejemplo de Formulación 42

Compuesto de fórmula (S)-Ie 20% (p/v)

PEG 400 QS

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v).

Ejemplo de Formulación 43

Compuesto de fórmula (S)-Ie 10% (p/v)

PEG 400 QS

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v).

Ejemplo de Formulación 44

Compuesto de fórmula (S)-Ie 5% (p/v)

PEG 400 QS

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v).

Ejemplo de Formulación 45

Compuesto de fórmula (S)-Ie 2,5% (p/v)

PEG 400 QS

Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 840) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v).

Ejemplo de Formulación 46

Compuesto de fórmula (S)-Ie 20% (p/v)

PEG 400 QS

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v).

Ejemplo de Formulación 47

Compuesto de fórmula (S)-Ie 10% (p/v)

PEG 400 QS

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v).

Ejemplo de Formulación 48

Compuesto de fórmula (S)-Ie 5% (p/v)

PEG 400 QS

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v).

Ejemplo de Formulación 49

Compuesto de fórmula (S)-Ie 2,5% (p/v)

PEG 400 QS

Triglicéridos de cadena mediana (por ejemplo Miglyol® 812) 30% (p/v)

Monooleato de sorbitan 0,5% (p/v).

Ejemplo 50: Viscosidad de las formulaciones de acción prolongada

La viscosidad de las formulaciones en los Ejemplos 19-25 se midió para determinar su idoneidad para la inyección. Se usó polietilenglicol 400 (PEG 400) como referencia. Las condiciones a continuación se usaron para la medición:

Instrumento: viscómetro LVDV-E Brookfield

Eje: S31

Velocidad: 60 revoluciones por minuto (rpm)

Temperatura: 25°C

Volumen de muestra: 9,0 mL

Tiempo de medición: 2 a 3 minutos

Formulación	**Viscosidad medida en cPs**	**Error total permissible calculado**
Ejemplo 19	75,5	±5,75
Ejemplo 20	134,5	±6,344
Ejemplo 21	109,5	±6,093
Ejemplo 22	102,5	±6,023
Ejemplo 23	60,0	±5,598
Ejemplo 24	95,5	±5,953
Ejemplo 25	55,5	±5,553
PEG 400	93,0	±5,929

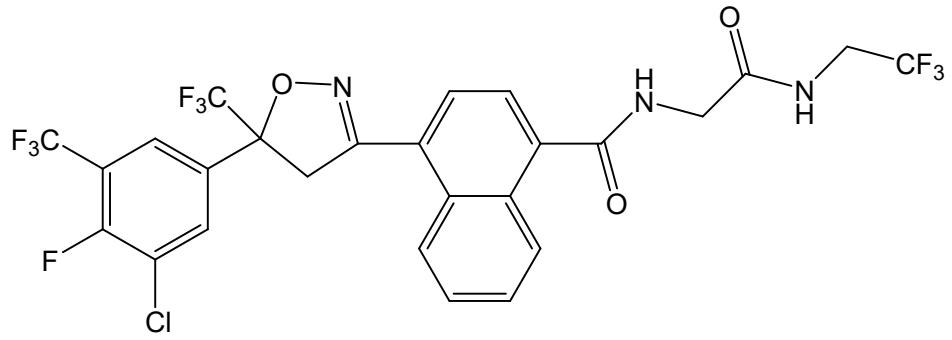
La viscosidad de cada una de las composiciones de los Ejemplos 18 a 24 resultó adecuada para la administración por inyección.

Ejemplos de eficacia:

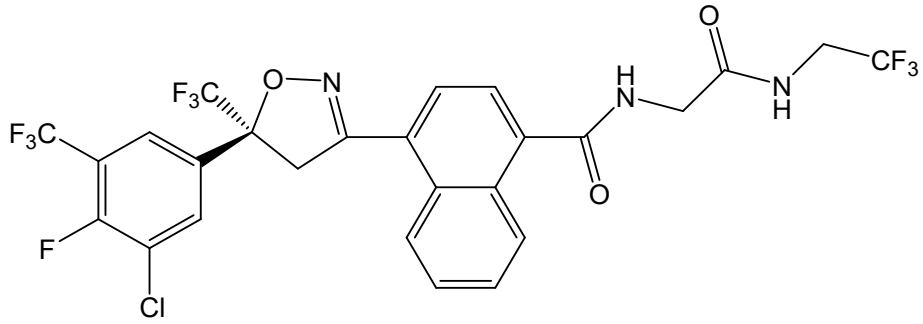
Ejemplo 51: Eficacia de la formulación inyectable contra garrapatas *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.

Se determinó la eficacia de las composiciones inyectables de acción prolongada de la invención que comprenden los compuestos de fórmula (Ie) y *(S)*-Ie, contra garrapatas *Rhipicephalus microplus* en el ganado vacuno contra

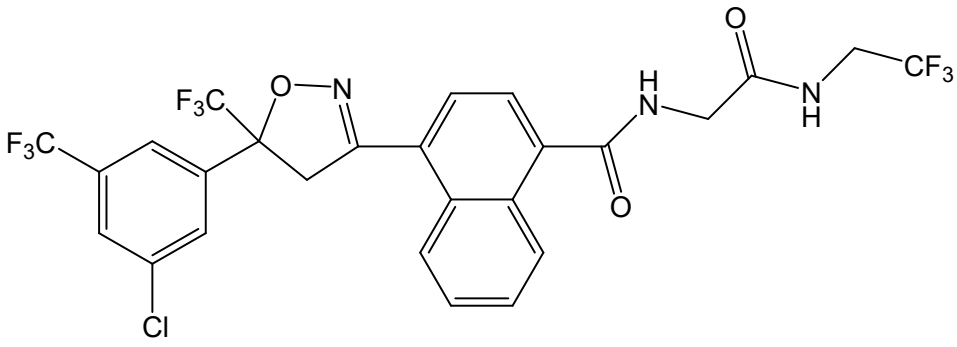
un grupo de control sin tratar. También se comparó la eficacia de las composiciones que comprenden los compuestos (Ie) y (*S*)-e con las composiciones inyectables que comprenden afoxolaner (fórmula Ia, 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida), y compuestos comparativos con las fórmulas (If) y *(S)*-If que se muestran a continuación.



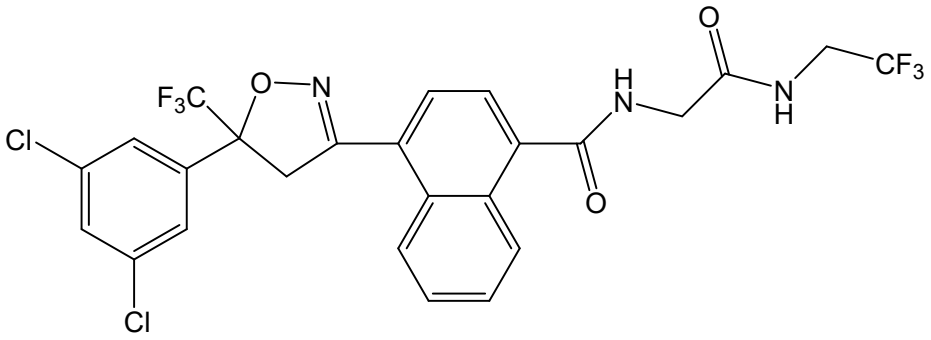
(Ie)



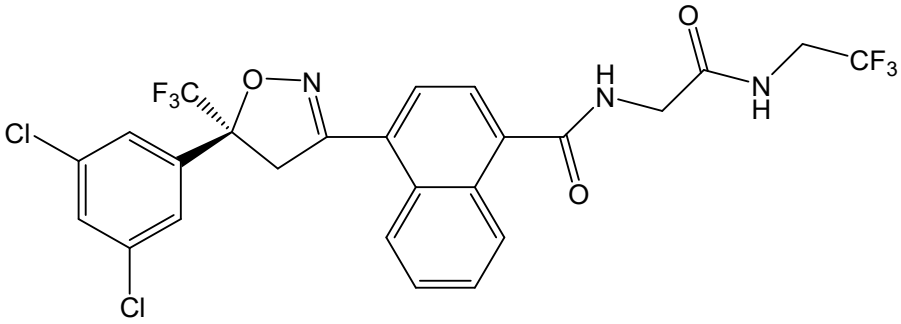
(S)-Ie



Afoxolaner, (Ia)



(If)



(S)-If

Cada compuesto se formuló en una composición inyectable en una concentración de 10% (p/v) en un vehículo que comprende 8% (p/v) de etanol y Q.S. con polietilenglicol 400. Los compuestos racémicos afoxolaner y (If) se dosificaron a 1,0 mg/kg de peso corporal y los *(S)*-enantiómeros (*(S)*-Ie y *(S)*-If) se dosificaron a 0,5 mg/kg de peso corporal. En cada grupo de estudio se utilizaron seis cabezas de ganado vacuno saludables. El ganado vacuno del grupo 1 se dejó sin tratar (control). El ganado vacuno de los grupos 2, 3, 4, 5 y 6 se trató el día 0 subcutáneamente con composiciones inyectables que comprendían los compuestos de fórmula Ie, *(S)*-If, *(S)*-Ie, afoxolaner (Ia) y (If), respectivamente. Varios semanas antes del tratamiento, el ganado se infestó tres veces por semana con aproximadamente 2500 larvas *de Rhipicephalus microplus* para establecer las infestaciones en curso. Cada animal se expuso por infestación con aproximadamente 5000 larvas de *R. Microplus* los días 7 y

21 y luego de eso cada 14 días. Las garrapatas que caían de cada animal en las anteriores 24 horas se recolectaron diariamente y se contaron desde el día 1 hasta el final del estudio. El ganado de los grupos de estudio 3, 5 y 6 ya no se infestó cuando la eficacia del tratamiento cayó significativamente.

A continuación, las Tablas 1A, 1B y 1C muestran el % de eficacia sobre el conteo total de garrapatas de las composiciones inyectables que comprenden a los compuestos de la invención ((Ie) y (*S*)-Ie) contra *R. Microplus* para determinados días hasta el día 110 después del tratamiento en comparación con el grupo de control sin tratar y los compuestos comparativos de isoxazolina. Como lo evidencian los datos de las siguientes tablas 1A, 1B y 1C, las composiciones que comprenden los compuestos (Ie) y *(S)*-Ie de la invención dosificados a 1,0 mg/kg y 0,5 mg/kg, respectivamente, proveen una eficacia sorprendente e inesperada contra las garrapatas *Rhipicephalus microplus* durante un período de tiempo prolongado en comparación con las composiciones que comprenden afoxolaner, (If) o *(S)*-If. Además, la eficacia de los compuestos (Ie) y *(S)*-Ie tiene también una acción más rápida que las composiciones que comprenden los otros compuestos de isoxazolina. La eficacia superior de los compuestos (Ie) (racémico) y *(S)*-Ie contra las garrapatas *R. Microplus* es inesperada e impredecible.

Tabla 1A: Conteo de garrapatas para medir la eficacia contra *Rhipicephalus microplus*

Grupo de tratamiento	**Promedio del % de eficacia (Conteo de garrapatas)**						
	Día 5	**Día 10**	**Día 20**	**Día 30**	**Día 40**	**Día 49**	**Día 55**
Grupo 2 (Ie)	69	100	100	100	100	100	100

Grupo 3 ((*S*)-lf)	39	27	33	86	100	36	0
Grupo 4 ((*S*)-le)	66	93	100	100	100	100	100
Grupo 5 afoxolaner	38	48	77	99	100	94	73
Grupo 6 (lf)	70	62	57	84	100	70	14

Tabla 1B: Conteo de garrapatas para medir la eficacia contra *Rhipicephalus microplus*

Grupo de tratamiento	**Promedio del % de eficacia (Conteo de garrapatas)**						
	Día 60	**Día 65**	**Día 70**	**Día 75**	**Día 80**	**Día 85**	**Día 88**
Grupo 2 (le)	100	100	100	100	100	100	100
Grupo 3 ((*S*)-lf)	-	-	-	-	-	-	-
Grupo 4 ((*S*)-le)	100	100	100	100	100	90	88
Grupo 5 afoxolaner	71	48	3	0	-	-	-
Grupo 6 (lf)	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 1C: Conteo de garrapatas para medir la eficacia contra *Rhipicephalus microplus*

Grupo de tratamiento	**Promedio del % de eficacia (Conteo de garrapatas)**			
	Día 95	**Día 100**	**Día 105**	**Día 110**
Grupo 2 (le)	100	100	93	82
Grupo 3 ((*S*)-lf)	-	-	-	-
Grupo 4 ((*S*)-le)	92	88	76	65

Grupo 5 afoxolaner	-	-	-	-
Grupo 6 (lf)	-	-	-	-

Ejemplo 52: Eficacia de las composiciones inyectables de acción prolongada contra *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos) en ganado vacuno

Se evaluó la eficacia de una composición inyectable de acción prolongada que comprende el compuesto de fórmula (*S*)-Ie contra la mosca de los cuernos en el ganado vacuno. Se seleccionaron para el estudio dos grupos de 15 ganado vacuno y se asignaron al azar a uno de dos grupos. El ganado del grupo 1 se dejó sin tratar y el ganado del grupo 2 se trató con una composición de acción prolongada de la invención que contenía 10% (p/v) del compuesto de fórmula (*S*)-Ie en un vehículo que comprendía 8% (p/v) de etanol en PEG 400 (QS). La composición se administró al ganado del grupo 2 en una dosis de 0,25 ml/50 kg de peso corporal. Cada animal fue infestado naturalmente con moscas de los cuernos, y se llevaron a cabo conteos de las moscas de los cuernos los días -2, 3, 7, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 37, 43, 45 y 48. A continuación, las tablas 2A y 2B abajo proveen los conteos de la mosca de los cuernos y el % de reducción del grupo tratado en relación con el control.

Tabla 2A

Grupo de tratamiento	**Media aritmética de conteos de la mosca de los cuernos y % de reducción**							
	Día 3	**Día 7**	**Día 10**	**Día 13**	**Día 16**	**Día 20**	**Día 23**	**Día 27**

Grupo 1 (sin tratar)	254,3	136,0	78,3	60,0	104,7	83,0	53,3	59,3
Grupo 2 ((*S*)-le)	26,7	35,0	16,0	22,0	44,7	36,0	30,7	22,7
% Reducción	89,5	74,3	79,6	63,3	57,3	56,6	42,5	61,8

Tabla 2B

Grupo de tratamiento	**Media aritmética de conteos de la mosca de los cuernos y % de reducción**					
	Día 30	**Día 34**	**Día 37**	**Día 43**	**Día 45**	**Día 48**
Grupo 1 (sin tratar)	71,0	47,7	73,3	43,0	66,7	44,0
Grupo 2 ((*S*)-le)	23,0	26,3	28,0	26,0	43,0	30,3
% Reducción	67,6	44,8	61,8	39,5	35,5	31,1

* * *

Habiendo descrito así en detalle diversas formas de realización de la presente invención, se debe comprender que la invención definida por los anteriores párrafos no se limita a los detalles particulares que se dan en la anterior descripción, ya que son posibles muchas variaciones evidentes de los mismos sin apartarse del espíritu ni del alcance de la presente invención.